ISSN 2029-2309
(online)

Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO OFICIALUS BIULETENIS

2019/22, 2019-11-25

OFFICIAL BULLETIN OF THE STATE PATENT BUREAU OF THE REPUBLIC OF LITHUANIA

IŠRADIMAI / INVENTIONS

Paraiškos / Applications – 2018 015 - 2019 026
Patentai / Patents – 6678 - 6681

22 2019 VILNIUS | dalis part

TURINYS

OFICIALŪS PRANEŠIMAI 2
Valstybinio patentų biuro pranešimas 3
Valstybių kodai 4
IŠRADIMAI 6
BB1A* Paskelbtos paraiškos (A)** 7
FG9A Išduoti patentai 10
PD9A, TA9A, TC9A, TH9A Patento pakeitimai 14
MM9A Panaikinti patentai 15
Vardinė rodyklė 16
Sisteminė rodyklė 17
Numerinė išradimų rodyklė 18
Numerinė paraiškų rodyklė 19
EUROPOS PATENTAI 20
FG9D Paskelbti patentai 20
FG4D Paskelbti patentai 21
PC9D Patento perdavimas 131
PD9D, DC9D, TH9A Patento pakeitimai 133
MM9D Išplėtimo panaikinimas 134
MG9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 135
MF9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 136
MM4D Panaikinti patentai 137
MG4D Patentai pripažinti negaliojančiais 138
ND9D Papildomos apsaugos liudijimai 231
Sisteminė patentų rodyklė 234
Numerinė patentų rodyklė 239
Klasifikacijos skyriai 244
CZ9Y Apeliacinio skyriaus sprendimai 245

* *Pagal PINO standartą ST.17*

** *Pagal PINO standartą ST.16*

VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO PRANEŠIMAS

Nuo 2016 m. sausio 1 d. VPB oficialus biuletenis skelbiamas 2 kartus per mėnesį – 10 ir 25 dienomis. Jeigu kalendorinio mėnesio 10 ar 25 diena yra nedarbo diena, VPB biuletenis paskelbiamas kitą po šios datos einančią darbo dieną. Iš anksto apskaičiuota konkreti paskelbimo diena yra nurodoma VPB biuletenio abiejų dalių tituliniuose lapuose.

Kiekvieno mėnesio 10 dieną skelbiamame VPB biuletenio numeryje skelbiami Lietuvos Respublikos Patentų, Dizaino, Prekių ženklų registrų duomenys už laikotarpį nuo ankstesnio mėnesio 16 dienos iki to mėnesio paskutinės dienos bei kita paskelbimo dieną aktuali oficiali informacija.

Kiekvieno mėnesio 25 dieną skelbiamame VPB biuletenio numeryje skelbiami Lietuvos Respublikos Patentų, Dizaino, Prekių ženklų registrų duomenys už laikotarpį nuo einamojo mėnesio nuo 1 iki 15 dienos bei kita paskelbimo dieną aktuali oficiali informacija.

VALSTYBIŲ, TERITORIJŲ, KITŲ SUBJEKTŲ IR TARPVYRIAUSYBINIŲ ORGANIZACIJŲ ŽYMĖJIMO KODAI PAGAL PINO STANDARTĄ ST.3

AD	Andora	AD	Andorra
AE	Jungtiniai Arabų Emyratai	AE	United Arab Emirates
AF	Afganistanas	AF	Afghanistan
AG	Antigva ir Barbuda	AG	Antigua and Barbuda
AI	Angilija	AI	Anguilla
AL	Albanija	AL	Albania
AM	Armėnija	AM	Armenia
AO	Angola	AO	Angola
AP	Afrikos regioninė pramoninės nuosavybės organizacija (ARIPO)	AP	African Regional Industrial Property Organization (ARIPO)
AR	Argentina	AR	Argentina
AT	Austrija	AT	Austria
AU	Australija	AU	Australia
AW	Aruba	AW	Aruba
AZ	Azerbaidžanas	AZ	Azerbaijan
BA	Bosnija ir Hercegovina	BA	Bosnia and Herzegovina
BB	Barbadosas	BB	Barbados
BD	Bangladešas	BD	Bangladesh
BE	Belgija	BE	Belgium
BF	Burkina Fasas	BF	Burkina Faso
BG	Bulgarija	BG	Bulgaria
BH	Bahreinas	BH	Bahrain
BI	Burundis	BI	Burundi
BJ	Beninas	BJ	Benin
BM	Bermuda	BM	Bermuda
BN	Brunėjus Darusalamas	BN	Brunei Darussalam
BO	Bolivijos Daugiatautė Valstybė	BO	Bolivia (Plurinational State of
BQ	Boneras, Sint Eustatijus ir Saba	BQ	Bonaire, Sint Eustatius and Saba
BR	Brazilija	BR	Brazil
BS	Bahamos	BS	Bahamas
BT	Butanas	BT	Bhutan
BV	Buvė Sala	BV	Bouvet Island
BW	Botsvana	BW	Botswana
BX	Beneliukso intelektinės nuosavybės tarnyba (BOIP)	BX	Benelux Office for Intelectual Property (BOIP)
BY	Baltarusija	BY	Belarus
BZ	Belizas	BZ	Belize
CA	Kanada	CA	Canada
CD	Kongo Demokratinė Respublika	CD	Democratic Republic of the Congo
CF	Centrinės Afrikos Respublika	CF	Central African Republic
CG	Kongas	CG	Congo
CH	Šveicarija	CH	Switzerland
CI	Dramblio Kaulo Krantas	CI	Cote d'Ivoire
CK	Kuko Salos	CK	Cook Islands
CL	Čilė	CL	Chile
CM	Kamerūnas	CM	Cameroon
CN	Kinija	CN	China
CO	Kolumbija	CO	Colombia
CR	Kosta Rika	CR	Costa Rica
CU	Kuba	CU	Cuba
CV	Žaliasis Kyšulys	CV	Cape Verde
CW	Kurakao	CW	Curaçao
CY	Kipras	CY	Cyprus
CZ	Čekija	CZ	Czech Republic
DE	Vokietija	DE	Germany
DJ	Džibutis	DJ	Djibouti
DK	Danija	DK	Denmark
DM	Dominika	DM	Dominica
DO	Dominikos Respublika	DO	Dominican Republic
DZ	Alžyras	DZ	Algeria
EA	Eurazijos patentų organizacija (EAPO)	EA	Eurasian Patent Organization (EAPO)
EC	Ekvadoras	EC	Ecuador
EE	Estija	EE	Estonia
EG	Egiptas	EG	Egypt
EH	Vakarų Sachara	EH	Western Sahara
EM	Vidaus rinkos harmonizavimo tarnyba (prekių ženklai ir dizainai) (OHIM)	EM	Office for Harmonization in the Internal Market (Trademarks and Designs) (OHIM)
EP	Europos patentų tarnyba (EPT)	EP	European Patent Office (EPO)
ER	Eritrėja	ER	Eritrea
ES	Ispanija	ES	Spain
ET	Etiopija	ET	Ethiopia
EU	Europos Sąjunga	EU	European Union
FI	Suomija	FI	Finland
FJ	Fidžis	FJ	Fiji
FK	Folklando Salos (Malvinai)	FK	Falkland Islands (Malvinas)
FO	Farerų Salos	FO	Faroe Islands
FR	Prancūzija	FR	France
GA	Gabonas	GA	Gabon
GB	Jungtinė Karalystė	GB	United Kingdom
GC	Persijos įlankos Arabų valstybių bendradarbiavimo tarybos patentų tarnyba (GCC patentų tarnyba)	GC	Patent Office of the Cooperation Council for the Arab States of the Gulf (GCC Patent Office)
GD	Grenada	GD	Grenada
GE	Gruzija	GE	Georgia
GG	Gernsis	GG	Guernsey
GH	Gana	GH	Ghana
GI	Gibraltaras	GI	Gibraltar
GL	Grenlandija	GL	Greenland
GM	Gambija	GM	Gambia
GN	Gvinėja	GN	Guinea
GQ	Pusiaujo Gvinėja	GQ	Equatorial Guinea
GR	Graikija	GR	Greece
GS	Pietų Georgijos ir Pietų Sandvičo Salos	GS	South Georgia and the South Sandwich Islands
GT	Gvatemala	GT	Guatemala
GW	Bisau Gvinėja	GW	Guinea-Bissau
GY	Gajana	GY	Guyana
HK	Honkongas, Kinija	HK	Hong Kong, China
HN	Hondūras	HN	Honduras
HR	Kroatija	HR	Croatia
HT	Haitis	HT	Haiti
HU	Vengrija	HU	Hungary
IB	Pasaulinės intelektinės nuosavybės organizacijos Tarptautinis biuras (WIPO)	IB	International Bureau of the World Intellectual Property Organization (WIPO)
ID	Indonezija	ID	Indonesia
IE	Airija	IE	Ireland
IL	Izraelis	IL	Israel
IM	Meno sala	IM	Isle of Man
IN	Indija	IN	India
IQ	Irakas	IQ	Iraq
IR	Irano Islamo Respublika	IR	Iran (Islamic Republic of)
IS	Islandija	IS	Iceland
IT	Italija	IT	Italy
JE	Džersis	JE	Jersey
JM	Jamaika	JM	Jamaica
JO	Jordanija	JO	Jordan
JP	Japonija	JP	Japan
KE	Kenija	KE	Kenya
KG	Kirgizija	KG	Kyrgyzstan
KH	Kambodža	KH	Cambodia
KI	Kiribatis	KI	Kiribati
KM	Komorai	KM	Comoros
KN	Sent Kitsas ir Nevis	KN	Saint Kitts and Nevis
KP	Korėjos Liaudies Demokratinė Respublika	KP	Democratic People's Republic of Korea
KR	Korėjos Respublika	KR	Republic of Korea

KW	Kuveitas	KW	Kuwait
KY	Kaimanų Salos	KY	Cayman Islands
KZ	Kazachstanas	KZ	Kazakhstan
LA	Laoso Liaudies Demokratinė Respublika	LA	Lao People's Democratic Republic
LB	Libanas	LB	Lebanon
LC	Sent Lusija	LC	Saint Lucia
LI	Lichtenšteinas	LI	Liechtenstein
LK	Šri Lanka	LK	Sri Lanka
LR	Liberija	LR	Liberia
LS	Lesotas	LS	Lesotho
LT	Lietuva	LT	Lithuania
LU	Liuksemburgas	LU	Luxembourg
LV	Latvija	LV	Latvia
LY	Libija	LY	Libya
MA	Marokas	MA	Morocco
MC	Monakas	MC	Monaco
MD	Moldova	MD	Republic of Moldova
ME	Juodkalnija	ME	Montenegro
MG	Madagaskaras	MG	Madagascar
MK	Šiaurės Makedonija	MK	North Macedonia
ML	Malis	ML	Mali
MM	Mianmaras	MM	Myanmar
MN	Mongolija	MN	Mongolia
MO	Makao, Kinija	MO	Macao, China
MP	Marianos Šiaurinės Salos	MP	Northern Mariana Islands
MR	Mauritanija	MR	Mauritania
MS	Montseratas	MS	Montserrat
MT	Malta	MT	Malta
MU	Mauricijus	MU	Mauritius
MV	Maldyvai	MV	Maldives
MW	Malavis	MW	Malawi
MX	Meksika	MX	Mexico
MY	Malaizija	MY	Malaysia
MZ	Mozambikas	MZ	Mozambique
NA	Namibija	NA	Namibia
NE	Nigeris	NE	Niger
NG	Nigerija	NG	Nigeria
NI	Nikaragva	NI	Nicaragua
NL	Nyderlandai	NL	Netherlands
NO	Norvegija	NO	Norway
NP	Nepalas	NP	Nepal
NR	Nauru	NR	Nauru
NZ	Naujoji Zelandija	NZ	New Zealand
OA	Afrikos intelektinės nuosavybės organizacija (OAPI)	OA	African Intellectual Property Organization (OAPI)
OM	Omanas	OM	Oman
PA	Panama	PA	Panama
PE	Peru	PE	Peru
PG	Papua Naujoji Gvinėja	PG	Papua New Guinea
PH	Filipinai	PH	Philippines
PK	Pakistanas	PK	Pakistan
PL	Lenkija	PL	Poland
PT	Portugalija	PT	Portugal
PW	Palau	PW	Palau
PY	Paragvajus	PY	Paraguay
QA	Kataras	QA	Qatar
QZ	Bendrijos augalų veislių tarnyba (Europos Sąjunga)	QZ	Community Plant Variety Office (European Union) (CPVO)
RO	Rumunija	RO	Romania
RS	Serbija	RS	Serbia
RU	Rusijos Federacija	RU	Russian Federation
RW	Ruanda	RW	Rwanda
SA	Saudo Arabija	SA	Saudi Arabia
SB	Saliamono Salos	SB	Solomon Islands
SC	Seišeliai	SC	Seychelles
SD	Sudanas	SD	Sudan
SE	Švedija	SE	Sweden
SG	Singapūras	SG	Singapore
SH	Šv. Elenos, Dangun Žengimo ir Tristano da Kunjos salos	SH	Saint Helena, Ascension and Tristan da Cunha
SI	Slovėnija	SI	Slovenia
SK	Slovakija	SK	Slovakia
SL	Siera Leonė	SL	Sierra Leone
SM	San Marinas	SM	San Marino
SN	Senegalas	SN	Senegal
SO	Somalis	SO	Somalia
SR	Surinamas	SR	Suriname
SS	Pietų Sudanas	SS	South Sudan
ST	San Tomė ir Prinsipė	ST	Sao Tome and Principe
SV	Salvadoras	SV	El Salvador
SX	Sint Martenas (Olandijos dalis)	SX	Sint Maarten (Dutch part)
SY	Sirijos Arabų Respublika	SY	Syrian Arab Republic
SZ	Svazilendas	SZ	Swaziland
TC	Terkso ir Kaikoso Salos	TC	Turks and Caicos Islands
TD	Čadas	TD	Chad
TG	Togas	TG	Togo
TH	Tailandas	TH	Thailand
TJ	Tadžikija	TJ	Tajikistan
TL	Rytų Timoras	TL	Timor–Leste
TM	Turkmėnija	TM	Turkmenistan
TN	Tunisas	TN	Tunisia
TO	Tonga	TO	Tonga
TR	Turkija	TR	Turkey
TT	Trinidadas ir Tobagas	TT	Trinidad and Tobago
TV	Tuvalu	TV	Tuvalu
TW	Taivanis, Kinijos provincija	TW	Taiwan, Province of China
TZ	Tanzanija	TZ	United Republic of Tanzania
UA	Ukraina	UA	Ukraine
UG	Uganda	UG	Uganda
US	Jungtinės Amerikos Valstijos	US	United States of America
UY	Urugvajus	UY	Uruguay
UZ	Uzbekistanas	UZ	Uzbekistan
VA	Vatikanas	VA	Holy See
VC	Sent Vinsentas ir Grenadinai	VC	Saint Vincent and the Grenadines
VE	Venesuelos Bolivaro Respublika	VE	Venezuela (Bolivarian Republic of)
VG	Didžiosios Britanijos Mergelių Salos	VG	British Virgin Islands
VN	Vietnamas	VN	Viet Nam
VU	Vanuatu	VU	Vanuatu
WO	Pasaulinė intelektinės nuosavybės organizacija (WIPO Tarptautinis biuras)	WO	World Intellectual Property Organization (WIPO) (International Bureau)
WS	Samoa	WS	Samoa
XN	Šiaurės patentų institutas (NPI)	XN	Nordic Patent Institute (NPI)
XU	Tarptautinė naujų augalų veislių apsaugos sąjunga	XU	International Union for the Protection of New Varieties of Plants (UPOV)
XV	Višegrado patentų institutas (VPI)	XV	Visegrad Patent Institute (VPI)
XX	nežinomos valstybės, kiti subjektai ar organizacijos	XX	Unknown states, other entities or organizations
YE	Jemenas	YE	Yemen
ZA	Pietų Afrikos Respublika	ZA	South Africa
ZM	Zambija	ZM	Zambia
ZW	Zimbabvė	ZW	Zimbabwe

IŠRADIMAI

*(11)** Dokumento numeris
Number of the document

(13) Dokumento rūšis**:
A - paskelbta patentinė paraiška
B - išduotas patentas
T - Europos patento apibrėžties vertimas
Kind of document:
A - published Application
B - granted Patent
T - translation of European Patent Claim

(15) Atitaisymas
Patent correction information

(21) Paraiškos numeris
Application number

(22) Paraiškos padavimo data
Date of filing the application

(24) Liudijimo įsigaliojimo data
Date of coming into effect of SPC

(30) Prioriteto paraiškos numeris, data, valstybės kodas***
Priority application number, date, code of country

(41) Paraiškos paskelbimo data
Date of publication of the application

(45) Patento paskelbimo data
Date of publication of the patent

(46) Apibrėžties vertimo paskelbimo data
Date of publication of the claims translation

(48) Atitaisymo data
Date of issuance of a corrected patent document

(51) Tarptautinės patentų klasifikacijos indeksai
Indication of International Patent Classification

(54) Išradimo pavadinimas
Title of the invention

(57) Išradimo apibrėžtis/Referatas
Claim/Abstract

(60) Paraiškos, paduotos užsienio patentų tarnybai, duomenys (paraiškos numeris, paraiškos padavimo data, valstybės kodas)
Data relating to the application filed with a foreign patent office (application number, date, code of country)

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris
Number of the earlier application

(68) Patento numeris
Patent number

(71) Pareiškėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas
Name and address of applicant, code of country

(72) Išradėjo vardas, pavardė, valstybės kodas
Name of inventor, code of country

(73) Savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas
Name and address of grantee, code of country

(74) Patentinio patikėtinio registracijos numeris/ atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas
Name, registration number, address of attorney/representative, code of country

(83) Mikroorganizmo deponavimo numeris ir vieta, valstybės kodas
Number and place of deposit of the microorganism, code of country

(85) Nacionalinio PCT lygio pradžios data
Date of commencement of the national phase pursuant to the PCT

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo duomenys (paraiškos numeris, paraiškos padavimo data)
Data relating to the filing PCT application (number of application, date of filing application)

(87) Tarptautinės paraiškos paskelbimo duomenys (paskelbimo numeris, paskelbimo data)
Publication data of the PCT application (publication number, publication date)

(92) Vaisto ar augalų apsaugos priemonės pirmojo nacionalinio registravimo liudijimo numeris ir išdavimo data
Number and date of the first national authorization to place the medicinal or plant protection product on the market

(93) Vaisto ar augalų apsaugos priemonės pirmojo registravimo regioninėje ekonominėje bendrijoje liudijimo numeris, išdavimo data ir valstybės kodas
Number, date and code of country of origin of the first authorization to place the medicinal or plant protection product on the market within regional economic community

(94) Liudijimo galiojimo termino pasibaigimo data
Calculated date of expiry of the SPC

(95) Veikliosios medžiagos pavadinimas
Name of the product protected by the basic patent

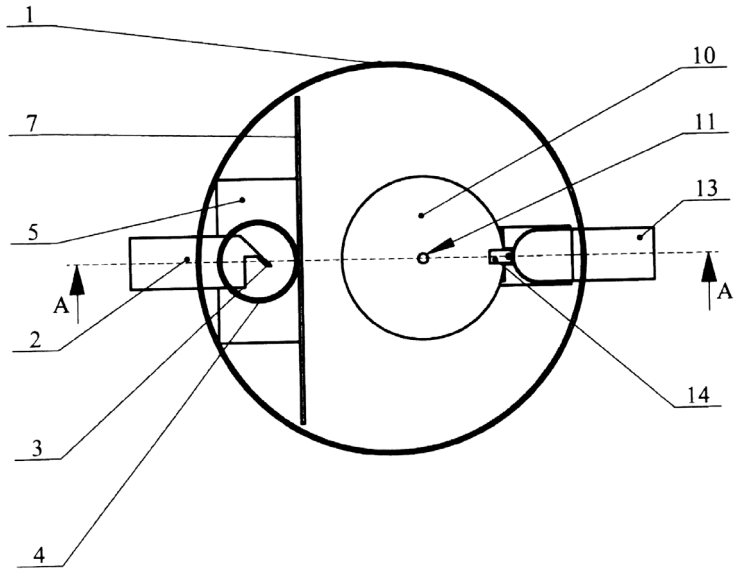
(96) Europos paraiškos padavimo duomenys (paraiškos numeris, paraiškos padavimo data)
Data relating to the filing European application (number of application, date of filing application)

(97) Europos paraiškos paskelbimo duomenys (paraiškos paskelbimo data, patento paskelbimo data)
Publication data of the European application (publication date of aplication; publication date of patent)

** Pagal PINO standartą ST.9*
*** Pagal PINO standartą ST.16*
**** Pagal PINO standartą ST.3*

Patento paraiškos, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 26 straipsnį

(51) Int. Cl. (2019.01): **B01D 17/00**
(21) **2018 016**
(13) A
(22) 2018-05-16
(71) UAB „ENEKA“, Vandžiogalos pl. 94D, 47467 Kaunas, LT
(72) Kasparas PLUNGĖ, LT
Rimantas Aleksandras PLUNGĖ, LT
(74) Aurelija ŠIDLAUSKIENĖ, 25, Dr. V. Šidlauskas ir partneriai, UAB, K. Būgos g. 29, LT-44326 Kaunas, LT
(54) Įrenginys, skirtas skirtingo tankio tarpusavyje nesimaišančių skysčių atskyrimui
(57) Išradimas priklauso įrenginiams, skirtiems atskirti skirtingo tankio tarpusavyje nesimaišantiems skysčiams, kai lengvų skysčių dalis sraute yra nedidelė. Srauto įėjimo į rezervuarą 1 modulis, skirtas koalescencijai užtikrinti, susideda iš įėjimo vamzdžio 2 su plokšte 3, nukreipiančia srautą tangentine kryptimi sūkurio vertikaliame vamzdyje 4 suformavimui, statmenai srautui įrengtos plokštės 5 sustambėjusių lengvojo skysčio lašų, kylančių po atsitrenkimo į ją susiliejimui su sraute priešinga kryptimi judančiais lašais, pertvaros 6 su išpjovomis 7, o papildomo valymo srauto išleidimo iš rezervuaro modulį sudaro išorinis cilindras l0 su dangčiu 11, kuriame yra anga 12 lengvojo skysčio išleidimui, o jo viduje yra cilindras 9 su vamzdžiu 8 ir srauto nukreipimo plokšte 3 aukštyn kylančio sūkurio vidiniame cilindre 9 suformavimui ir išeinančio iš vidinio cilindro sunkesniojo skysčio nukreipimui išoriniu cilindru žemyn į išleidimo atvamzdį 13, įrengtą žemiau už įėjimo atvamzdį. Virš išoriniocilindro dangčio l0 paliekama vietos besikaupiančio lengvojo skysčio sluoksniui, tam, kad jis nepatektų į išėjimo modulio vidų per angą 12.



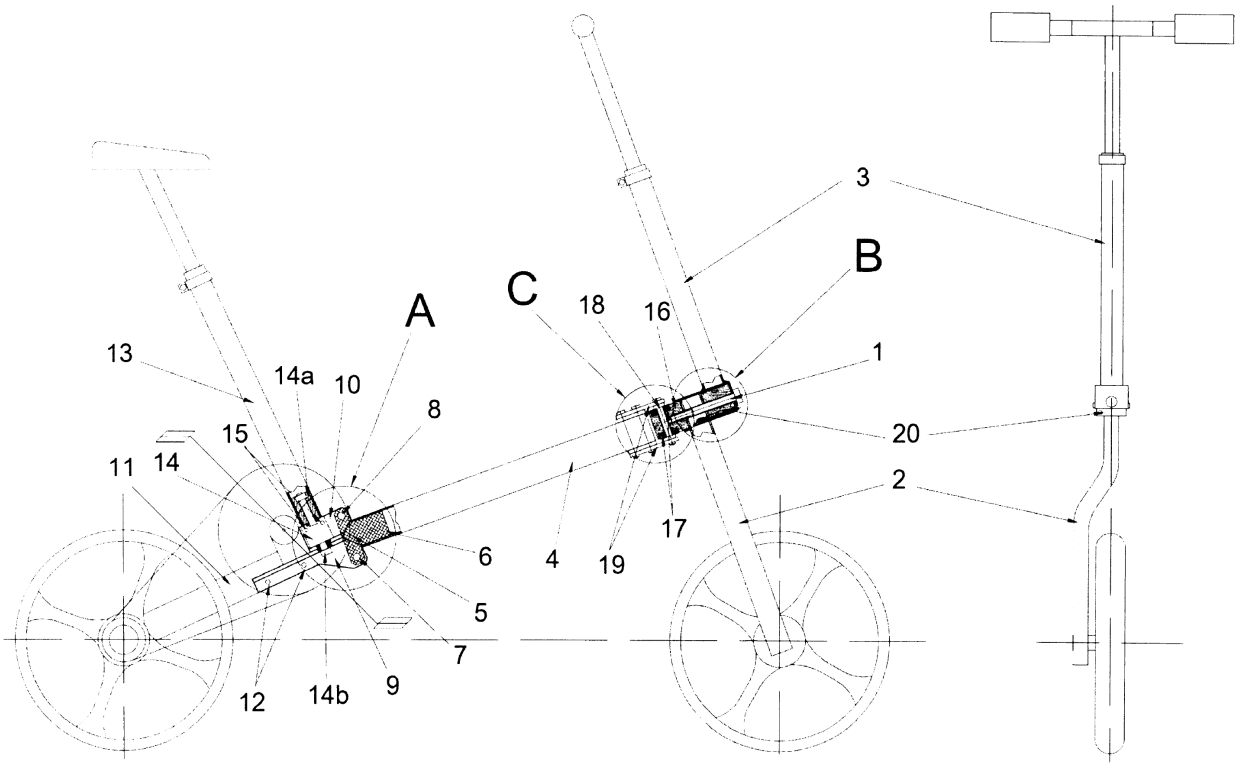
1 pav.

Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 7.

---

(51) Int. Cl. (2019.01): **B62K 15/00**
(21) **2018 015**
(13) A
(22) 2018-05-14
(71) Laimonas NARBUTAS, Rūtų g. 1-1, 54306 Vijūkų k., Kauno r., LT
(72) Laimonas NARBUTAS, LT
(54) Kompaktiškai sulankstomas nešiojamas dviratis

(57) Išradimas susijęs su dviračių technika ir priskiriamas kompaktiškai sulankstomiems dviračiams, būtent, kuriuos patogu nešti, sutalpinant nešiojamoje kuprinėje ir kurie yra pravažūs ne tik mieste, bet ir miško bei lauko takais. Kompaktiškai sulankstomą nešiojamą dviratį sudaro du lankstymo mazgai A ir B ir jungiamasis mazgas C, kuriame fiksavimo varžtu 1 sujungiama rėmo dalis 4 su nuimama priekine dviračio dalimi. Jungiamasis mazgas C sudarytas iš sąnaros 16, kurioje tarp guolių 17 įtaisyta metalinė ašis, standžiai pritvirtinta tarp laikiklių 19. Sąnara 16 leidžia sukinėti vairalazdę, tokiu būdu atlikti dviračio vairavimo funkciją. Nuimama priekinė dviračio dalis turi lankstymo mazgą B, kuriame per dvigubo lenkimo sąnarą 20 sujungta vairalazdė 3 su dviračio šake 2. Ši sąnara leidžia kompaktiškai sulankstyti priekinę dalį, prilenkiant vairalazdę 3 prie dviračio priekinės šakės 2. Galinės dviračio dalies lankstymo mazgas A, sudarytas iš „T“ formos jungiamojo elemento 5, ant kurio tiesiosios dalies 6 standžiai pritvirtinta dviračio rėmo dalis 4, o statmenos dalies galai per sąnaras 7 ir 8, sujungti su tvirtinamaisiais elementais 9,10 ir 14. Tvirtinamieji elementai 9,10, 14 tarpusavyje standžiai sutvirtinami fiksavimo varžtu 14b.Išėmus fiksavimo varžtą 14b, per lankstymo mazgą A galima kompaktiškai sulankstyti galinę dviračio dalį prilenkiant sėdynės vamzdį 13 prie rėmo dalies 4, o pastaruosius prilenkiant prie rėmo dalies 11.



1 pav.

Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 4.

---

(51) Int. Cl. (2019.01): **C04B 18/00**
C04B 38/00

(21) **2019 026**

(13) A

(22) 2019-05-13

(71) VšĮ Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Saulėtekio al. 11, 10223 Vilnius, LT

(72) Olga KIZINIEVIČ, LT
Violeta VOIŠNIENĖ, LT
Viktor KIZINIEVIČ, LT

(54) Keraminių gaminių su šlako (dugno pelenų) priedu gavimo būdas

(57) Išradimas priklauso pramoninės ekologijos ir statybinių medžiagų sričiai ir gali būti pritaikytas keraminių mūro gaminių gamybai. Išradime siūlomas būdas gaminti keraminius gaminius su komunalinių atliekų deginimo metu susidarančių šlako (dugno pelenų), kurio sudėtyje yra apie 50 % SiO_2 bei sunkiųjų metalų, priedu. Keraminių

gaminių formavimo masė ruošiama iš tokių komponentų: molio ir komunalinių atliekų šlako. Nauja yra tai, kad varijuojant šlako formavimo masėje kiekį ir išdegant atitinkamu režimu, gautos keraminės šukės, kurių tariamasis (bruto) sausasis tankis 1770-1840 kg/m³, gniuždymo stipris 35-45 N/mm², vandens įmirkis 12,5-14,5 %, atsparumas šalčiui > 100 ciklų.

Apibrėžties punktai: 2, brėžiniai: 3.

Patentai 6678-6681 paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 28 straipsnį

(51) Int. Cl. (2019.01): **A01D 44/00**
(11) **6681**
(13) B
(21) 2019 018
(22) 2019-04-17
(41) 2019-10-25
(72) Loreta JUŠKAITĖ, LT
(73) UAB Baltic Environment, A. Juozapavičiaus g. 9, 09311 Vilnius, LT
(54) Dumblių surinkimo kombainas
(57) 1. Dumblių surinkimo kombainas susidedantis iš korpuso su pontonais, variklių, transporterio, valdymo sistemos b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi horizontalia ir vertikalia kryptimis slankiojantį transporterį (3, 4) su žirklėmis (5), virš jo turi dumblių nusausinimo būgninį veleną (8), tarp pontonų – preskonteinerį (9) su grandininiu stūmokliu (10) ir siurbliu (11), perforuotą dėžę (12) ant ratukų su mikrotinklu (17), galinėje dalyje – reguliuojamą saulės modulių rėmą (16), bei energijai išgauti naudoja atsinaujinančius energijos išteklius.

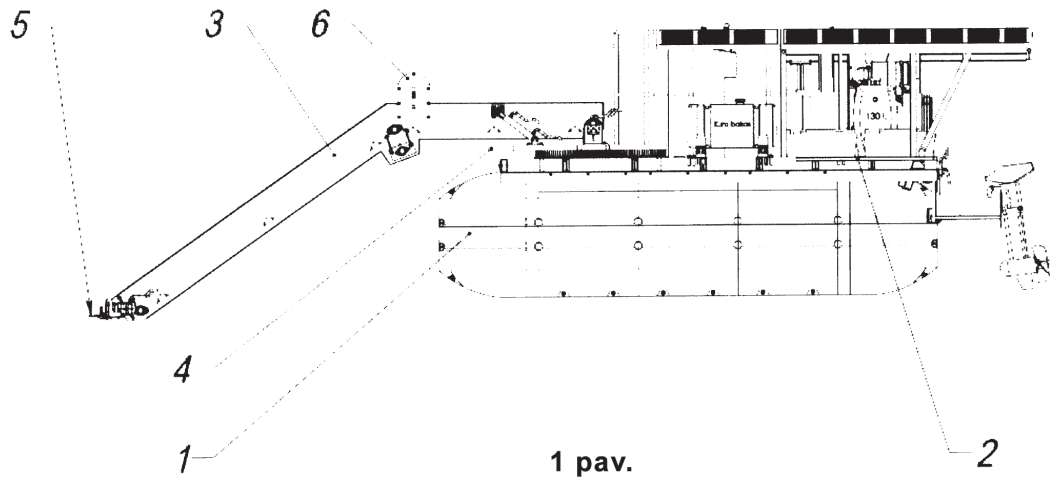
2. Dumblių surinkimo kombainas, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad horizontalia ir vertikalia kryptimis slankiojantis transporteris (5, 6) su žirklėmis (7) sukasi 90° kampu horizontalia ir 20° kampu vertikalia kryptimis.

3. Dumblių surinkimo kombainas, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dumbliai nusausinami virš transporterio (3) besisukančiu būgniniu velenu (6), kuris prisitaiko prie dumblių sluoksnio storio ant transportavimo juostos.

4. Dumblių surinkimo kombainas, pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad preskonteineryje (7) esantis grandininis stūmoklis (8) supresuoja dumblius, o elektrinis siurblys (9) pašalina presavimo metu išsiskyrusį vandens perteklių.

5. Dumblių surinkimo kombainas pagal 1 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi įrenginius, kurie naudoja atsinaujinančius energijos šaltinius: biodyzelinį variklį (13), bei ant reguliuojamo rėmo (15) sumontuotus saulės modulius (14).

6. Dumblių surinkimo kombainas, pagal 6 punktą b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad saulės modulių rėmas yra reguliuojamas (15), kas leidžia atlenkti šoninius saulės modulius (14) iki 90° kampu, atsižvelgiant į saulės šviesos intensyvumą bei kliūtis.



1 pav.

(51) Int. Cl. (2019.01): **G06F 1/00**
(11) **6680**
(13) B
(21) 2018 514
(22) 2018-03-30
(41) 2019-10-10
(72) Darius KRASAITIS, LT
(73) UAB „DK Investicijos“, Rodūnios k.3, LT-01001 Vilnius, LT
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Būdas ir tą būdą įgyvendinanti įranga, skirti sumokėti skirtingą kainą už naudojimąsi skirtingomis automobilių stovėjimo aikštelės zonomis

(57) 1. Būdas sumokėti už automobilio stovėjimą automobilių stovėjimo aikštelėje, kai stovėjimo kaina priklauso nuo aikštelės zonos, turintis tokius etapus:

- prieš įvažiuojant į stovėjimo aikštelę, automobilio valdytojui suteikiama informacija apie skirtingose zonose taikomas kainas už automobilio stovėjimą;
- identifikavus automobilį, pradedamas skaičiuoti automobilio buvimo konkrečioje zonoje laikas;
- įvertinant skirtumą tarp automobilio įvažiavimo į zoną laiko ir automobilio išvažiavimo iš zonos laiko, suskaičiuojama automobilio buvimo konkrečioje zonoje trukmė;
- galutinė mokėtina suma už naudojimąsi automobilių stovėjimo aikštele nustatoma pritaikant iš anksto nustatytus ir kiekvienai zonai priskirtus kainos tarifus ir įvertinant laiką, kurį automobilis praleido konkrečioje zonoje

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima šiuos etapus:

- automobiliui įvažiavus į stovėjimo aikštelę ir važiuojant pro skirtingų zonų ribą, vaizdo kameromis identifikuojamas automobilis;
- automobiliui išvažiuojant iš aikštelės, važiuojant pro skirtingų zonų ribą, vaizdo kameromis užfiksuojamas ir identifikuojamas automobilis, užfiksuojamas laiko momentas, kada automobilis išvažiuoja iš konkrečios zonos.

2. Būdas sumokėti už automobilio stovėjimą automobilių stovėjimo aikštelėje pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad identifikavus į zoną ketinantį įvažiuoti automobilį, vienu iš būdo etapų draudžiama įvažiuoti į konkrečią aikštelės zoną, nepriklausomai nuo esančios kainos, jei konkrečiam automobiliui nesuteiktos teisės įvažiuoti į konkrečią zoną.

3. Būdas sumokėti už automobilio stovėjimą automobilių stovėjimo aikštelėje pagal ankstesnius punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaina skirtingose aikštelės zonose nustatoma realiu laiku, atsižvelgiant į esamą aikštelės zonos užimtumą.

4. Būdas sumokėti už automobilio stovėjimą automobilių stovėjimo aikštelėje pagal ankstesnius punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad automobiliui įvažiuojant į konkrečią zoną, automobilio vairuotojui suteikiama informacija apie skirtingose aikštelės zonose taikomas kainas konkrečiai įvažiuojančiam automobiliui, kai minėtas kainas stovėjimo aikštelės valdytojai iš anksto priskiriamos konkrečiam automobiliui.

5. Įranga sumokėti už automobilio stovėjimą automobilių stovėjimo aikštelėje, įgyvendinanti būdą pagal 1-4 punktus.

6. Įranga sumokėti už automobilio stovėjimą automobilių stovėjimo aikštelėje, pagal 5 punktą, turinti:

- automobilio identifikavimo priemones,
- duomenų apdorojimo techninės priemones,
- ryšio priemones,
- kitas technines priemones, kaip įprasta, užtikrinančias tokių funkcijų, kaip aprašoma šiuo išradimu, atlikimą,

b e s i s k i r i a n t i tuo, kad

minėtos automobilio identifikavimo priemonės yra vaizdo kameros, fiksuojančios automobilio valstybinį registracijos numerį.

7. Įranga sumokėti už automobilio stovėjimą automobilių stovėjimo aikštelėje, pagal 5-6 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi užtvarus, draudžiančius įvažiavimą automobiliams neturintiems teisės patekti į nustatytą zoną.

8. Įranga sumokėti už automobilio stovėjimą automobilių stovėjimo aikštelėje, pagal 5-7 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi technines priemones informuoti vairuotoją apie konkrečiam automobiliui taikomas kainas už stovėjimą skirtingose zonose.

(51) Int. Cl. (2019.01): **G08G 1/00**
(11) **6678**
(13) B
(21) 2018 503
(22) 2018-02-09
(41) 2019-08-26
(72) Algimantas VALINEVIČIUS, LT
Darius ANDRIUKAITIS, LT
Dangirutis NAVIKAS, LT
Mindaugas ŽILYS, LT
Vytautas MARKEVIČIUS, LT
(73) KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas, LT
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Būdas greitai nustatyti transporto priemonių judėjimo greitį ir tą būdą įgyvendinantis įtaisas su AMR jutikliais
(57) 1. Būdas nustatyti transporto priemonės judėjimo greitį naudojant matuoklį, turintį ne mažiau kaip du AMR jutiklius, turi tokius etapus:

- naudojant ne mažiau nei du į kelio dangą patalpintus (jutikliai gali būti ir kitokiu būdu talpinami netoli (kad jutiklis galėtų fiksuoti magnetinio lauko pokytį) pravažiuojančių transporto priemonių) ir atstumu L, transporto priemonių judėjimo kryptimi, išilgai važiuojamosios kelio dalies išdėstytus AMR jutiklius, nuolat, realiu laiku matuojančius Žemės magnetinį lauką;
- transporto priemonei važiuojant virš / šalia AMR jutiklio, fiksuojamas Žemės magnetinio lauko iškraipymas, pokyčio priklausomybė laike (magnetinis parašas, signatūra), į mikrovaldiklio (ar kitokio skaičiavimo įrenginio) atmintį įrašomi ne mažiau nei dviejų AMR jutiklių duomenys,
- iš AMR jutikliais pamatuotų Žemės magnetinio lauko trimatės erdvės dedamųjų x, y ir z suskaičiuojamas Žemės magnetinio lauko iškraipymų modulis;

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

- suskaičiuojami ne mažiau kaip dviem AMR jutikliais gautų magnetinių parašų masės centrai R_1 ir R_2;
- suskaičiuojamas skirtumas tarp magnetinių parašų masės centrų R_2-R_1,
- turint šį skirtumą atliekama abiejų signalų tarpusavio koreliacija pasirinktame

intervale;

- randamas magnetinių parašų tarpusavio koreliacijos koeficiento maksimumą atitinkantis skirtumas tarp abiejų signalų,
- apskaičiuojamas transporto priemonės greitis.

2. Įtaisas transporto priemonės greičiui nustatyti, naudojantis greičio nustatymo būdą pagal 1 apibrėžties punktą.

3. Įtaisas transporto priemonės greičiui nustatyti pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi transporto priemonės identifikavimo technines priemones, pavyzdžiui, vaizdo fiksavimo kamerą.

4. Įtaisas transporto priemonės greičiui nustatyti pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įtaisas pritaikomas vidutiniam transporto priemonės greičiui nustatyti, naudojant du tokius įtaisus nutolusius tam tikru žinomu atstumu, kuriame reikia išmatuoti vidutinį transporto priemonės greitį.

---

(51) Int. Cl. (2019.01): **G08G 5/00**
(11) **6679**
(13) B
(21) 2018 509
(22) 2018-03-05
(41) 2019-09-10
(72) Darijus PAGODINAS, LT
Vytautas DUMBRAVA, LT
(73) KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas, LT
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Įranga ir būdas orlaivio kilimo-tūpimo tako saugiai įsibėgėjimo distancijai nustatyti

(57) 1. Būdas orlaivio kilimo-tūpimo tako saugiai įsibėgėjimo distancijai nustatyti, įvedant kilimo-tūpimo tako ilgį, kilimo kryptį Pasaulio šalių (ar kitokios koordinačių sistemos) atžvilgiu, vėjo kryptį Pasaulio šalių (ar kitokios koordinačių sistemos) atžvilgiu, vėjo greitį, orlaivio pakilimo greitį V1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad metodą sudaro tokie etapai:

momentinis orlaivio greitis nustatomas naudojant pirmąjį pagreičio integralą laiko atžvilgiu,

orlaivio padėtis kilimo-tūpimo take nustatoma naudojant antrąjį pagreičio integralą laiko atžvilgiu,

likęs kilimo tūpimo tako atstumas, skirtas orlaivio pakilimo greičiui V1 pasiekti, nustatomas palyginant orlaivio momentinį greitį oro atžvilgiu su pakilimo greičiu V1,

jei likusio pakilimo tako nebeužtenka pakilimo greičiui V1 pasiekti, apie tai informuojamas pilotas.

2. Būdas orlaivio kilimo-tūpimo tako saugiai įsibėgėjimo distancijai nustatyti, pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad orlaivio pakilimo greičio V1 reikšmė nustatoma, patikslinama atsižvelgiant į įsibėgėjimo aplinkybes naudojantis dirbtinio intelekto priemonėmis, įdiegtomis įrangoje.

3. Būdas orlaivio kilimo-tūpimo tako saugiai įsibėgėjimo distancijai nustatyti, pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reikalingi įvesti duomenys yra kilimo tūpimo tako ilgis, orlaivio pakilimo greičio V1 reikšmė.

4. Būdas orlaivio kilimo-tūpimo tako saugiai įsibėgėjimo distancijai nustatyti, pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad momentinis orlaivio greitis oro atžvilgiu nustatomas naudojantis Pito vamzdeliu.

5. Įranga orlaivio kilimo-tūpimo tako saugiai įsibėgėjimo distancijai nustatyti, turinti skirtingus atminties modulius duomenims kaupti, procesorių (-ius) duomenims apdoroti, duomenų įvesties ir išvesties priemones, ryšio priemones, jutiklius, kitus įrangos įtaisus b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi akselerometrą, matuojantį orlaivio pagreitį.

6. Įranga orlaivio kilimo-tūpimo tako saugiai įsibėgėjimo distancijai nustatyti, pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad yra portabili, autonomiška, atskira nuo orlaivio skrydžio valdymo įrangos, gali būti nesudėtingai perkelta iš vieno orlaivio į kitą.

7. Įranga orlaivio kilimo-tūpimo tako saugiai įsibėgėjimo distancijai nustatyti, pagal 5-6 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad įrangoje įdiegtas būdas pagal 1-4 punktus.

Patento pakeitimai, pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 30 ir 61 straipsnius

(11) **6310**
(51) Int. Cl. (2016.01): **A23K 3/00**
(13) B
(54) Dehidratuotas kukurūzų silosas
(73) Vytauto Didžiojo universitetas, K. Donelaičio g. 58, 44248 Kaunas, LT
Užgirių žemės ūkio bendrovė, Užgirių k., Liudvinavo sen., Marijampolės r., LT
(45) 2016-09-12
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Aleksandro Stulginskio universitetas, Studentų g. 11, LT-53361 Akademija, Kauno r., LT
Užgirių žemės ūkio bendrovė, Užgirių k., Liudvinavo sen., Marijampolės r., LT
2019-11-13

Patentai, panaikinti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 36 straipsnį

Patento nr.	Panaikinimo data
6496	2019-04-27
6506	2019-05-02
6507	2019-05-02
6508	2019-05-02
6509	2019-05-02
6510	2019-05-02
6511	2019-05-02
6512	2019-05-02
6513	2019-05-02
6514	2019-05-02
6515	2019-05-02
6516	2019-05-02
6568	2019-04-28
6572	2019-04-28

VARDINĖ PAREIŠKĖJŲ, IŠRADĖJŲ IR PATENTŲ SAVININKŲ RODYKLĖ

(71) Pareiškėjas, valstybės kodas (72) Išradėjas, valstybės kodas (73) Patento savininkas, valstybės kodas	Žymėjimas P - pareiškėjas I - išradejas S - patento savininkas	(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
ANDRIUKAITIS Darius, LT	I	G08G 1/00	6678	B
DUMBRAVA Vytautas, LT	I	G08G 5/00	6679	B
JUŠKAITĖ Loreta, LT	I	A01D 44/00	6681	B
KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS, LT	S	G08G 1/00 G08G 5/00	6678	B
KIZINIEVIČ Olga, LT	I	C04B 18/00 C04B 38/00	2019 026	A
KIZINIEVIČ Viktor, LT	I	C04B 18/00 C04B 38/00	2019 026	A
KRASAITIS Darius, LT	I	G06F 1/00	6680	B
MARKEVIČIUS Vytautas, LT	I	G08G 1/00	6678	B
NARBUTAS Laimonas, LT	I,P	B62K 15/00	2018 015	A
NAVIKAS Dangirutis, LT	I	G08G 1/00	6678	B
PAGODINAS Darijus, LT	I	G08G 5/00	6679	B
PLUNGĖ Kasparas, LT	I	B01D 17/00	2018 016	A
PLUNGĖ Rimantas Aleksandras, LT	I	B01D 17/00	2018 016	A
UAB „DK Investicijos“, LT	S	G06F 1/00	6680	B
UAB „ENEKA“, LT	P	B01D 17/00	2018 016	A
UAB Baltic Environment, LT	S	A01D 44/00	6681	B
VALINEVIČIUS Algimantas, LT	I	G08G 1/00	6678	B
VOIŠNIENĖ Violeta, LT	I	C04B 18/00 C04B 38/00	2019 026	A
VšĮ Vilniaus Gedimino technikos universitetas, LT	P	C04B 18/00 C04B 38/00	2019 026	A
ŽILYS Mindaugas, LT	I	G08G 1/00	6678	B

SISTEMINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
A01D 44/00	6681	B
B01D 17/00	2018 016	A
B62K 15/00	2018 015	A
C04B 18/00	2019 026	A
C04B 38/00	2019 026	A
G06F 1/00	6680	B
G08G 1/00	6678	B
G08G 5/00	6679	B

NUMERINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(11) Patento numeris
2018 503	6678
2018 509	6679
2018 514	6680
2019 018	6681

NUMERINĖ IŠRADIMŲ PARAIŠKŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(51) Klasifikacijos indeksas
2018 015	B62K 15/00
2018 016	B01D 17/00
2019 026	C04B 18/00
2019 026	C04B 38/00

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 straipsnį

(51) Int.Cl. ***C02F 1/50*** (2006.01)
C02F 1/68 (2006.01)
C02F 1/76 (2006.01)
C02F 1/72 (2006.01)
D21C 9/16 (2006.01)
C02F 103/28 (2006.01)

(11) **2202206**

(13) T

(96) 10156113.2

(96) 2002-08-05

(97) 2010-06-30

(97) 2019-10-02

(30) 310623 P, 2001-08-06, US
211965, 2002-08-02, US

(72) Barak, Ayala, IL

(73) A.Y. LABORATORIES LTD., Tel Aviv 61206, IL

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Bioplėvelių plėtros kontrolė pramoniniame vandenyje
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.

(57) 1. Būdas, skirtas fermento gamybos slopinimui mikroorganizmų, prisitvirtinusių prie paviršiaus pramoninio vandens aplinkoje, sankaupoje, būdas, apimantis su pertrūkiais panaudojimą vandeniui, susisiekiančiam su minėta mikroorganizmų sankaupa, medžiagą, kuri minėtoje mikroorganizmų sankaupoje slopina fermento gamybą, kur minėtas fermentas yra vandenilio peroksidą ardantis fermentas (HPDE), ir yra katalazė, o minėta medžiaga neinaktyvuoja minėto fermento, kur minėta medžiaga yra bromidu aktyvuotas chloraminas, gaunamas maišant hipochlorito oksidantą ir amonio bromidą, ir kur minėta medžiaga naudojama minėtam vandeniui minėtoje pramoninio vandens aplinkoje periodiškai su darbo ciklu mažesniu nei 1:2, kur darbo ciklas reiškia santykį tarp (a) laiko tarpo, per kurį medžiaga yra įvedama į mikroorganizmų sankaupą, ir (b) laiko tarpo, kurį medžiaga neįvedama, ir kur minėtos medžiagos minėtas panaudojimas apima minėtos medžiagos generavimą realiuoju laiku, paruošiant iš anksto nustatytą hipochlorito oksidanto skiedimą, paruošiant iš anksto nustatytą amonio druskos skiedimą, sinchroniškai atmatuojant į maišytuvą du praskiedimus tam, kad jie ten būtų pastoviai maišomi, pagal iš anksto nustatytą santykį, kad būtų gaminama medžiaga, turinti veiksmingą atkartojamumą, stabilumą ir efektyvumą maišytuve in situ, ir kur minėta medžiaga įpilama į minėtą vandenį doze, lygia 10 ppm arba mažesne, išreikšta pagal bendrą chloro kiekį.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas paviršius yra patvarus paviršius.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas paviršius yra naudojamas paviršius.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur minėta medžiaga nevisiškai išnaikina minėtą mikroorganizmų sankaupą.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas hipochlorito oksidantas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš natrio hipochlorito ir kalcio hipochlorito.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur minėtasis pertraukiamasis naudojimas apima pertraukiamą minėtos medžiagos įvedimą laiko tarpą tarp maždaug 5 minučių ir maždaug 4 valandų kiekvieno pertraukiamo panaudojimo atveju.

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnį

(51) Int.Cl. ***A01N 25/28*** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 38/54 (2006.01)
(11) **2418941**
(13) T
(96) 10765020.2
(96) 2010-04-13
(97) 2012-02-22
(97) 2019-10-30
(86) PCT/US2010/030895
(86) 2010-04-13
(87) WO 2010/120781
(87) 2010-10-21
(30) 386051, 2009-04-13, US
(72) FALLON, Joan M., US
HEIL, Matthew, US
(73) Curemark, LLC, Rye, NY 10580, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Fermento pristatymo sistemos, ir gamybos būdas, bei naudojimas
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Virškinimo fermento preparatas, apimantis dengtas daleles, kur dalelės apima:
(a) šerdį, apimančią kasos virškinimo fermentus, kur kasos virškinimo fermentai apima proteazę, amilazę ir lipazę; ir
(b) danga, apimanti lipidą, kur lipidas yra hidrintas sojų aliejus, danga padengia šerdį ir lipidas emulguojamas veikiant tirpikliui,
kur kasos virškinimo fermentai yra dalelėse kiekiu, lygiu nuo 75 % iki 85 % pagal masę.

2. Preparatas pagal 1 punktą, kur kasos virškinimo fermentų dengtose dalelėse yra 77,5 %, 80 % arba 82,5 % pagal masę.

3. Preparatas pagal 1 punktą, kur šerdies dydis yra nuo mažiausiai 105 μm iki daugiausia 425 μm.

4. Preparatas pagal 1 punktą, kur šerdis yra išsijojama taip, kad būtų ne didesnė kaip 420 μm (# 40 USSS stambumo klasė) ir ne mažesnė kaip 105 μm (# 140 USSS stambumo klasė).

5. Preparatas pagal 1 punktą, kur preparatas nėra aerozolinis.

6. Preparatas pagal 1 punktą, kur danga iš esmės yra sudaryta iš hidrinto sojos aliejaus.

7. Preparatas pagal 1 punktą, kur mažiausiai apie 80 % fermentų išsiskiria per 30 minučių tirpimo bandyme, atliekamame kai pH lygus 6,0 (USP).

8. Preparatas pagal 1 punktą, kur mažiausiai 90 % dengtų dalelių yra maždaug nuo 105 iki 425 μm dydžio, arba kai bent 75 % dalelių yra nuo 180 iki 425 μm dydžio.

9. Preparatas pagal 1 punktą, kur mažiau kaip 20 % arba mažiau kaip 15 % dengtų dalelių gali būti sijojamos per 150 µm sietą (#100 USSS stambumo klasė).

10. Preparatas pagal 1 punktą, tiekiamas paketėlių, purkštukų, tabletės, kapsulės arba maišelių pavidalo.

11. Virškinimo fermento preparatas pagal bet kurį iš 1-10 punkto, skirtas panaudoti gydant subjektą, sergantį autizmu, dėmesio stokos sutrikimu (ADD), dėmesio stokos su hiperkatyvumu sutrikimuą (ADHD) ar cistine fibroze (CF).

12. Preparatas, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur subjektui yra įvedamos bent dvi preparato dozės.

13. Preparatas, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur subjektas turi fermento nepakankamumą.

14. Preparatas, skirtas naudoti pagal 13 punktą, kur nustatymas, ar subjektas turi fermento nepakankamumą, atliekamas aptinkant biocheminį žymenį.

15. Preparatas, skirtas naudoti pagal 14 punktą, kur biocheminis žymuo yra išmatų chimotripsino (FCT) lygis arba MET geno mutacija.

16. Preparatas pagal 1 punktą arba preparatas, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur preparato dozė apima proteazės aktyvumą, ne mažesnį kaip 156 USP vienetų miligrame plius arba minus 10 %.

---

(51) Int.Cl. ***A23L 5/30*** (2016.01)
A21D 13/06 (2017.01)
C12C 1/02 (2006.01)
A23L 5/20 (2016.01)
A23L 7/10 (2016.01)
A23L 7/196 (2016.01)
A21D 13/066 (2017.01)
A23L 3/3463 (2006.01)
A23L 3/3472 (2006.01)
A23B 9/04 (2006.01)
A23L 33/00 (2016.01)

(11) **3389400**
(13) T
(96) 16823236.1
(96) 2016-12-16
(97) 2018-10-24
(97) 2019-08-14
(86) PCT/EP2016/081589
(86) 2016-12-16
(87) WO 2017/103214
(87) 2017-06-22
(30) UB20159442, 2015-12-17, IT
(72) LAMACCHIA, Carmela, IT
(73) New Gluten World S.r.l., 71121 Foggia, IT
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Gliuteno baltymų javų grūduose detoksikavimo būdas ir jų panaudojimas medicinos srityje
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. Gliuteno detoksikacijos javų grūduose būdas, apimantis tokius žingsnius:
a) javų grūdų drėkinimą vandeniu iki grūdų drėgnumo laipsnio tarp 15 ir 18 %;
b) sudrėkintų grūdų apdorojimą elektromagnetinėmis bangomis laiko tarpą ir galingumu, reikalingu pasiekti grūdų temperatūrą, apimančią tarp 60 ir 70 °C;
c) švitinimo sustabdymą, kai temperatūra pasiekia tarp 50 ir 60 °C ir tuo pačiu metu vandens išgarinimą, netenkant grūdų drėgmės tarp 14 ir 16 %, palyginus su a) žingsniu;

d) sudrėkintų grūdų apdorojimą elektromagnetinėmis bangomis laiko tarpą ir galingumu, reikalingu pasiekti grūdų temperatūrą, apimančią tarp 80 ir 90 °C;

e) švitinimo sustabdymą, kai temperatūra pasiekia tarp 70 ir 80 °C ir tuo pačiu metu vandens išgarinimą, netenkant grūdų drėgmės tarp 40 ir 44 % palyginus su a) žingsniu;

f) sudrėkintų grūdų apdorojimą elektromagnetinėmis bangomis laiko tarpą ir galingumu, reikalingu pasiekti grūdų temperatūrą, apimančią tarp 110 ir 120 °C;

g) švitinimo sustabdymą, kai temperatūra pasiekia tarp 80 ir 90 °C ir tuo pačiu metu vandens išgarinimą, netenkant grūdų drėgmės tarp 50 ir 60 % palyginus su a) žingsniu;

h) detoksikuotų grūdų lėtą aušinimą kambario temperatūroje.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtos elektromagnetinės bangos yra mikrobangos arba infraraudonosios.

3. Būdas pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, kur, kai naudojamos mikrobangos, sudrėkintų grūdų apdorojimo žingsniai atliekami mikrobangų krosnelėje.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, apimantis papildomą h) žingsnyje gautų detoksikuotų grūdų sumalimo i) žingsnį, gaunant miltus arba manų kruopas.

5. Būdas pagal 4 punktą, papildomai apimantis gliuteno ekstrahavimo žingsnį iš detoksikuotų grūdų arba manų kruopų, gautų i) žingsnyje, panaudojant tirpiklius.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur javai yra parinkti iš kviečių, miežių, orzo, ryžių arba avižų.

7. Detoksikuoti grūdai, miltai, manų kruopos arba gliutenas, gaunamas būdu pagal bet kurį iš 1 - 6 punktų, kur toksiškų gliuteno epitopų lygis yra sumažintas iki intervalo tarp 0 ir 20 ppm.

8. Maisto produktas, apimantis detoksikuotus grūdus, miltus, manų kruopas arba gliuteną pagal 7 punktą, parinktas iš duonos, makaronų, kepinių, pusryčių kruopų, alaus, ledų, pieno produktų, padažų, sulčių, kūdikių maisto ir dešrų gaminių.

9. Detoksikuoti grūdai, miltai, manų kruopos arba gliutenas pagal 7 punktą arba maisto produktas pagal 8 punktą, skirti panaudoti žarnyno disbiozės prevencijai arba gydymui.

10. Detoksikuoti grūdai, miltai, manų kruopos arba gliutenas pagal 7 punktą arba maisto produktas pagal 8 punktą, skirti panaudoti prevencijai arba gydymui uždegiminių arba autoimuninių žarnyno lėtinių ligų, parinktų iš grupės celiakijos ligų, opinio kolito, Krono ligos ir dirgliojo žarnyno sindromo.

11. Detoksikuoti grūdai, miltai, manų kruopos arba gliutenas pagal 7 punktą arba maisto produktas pagal 8 punktą, skirti panaudoti prevencijai arba gydymui sisteminių metabolinių ligų, parinktų iš nutukimo, 1 tipo diabeto ir 2 tipo diabeto.

12. Panaudojimas detoksikuotų grūdų, miltų, manų kruopų arba gliuteno pagal 7 punktą, skirtų panaudoti kaip antimikrobinių agentų prieš gram-neigiamas ir gram-teigiamas bakterijas.

13. Panaudojimas detoksikuotų grūdų, miltų, manų kruopų, gliuteno arba maisto produkto pagal 12 punktą, kur minėtos gram-neigiamos bakterijos priklauso Salmonella genčiai, geriau *Salmonella Typhimurium* rūšiai ir minėtos gram-teigiamos bakterijos priklauso Staphylococcus genčiai, geriau *Staphylococcus aureus* rūšiai.

14. Panaudojimas detoksikuotų grūdų, miltų, manų kruopų arba gliuteno pagal 7 punktą, skirtų panaudoti kaip naudingų probiotinių rūšių apsauginių agentų.

15. Panaudojimas detoksikuotų grūdų, miltų, manų kruopų, gliuteno arba maisto produkto pagal 14 punktą, kur minėtos probiotinės rūšys priklauso Lactobacilli genčiai, geriau *Lactobacillus acidophilus* rūšims.

16. Detoksikuoto gliuteno pagal 7 punktą panaudojimas kaip tirštiklio maisto produkto gamybai.

(51) Int.Cl. ***A23L 33/10*** (2016.01)
A23L 33/17 (2016.01)
A23L 33/00 (2016.01)
(11) **3175719**
(13) T
(96) 16205569.3
(96) 2013-04-09
(97) 2017-06-07
(97) 2019-09-04
(30) 1250357, 2012-04-10, SE
(72) Lönnerdal, Bo, US
Hernell, Olle, SE
Sjöberg, Lars-Börje, SE
Tennefors, Catharina, SE
(73) Hero AG, 5600 Lenzburg, CH
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) Maistinė kompozicija
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.
(57) 1. Maistinė kompozicija, kaip naudojimui paruoštas produktas arba kaip naudojimui paruoštas produktas, kuris iš pagamintų miltelių ištirpinamas vandenyje, kur bendras energijos kiekis yra 58-68 kcal/100 ml ir minėta kompozicija apima:
a) baltymų kiekį, kuris yra 1,1-1,25 g/100 ml;
b) sialo rūgšties kiekį 10-25 g/100 ml; ir
c) cholesterolio kiekį 5-10 g/100 ml.

2. Maistinė kompozicija pagal 1 punktą, papildomai apimanti:
a) energijos kiekį iš baltymo nuo 7,2 iki 8,4 %, skaičiuojant pagal bendrą maistinės kompozicijos energijos kiekį;
b) energijos kiekį iš riebalų, kuris yra bent 49 % arba daugiau, skaičiuojant pagal bendrą maistinės kompozicijos energijos kiekį;
c) vidutinės grandinės (8-10 anglies atomų) riebalų rūgščių kiekį, kuris yra mažiau negu 3 masės % bendro riebalų rūgščių kiekio;
d) sfingomielino 9-15 mg/100 ml kiekį.

3. Maistinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kur lipidais surištos sialo rūgšties kiekis kaip gangliozidų yra 1,5-5 masės % arba 4 masės % bendros sialo rūgšties kiekio.

4. Maistinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur cholesterolio kiekis yra 0,2-0,3 masės % bendro riebalų kiekio arba 0,23 masės % bendro riebalų kiekio.

5. Maistinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur cholesterolio kiekis yra 7-9 mg/100 ml arba 8 mg/100 ml.

6. Maistinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur minėtas cholesterolis yra pieno cholesterolis.

7. Maistinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur sialo rūgšties kiekis yra 18-20 mg/100 ml.

8. Maistinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur bendras energijos kiekis yra 58-62 kcal/100 ml.

---

(51) Int.Cl. ***A47C 21/04*** (2006.01)
A61F 7/00 (2006.01)
A61H 15/02 (2006.01)
A47C 20/02 (2006.01)
A61H 15/00 (2006.01)
A47C 7/74 (2006.01)
A47C 17/58 (2006.01)
A61N 1/40 (2006.01)

(11) **2735250**
(13) T
(96) 12804352.8
(96) 2012-06-11
(97) 2014-05-28
(97) 2019-08-07
(86) PCT/KR2012/004609
(86) 2012-06-11
(87) WO 2013/002498
(87) 2013-01-03
(30) 20110064652, 2011-06-30, KR
(72) PARK, Ji Hoon, KR
LEE, Hea Sung, KR
(73) Ceragem Co., Ltd., Chungcheongnam-do 331-831, KR
(74) Nelia JANIUŠINA, 40, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT
(54) Slankiojančio tipo aparatas, skirtas termoterapiniam gydymui
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 29.

(57) 1. Slankiojančio tipo aparatas, skirtas termoterapiniam gydymui, apimantis:
- korpusą (1100), kuriame yra patalpintas termoterapinio gydymo įtaisas (1010);
- apatinį lovos elementą (1200), kuris slankioja ant korpuso (1100) ir yra sukonfigūruotas taip, kad būtų atlenkiamas nuo korpuso (1100) arba iš dalies uždengtų korpusą taip, kad būtų pakeistas aparato ilgis;
- dangtį (1250), kuris yra suformuotas ties apatiniu lovos elementu (1200), kad iš dalies uždengtų termoterapinio gydymo įtaisą (1010), kai apatinis lovos elementas (1200) iš dalies uždengia korpusą (1100); ir
- kreipiamąjį slankiojimo griovelį, kuris yra suformuotas korpuse (1100),
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad termoterapinio gydymo įtaisas yra sukonfigūruotas atlikti paciento stuburo srities termoterapinį masažą, o apatinis lovos elementas gali sušildyti vartotojo apatinę kūno dalį, kai vartotojas atlenkia apatinį lovos elementą ir guli ant korpuso bei apatinio lovos elemento.

2. Slankiojančio tipo aparatas, skirtas termoterapiniam gydymui, apimantis:
- korpusą (1100), kuriame yra patalpintas termoterapinio gydymo įtaisas (1010);
- apatinį lovos elementą (1200), kuris slankioja ant korpuso (1100) ir yra sukonfigūruotas taip, kad būtų atlenkiamas nuo korpuso (1100) arba iš dalies uždengtų korpusą taip, kad būtų pakeistas aparato ilgis;
- dangtį (1250), kuris yra suformuotas ties apatiniu lovos elementu (1200), kad iš dalies uždengtų termoterapinio gydymo įtaisą (1010), kai apatinis lovos elementas (1200) iš dalies uždengia korpusą (1100); ir
- kreipiamąjį slankiojimo griovelį, kuris yra suformuotas dangtyje (1250),
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad termoterapinio gydymo įtaisas yra sukonfigūruotas atlikti paciento stuburo srities termoterapinį masažą, o apatinis lovos elementas gali sušildyti vartotojo apatinę kūno dalį, kai vartotojas atlenkia apatinį lovos elementą ir guli ant korpuso bei apatinio lovos elemento.

3. Slankiojančio tipo aparatas pagal 1 punktą, kuriame dangtį (1250) sudaro rėmas, kuris juda išilgai kreipiamojo griovelio.

4. Slankiojančio tipo aparatas pagal 2 punktą, kuriame korpusą (1100) sudaro rėmas, kuris juda išilgai kreipiamojo griovelio.

5. Slankiojančio tipo aparatas pagal 4 punktą, kuriame korpusas (1100) turi kreipiamąjį išsikišimą, o kreipiamasis išsikišimas turi velenėlį.

6. Slankiojančio tipo aparatas pagal bet kurį 1-5 punktą, kuriame dangtis (1250) turi kaitinimo elementą.

7. Slankiojančio tipo aparatas pagal bet kurį 1-5 punktą, kuriame dangtis (1250) turi velenėlį.

8. Slankiojančio tipo aparatas pagal bet kurį 1-5 punktą, kuriame kreipiamasis griovelis yra suformuotas viename iš rėmų ir viršutinės, šoninės ir apatinės termoterapinio gydymo įtaiso dalyse.

9. Slankiojančio tipo aparatas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kuriame viena iš pakopinių dalių, išsikišimas, įgaubta dalis ir solenoidinis elementas yra formuojami kreipiamajame griovelyje arba rėme.

10. Slankiojančio tipo aparatas pagal 9 punktą, kuriame guolis yra numatytas kreipiamajame griovelyje arba rėme.

11. Slankiojančio tipo aparatas pagal 6 punktą, kuriame elektrodų gnybtas yra suformuotas apatiniame termoterapinio gydymo įtaiso gale ir gnybto dalis, sujungta su elektrodo gnybtu, yra suformuota viršutiniame ir apatiniame dangčio gale.

12. Slankiojančio tipo aparatas pagal 11 punktą, kuriame kaitinamasis dangčio elementas yra valdomas per gnybtą, net jei dangtis yra uždarytas.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/08*** (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
(11) **3061446**
(13) T
(96) 16157592.3
(96) 2016-02-26
(97) 2016-08-31
(97) 2019-10-09
(30) MI20150291, 2015-02-26, IT
(72) Panin, Giorgio, IT
Navarro Belmonte, Maria Rogelia, ES
Martinez Andrés, Maria Asuncion, ES
Molina Gil, Consuelo, ES
Llorca Asin, Manuel, ES
Martinez Serna, Ana Maria, ES
(73) BIO.LO.GA. S.r.l., 31015 Conegliano (TV), IT
(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT
(54) Kompozicija, turinti vitamino E acetato, skirta šašo ir uždegimo, atsirandančio dėl plaukų transplantacijos, vietiniam gydymui
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 3.
(57) 1. Kompozicija, turinti vitamino E acetato nešiklyje, apimanti lipofilinį tirpiklį, kur minėtas lipofilinis tirpiklis yra lakusis siloksanas, kurio klampumas yra mažesnis kaip $5x10^{-5}$ m^2/s (50 centistoksų), išmatuotų 25 °C temperatūroje, parinktas iš pentamero ciklometikono, tetramero ciklometikono, heksamero ciklometikono, heksametildisiloksano, dodekametilpentasiloksano, dodekametilcikloheksasiloksano ir jų mišinių, skirta šašo ir uždegimo, atsirandančio dėl plaukų transplantacijos, gydymui.

2. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas nešiklis dar apima polidimetilsiloksaną.

3. Kompozicija, skirta naudoti pagal 2 punktą, kur minėtą nešiklį sudaro dodekametilpentasiloksanas, dodekametilcikloheksasiloksanas ir polidimetilsiloksanas.

4. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur minėta kompozicija turi nuo 1 % iki 90 %, geriau nuo 1 iki 30 % vitamino E acetato.

5. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 - 4 punktų, kur minėta kompozicija iš esmės susideda iš vitamino E acetato ir ciklometikono, geriau pentamero ciklometikono.

6. Kompozicija, skirta naudoti pagal 3 punktą, kur minėta kompozicija iš esmės susideda iš vitamino E acetato, dodekametilpentasiloksano, dodekametilcikloheksasiloksano ir polidimetilsiloksano.

7. Kompozicija, skirta naudoti pagal 5 arba 6 punktą, kur minėta kompozicija turi nuo 1 % iki 90 %, geriau nuo 1 iki 30 % vitamino E acetato.

8. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1 - 7 punktų, kur minėta kompozicija tiekiama purškimo įtaisu.

9. Kompozicija, skirta naudoti pagal 8 punktą, kur minėtą prietaisą sudaro sulankstoma talpykla (1), kuri savo ruožtu yra purškiamojoje skardinėje (4), užpildytoje suslėgtu skysčiu, dėl ko minėta kompozicija turi būti tiekiama smulkių dalelių purškiama forma.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/127*** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61K 31/7036 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 35/12 (2015.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(11) **3313377**
(13) T
(96) 16732720.4
(96) 2016-06-23
(97) 2018-05-02
(97) 2019-08-21
(86) PCT/GB2016/051890
(86) 2016-06-23
(87) WO 2016/207645
(87) 2016-12-29
(30) 201511058, 2015-06-23, GB
(72) MCLEAN, Alec, GB
HOWARD, Lynsey, GB
KADIOGLU, Aras, GB
WINSTANLEY, Craig, GB
(73) Lamellar Biomedical Limited, Eurocentral Holytown ML1 4WR, GB
(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT
(54) Kompozicijos ir būdai, skirti lamelinių kūnelių naudojimui terapiniams tikslams
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kompozicija, apimanti terapiniu požiūriu efektyvų lamelinių kūnelių kiekį, gebantį ardančių mikrobų kvorumo atpažinimą ir mikrobinių biofilmų susidarymą, ir bent jau pirmąjį nelamelinio kūnelio antimikrobinį aktyvųjį agentą, skirtą naudoti mikrobų infekcijos gydymui, kur antimikrobinis agentas yra antibiotikas.

2. Kompozicija, apimanti terapiniu požiūriu efektyvų lamelinių kūnelių kiekį, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui, pagal 1 punktą, kur mikrobinė infekcija yra bakterinė infekcija.

3. Kompozicija, apimanti terapiniu požiūriu efektyvų lamelinių kūnelių kiekį, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal 2 punktą, bakterinės infekcijos, parinktos iš *Pseudomonas, Burkholderia* ir *Stafilokokas* spp. gydymui.

4. Kompozicija, apimanti terapiniu požiūriu efektyvų lamelinių kūnelių kiekį, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur infekcija yra plaučių arba akies infekcija.

5. Kompozicija, apimanti terapiniu požiūriu efektyvų lamelinių kūnelių kiekį, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur pirmasis nelamelinių kūnelių antimikrobinis aktyvusis agentas yra pateiktas į mikrobinės infekcijos vietą kitu keliu į lamelinius kūnelius, pasirinktinai, kur pirmasis nelamelinio kūnelio antimikrobinis aktyvusis agentas yra įvedamas į veną ir lameliniai kūneliai yra pateikiami į nosį.

6. Kompozicija, apimanti terapiniu požiūriu efektyvų lamelinių kūnelių kiekį, skirtą naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur mažiausiai pirmasis antimikrobinis aktyvusis agentas ir lameliniai kūneliai yra pateikiami derinyje atskirai, paeiliui arba kartu.

7. Dalių rinkinys, skirtas naudoti mikrobinės infekcijos gydymui, apimantis lamelinius kūnelius ir nelamelinio kūnelio antibiotiką, skirtą atskiram, nuosekliam ar vienu metu veikiančiam mikrobų gydymui, kad būtų suardytas mikrobų kvorumo atpažinimas ir mikrobinių biofilmų formavimasis.

8. Kompozicija, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, arba rinkinys pagal 7 punktą, kur lamelinius kūnelius sudaro fosfatidilcholinas, sfingomielinas, fosfatidil-etanolaminas, fosfatidil-serinas, fosfatidil-inozitolis ir cholesterolis.

9. Kompozicija, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, arba rinkinys pagal 7 punktą, kur lameliniai kūneliai sudaro 44-70 % fosfatidilcholino, 15-23 % sfingomielino, 6-10 % fosfatidiletanolamino, 2-6 % fosfatidilserino, 2-4 % fosfatidilinozitolio ir 4-12 % cholesterolio pagal svorį, pasirinktinai, kur lameliniai kūneliai sudaro 55 % fosfatidilcholino, apie 19 % sfingomielino, 8 % fosfatidiletanolamino, 4 % fosfatidilserino, 3 % fosfatidilinozitolio ir 10 % cholesterolio pagal svorį.

10. Kompozicija, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, arba rinkinys pagal 7 punktą, kur mikrobinis biofilmas yra suformuotas mikrobų, parinktų iš grupės, susidedančios iš bakterijų, virusų, grybelių, mielių ir pirmuonių.

11. Kompozicija, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui, pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, arba rinkinys pagal 7 punktą, kur mikrobinį biofilmą sudaro bakterijos, pasirinktinai, kur bakterijos yra gramneigiamos bakterijos.

12. Kompozicija, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, arba rinkinys pagal 7 punktą, kur mikrobinė infekcija yra susijusi su implantu ir (arba) su kateteriu, ir (arba) viduje su medicinos prietaisu susijusia infekcija.

13. Kompozicija, skirta naudoti mikrobinės infekcijos gydymui pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, arba rinkinys pagal 7 punktą, kur antimikrobinis aktyvusis agentas, naudojamas kartu su lameliniu kūneliu yra antibiotikas, parinktas iš grupės, susidedančios iš piperacilino, aztreonamo, meropenemo, gentamicino, tobramicino, eritromicino, tazocino ir ciprofloksacino, ceftazidimo arba jų derinių.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/28*** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(11) **2704698**
(13) T
(96) 12719667.3
(96) 2012-05-02
(97) 2014-03-12
(97) 2019-10-02
(86) PCT/EP2012/057996
(86) 2012-05-02
(87) WO 2012/150246
(87) 2012-11-08
(30) 102011075354, 2011-05-05, DE
102011075356, 2011-05-05, DE

(72) FRANCAS, Gernot, DE
PRZYKLENK, Karl-Heinz, DE
(73) Hennig Arzneimittel GmbH&Co. Kg, 65439 Flörsheim am Main, DE
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Vaisto forma, skirta aktyvių ingredientų kontroliuojamam atpalaidavimui
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Vaisto forma, apimanti
• bent vieną pirmąjį aktyvų ingredientą turintį vienetą ir
• bent vieną antrąjį aktyvų ingredientą turintį vienetą,
kur vienetai apima pirmąjį aktyvų ingredientą su bent viena amino grupe,
kur pirmasis aktyvus ingredientas, esant pH reikšmei 1,1, turi tirpumą vandenyje mažesnį negu 10 mg/ml, kur pirmasis aktyvus ingredientas yra parinktas iš grupės antihistaminų ir (arba) kalcio antagonistų,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pirmasis vienetas tuojau pat atpalaiduoja pirmąjį aktyvų ingredientą skrandyje ir antrasis vienetas turi skrandžio sultims atsparią sudėtį,
kad antrąjį aktyvų ingredientą turintis vienetas turi aktyvaus ingrediento matricą, apimančią matricos polimerą ir pirmąjį aktyvų ingredientą, kur pirmasis aktyvus ingredientas yra disperguotas aktyvaus ingrediento matricoje,
be to, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvaus ingrediento matrica turi pirmąjį aktyvų ingredientą ir matricos polimerą, kurių masės santykis yra daugiausiai 1: 1.

2. Vaisto forma pagal 1 punktą, kur aktyvaus ingrediento matrica turi pirmąjį aktyvų ingredientą ir matricos polimerą, kurių masės santykis yra daugiausiai 1:2.

3. Vaisto forma pagal 1 arba 2 punktą, kur antrasis aktyvaus ingrediento turintis vienetas yra piliulė, tabletė arba granulės.

4. Vaisto forma pagal bent vieną iš ankstesnių punktų, kur antrąjį aktyvų ingredientą turintis vienetas apima skrandžio sultims atsparią dangą, turinčią dangos polimerą.

5. Vaisto forma pagal bent vieną iš ankstesnių punktų, kur ji apima bent vieną trečiąjį aktyvų ingredientą turintį vienetą.

6. Vaisto forma pagal bent vieną iš ankstesnių punktų, kur bent vienas iš vienetų apima antrąjį aktyvų ingredientą.

7. Vaisto forma pagal bent vieną iš ankstesnių punktų, kur pirmojo aktyvaus ingrediento ir matricos polimero masių santykis antrame aktyvųjį ingredientą turinčiame vienete yra daugiausiai 1:2,3.

8. Vaisto forma pagal bent vieną iš 5-7 punktų, kur trečiąjį aktyvų ingredientą turintis vienetas turi aktyvaus ingrediento matricą, apimančią matricos polimerą ir pirmąjį aktyvų ingredientą, kur pirmasis aktyvus ingredientas yra disperguotas aktyvaus ingrediento matricoje ir pirmojo aktyvaus ingrediento masės santykis su matricos polimeru trečiąjį aktyvų ingredientą turinčiame vienete yra daugiausiai 1:1.

9. Vaisto forma pagal bent vieną iš ankstesnių punktų, kur pirmasis aktyvus ingredientas antrąjį aktyvų ingredientą turinčio vieneto matricoje turi vidutinį dalelių dydį, kuris neviršija 1000 nm.

10. Vaisto forma pagal bent vieną iš ankstesnių punktų, kur pirmasis aktyvus ingredientas antrąjį aktyvų ingredientą turinčio vieneto matricoje turi vidutinį dalelių dydį, kuris yra ne didesnis kaip 300 nm.

11. Vaisto formos pagal bent vieną iš ankstesnių punktų gamybos būdas, kurio pakopos
a. aktyvų ingredientą turinčių vienetų paruošimas,
b. aktyvų ingredientą turinčių vienetų surinkimas į vaisto formą.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/20*** (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(11) **2964215**
(13) T
(96) 14708015.4
(96) 2014-03-04
(97) 2016-01-13
(97) 2019-08-21
(86) PCT/EP2014/054163
(86) 2014-03-04
(87) WO 2014/135529
(87) 2014-09-12
(30) MI20130354, 2013-03-08, IT
201361774796 P, 2013-03-08, US
(72) BURATTIN, Lodovico, IT
(73) Again Life Italia Srl, 36015 Schio (VI), IT
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Riebalų rūgščių mišinys, skirtas naudoti uždegiminių patologijų gydymui
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.
(57) 1. Bent devynių riebalų rūgščių, parinktų iš palmitino rūgšties, oleino rūgšties, stearino rūgšties, linolo rūgšties, alfa-linoleno rūgšties, gama-linoleno rūgšties, eikozapentaeno rūgšties (EPA), dokozaheksaeno rūgšties (DHA), azelaino rūgšties ir miristinės rūgšties, mišinys skirtas naudoti uždegiminių patologijų, parinktų iš atopinio dermatito, dermatomiozito, sklerodermijos, psoriazės, polimiozito, pūslinės, buliozinės (pūslinės) epidermolizės, Sjogreno sindromo, simpatinės oftalmijos, uveito ir uveo-retinito, gydymui ir (arba) prevencijai.

2. Mišinys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima dešimt riebalų rūgščių.

3. Mišinys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima devynias riebalų rūgštis, parinktas iš palmitino rūgšties, oleino rūgšties, stearino rūgšties, linolo rūgšties, alfa-linoleno rūgšties, gama-linoleno rūgšties, eikozapentaeno rūgšties (EPA), dokozaheksaeno rūgšties (DHA) ir azelaino rūgšties.

4. Mišinys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad palmitino rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 48 masės %; oleino rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 38 masės %; stearino rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 42 masės %; linolo rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 40 masės %; alfa-linolo rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 38 masės %; gama-linoleno rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 30 masės %; eikozapentaeno rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 25 masės %; dokozaheksaeno rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 25 masės %; azelaino rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,2 iki 40 masės %; miristinė rūgštis yra minėtame mišinyje kiekiu, apimančiu nuo 0,005 iki 0,01 masės %, nuo viso mišinio masės.

5. Mišinys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas mišinys yra skiriamas kasdien, nuo vienos iki keturių dozių per dieną, pageidautina, kad minėta dozė turėtų nuo 0,1 iki 50 mg kompozicijos/kg paciento kūno svorio, o labiau pageidautina - nuo 0,5 iki 20 mg/kg paciento kūno svorio.

6. Mišinys, skirtas naudoti pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas mišinys ir (arba) kompozicija yra skiriami mažiausiai keturias savaites.

(51) Int.Cl. ***A61K 31/4015*** (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(11) **3280412**
(13) T
(96) 16725901.9
(96) 2016-04-06
(97) 2018-02-14
(97) 2019-08-14
(86) PCT/IB2016/051934
(86) 2016-04-06
(87) WO 2016/162795
(87) 2016-10-13
(30) UB20150226, 2015-04-09, IT
(72) BALDACCI, Massimo, IT
(73) Laboratori Baldacci S.p.A., 56124 Pisa, IT
(74) Nelia JANIUŠINA, 40, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT
(54) Pirolidono karboksirūgštis (PKR), skirta naudoti oftalmologijoje
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.

(57) 1. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti akių ligų ir (arba) sutrikimų gydymui.

2. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal 1 punktą, kur minėtos akių ligos ir (arba) sutrikimai yra parinkti iš akių sausumo, akių hiperosmolarumo, akių uždegimų ir (arba) akių infekcijų ir blefarito.

3. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal 2 punktą, kur minėti akių uždegimai ir (arba) akių infekcijos atsiranda dėl bakterijų ir (arba) virusų.

4. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal 1 punktą, kur minėta pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos yra skiriamos kaip derinys su mažiausiai viena papildoma veikliąja sudedamąja medžiaga.

5. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal 4 punktą, kur minėtas derinys su mažiausiai viena papildoma veikliąja sudedamąja medžiaga yra skirtas naudoti vienu metu, atskirai arba nuosekliai.

6. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal 4 punktą, kur minėta mažiausiai viena papildoma veiklioji sudedamoji medžiaga yra parinkta iš metalo druskos, hialurono rūgšties, celiuliozės darinio, parinkto iš karboksimetilceliuliozės, etilo celiuliozės, hidroksipropilceliuliozės arba jų mišinio.

7. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal 6 punktą, kur minėta mažiausiai viena papildoma veiklioji sudedamoji medžiaga yra vario sulfatas, hialurono rūgštis arba jų mišinys.

8. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal 1 punktą, kur minėta pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos yra skiriamos nuo 1 iki 3 kartų per dieną.

9. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra skiriama farmacine kompozicija, kurios pH yra nuo 6 iki 7,5, geriau nuo 6,6 iki 7.

10. Pirolidono karboksirūgštis ir (arba) jos farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, skirtos panaudoti pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra skiriama farmacine kompozicija, turinčia pirolidono karboksirūgšties ir (arba) jos farmaciškai priimtinų druskų nuo 0,05% iki 1% masės, geriau nuo 0,1 iki 0,2% masės.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/407*** (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(11) **2616064**

(13) T

(96) 11835216.0

(96) 2011-10-21

(97) 2013-07-24

(97) 2019-08-07

(86) PCT/US2011/057284

(86) 2011-10-21

(87) WO 2012/054831

(87) 2012-04-26

(30) 201161481602 P, 2011-05-02, US
405384 P, 2010-10-21, US

(72) PERGOLIZZI, Joseph, US
MIRONOV, Alexander, US
PICKENS, Chad, James, US
JOHNSON, Douglas, Giles, US

(73) Rtu Pharmaceuticals LLC, Naples, FL 34108, US

(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Parengtos naudoti ketorolako kompozicijos

Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

(57) 1. Farmacinė kompozicija, skirta parenteraliniam vartojimui, apimanti: vandeninį tirpalą, apimantį ketorolaką arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, kurios kiekis yra nuo 0,1 mg/ml iki 10 mg/ml; ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą, parinktą iš grupės, susidedančios iš trehalozės, bevandenės arba vandeninės natrio chlorido, dekstrozės, sacharozės, ksilitolio, fruktozės, glicerolio, sorbitolio, kalio chlorido, manozės, kalcio chlorido ir magnio chlorido formos;

kur kompozicijoje nėra alkoholio;

ir kur kompozicija išlaiko mažiausiai 90% ketorolako arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos kiekio, laikant 6 mėnesius.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kuri palaiko mažiausiai 95% ketorolako arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos kiekio, laikant 1 metus.

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kurios pH yra nuo 4,5 iki 8.

4. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurioje farmaciniu požiūriu priimtina druska yra ketorolako trometaminas.

5. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, dar apimanti papildomą tirpiklį ir (arba) pH reguliatorių, parinktą iš grupės, susidedančios iš rūgšties arba bazės.

6. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, esanti farmaciniu požiūriu priimtinoje talpoje, parinktoje iš grupės, susidedančios iš intraveninių maišelių ir butelių.

7. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurioje pagalbinė medžiaga dar apima tirpinimo agentą, antioksidantą, buferinį agentą, rūgštėjimą skatinančią medžiagą, kompleksą didinantį agentą, fiziologinį tirpalą,

dekstrozę, liofilizuojančią medžiagą, užpildą didinančią medžiagą, stabilizuojančius agentus, elektrolitą, kitą terapinį agentą, šarminantį agentą, antimikrobinį agentą, priešgrybelinį agentą arba jų derinį.

8. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kurioje farmaciniu požiūriu priimtina pagalbinė medžiaga papildomai apima tonizuojančią medžiagą, trehalozę, paviršiaus aktyviąją medžiagą, aminorūgštį arba karboksirūgštį.

9. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kurioje pagalbinė medžiaga dar apima ciklodekstriną, kur ciklodekstrinas yra beta ciklodekstrinas, kur ciklodekstrinas yra sulfoalkilintas eterio ciklodekstrinas, kur kompozicija yra skiedžiama farmaciniu požiūriu priimtinu vandeniniu skystu nešikliu aplinkos temperatūroje su nežymiomis ketorolako nuosėdomis.

10. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, dar apimanti opioidinį analgetiką.

11. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, apimanti: nuo 0,1 mg/ml iki 1 mg/ml ketorolako arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos nuo 0,1% iki 3% dekstrozės arba nuo 0,1% iki 10% trehalozės; kur kompozicija yra lanksčiame intraveniniame maišelyje; kur kompozicijos pH yra nuo 6,0 iki 7,5; ir kuriame kompozicija palaiko mažiausiai 95% ketorolako arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos kiekio, laikant vienerius metus.

12. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, skirta panaudoti ketorolaku gydomos būklės gydymo būde, apimant kompozicijos pagal bet kurį iš ankstesnių punktų skyrimą pacientui, turinčiam ketorolaku gydomą būklę.

13. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 12 punktą, kur būdas yra skirtas nuskausminimui teikti kartu sumažinant pacientui skiriamų opioidų ir (arba) NVNU kiekį, būdas apima kompozicijos pagal bet kurį iš ankstesnių punktų parenteralinį vartojimą nepertraukiamai, infuzijos būdu pacientui, kuriam jo reikia.

14. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 arba 13 punktą, kur šis metodas yra skirtas nuskausminimui pacientui, kuriam jo reikia, ir apima ketorolako boliuso dozės skyrimą, kad būtų pasiektas greitas analgezinis atsakas, po kurio eina nuolatinė kompozicijos pagal bet kurį iš ankstesnių punktų infuzija, kad būtų išlaikytas analgezinis atsakas.

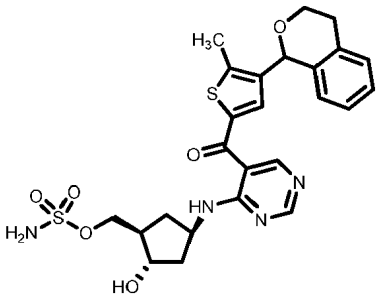
15. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 12 punktą, kurioje keterolaku gydoma būklė yra nuskausminimas, o būdas apima parenteraliai kompozicijos skyrimą nepertraukiamo infuzijos būdu pacientui, kuriam jo reikia.

16. Farmacinės kompozicijos gavimo būdas, apimantis ketorolako arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos derinimą su vandeniniu tirpalu ir pagalbine medžiaga, norint gauti kompoziciją pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

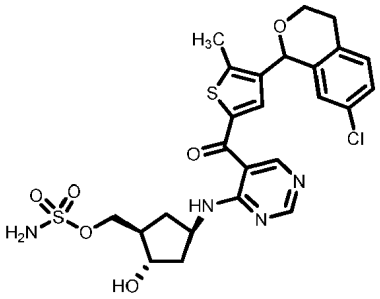
---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/44*** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 239/24 (2006.01)
C07F 9/535 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
C07F 9/54 (2006.01)
C07F 9/655 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

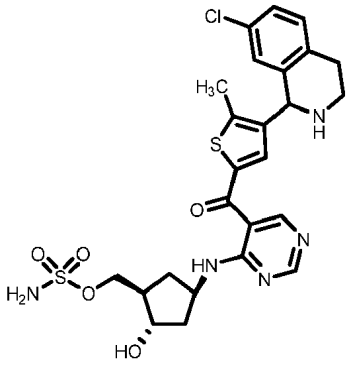
(11) **3164130**
(13) T
(96) 15815330.4
(96) 2015-06-30
(97) 2017-05-10
(97) 2019-08-07
(86) PCT/US2015/038712
(86) 2015-06-30
(87) WO 2016/004136
(87) 2016-01-07
(30) 201462019756 P, 2014-07-01, US
201562185678 P, 2015-06-28, US
(72) DUFFEY, Matthew O., US
ENGLAND, Dylan, US
FREEZE, Scott, US
HU, Zhigen, US
LANGSTON, Steven P., US
MCINTYRE, Charles, US
MIZUTANI, Hirotake, US
ONO, Koji, JP
XU, He, US
(73) Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Heteroarilo junginiai, tinkami panaudoti kaip SUMO aktivuojančio fermento inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Cheminis junginys, parinktas iš:



I-256;



I-257;



I-263;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

2. Cheminis junginys pagal 1 punktą, kur cheminis junginys yra parinktas iš:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato; ir

I-256 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato;

I-256a [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato;

I-256b [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

3. Cheminis junginys pagal 2 punktą, kur cheminis junginys yra parinktas iš:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-256b, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

4. Cheminis junginys pagal 3 punktą, kur cheminis junginys yra: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-256b, kristalinė 1 forma, kur 1 forma yra b e s i s k i r i a n t i Rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos smaile 21,1° ties 2θ kampu.

5. Cheminis junginys pagal 1 punktą, kur cheminis junginys yra parinktas iš:

I-257 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-chlor-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato; ir

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chlor-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato;

I-257a [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-chlor-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato;

I-257b [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chlor-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

6. Cheminis junginys pagal 5 punktą, kur cheminis junginys yra parinktas iš:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Chlor-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-257b, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

7. Cheminis junginys pagal 6 punktą, kur cheminis junginys yra: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Chlor-3,4-dihidro-1H-izochromen-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-257b, kristalinė I forma; kur 1 forma yra b e s i s k i r i a n t i Rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos smaile 25,2° ties 2θ kampu.

8. Cheminis junginys pagal 1 punktą, kur cheminis junginys yra parinktas iš:

I-263a [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato;

I-263b [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato;

ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

9. Cheminis junginys pagal 8 punktą, kur cheminis junginys yra parinktas iš:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-263a, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

10. Cheminis junginys pagal 9 punktą, kur cheminis junginys yra: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-263a, kristalinė I forma; kur 1 forma yra b e s i s k i r i a n t i Rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos smaile 21,6° ties 2θ kampu.

11. Cheminis junginys pagal 9 punktą, kur cheminis junginys yra: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-263a, kristalinė 2 forma; kur 2 forma yra b e s i s k i r i a n t i Rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos smaile 19,0° ties 2θ kampu.

12. Cheminis junginys pagal 9 punktą, kur cheminis junginys yra: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-263a, kristalinė 3 forma; kur 3 forma yra b e s i s k i r i a n t i Rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos smaile 15,6° ties 2θ kampu.

13. Cheminis junginys pagal 8 punktą, kur cheminis junginys yra parinktas iš:

(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}karbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroksiciklopentil]metilo sulfamato, kurio formulė I-263b, ir jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti cheminį junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

15. Cheminis junginys pagal bet kurį iš 1-13 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, skirti panaudoti vėžiui gydyti.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/46*** (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(11) **3157522**

(13) T

(96) 15728025.6

(96) 2015-06-15

(97) 2017-04-26

(97) 2019-09-04

(86) PCT/EP2015/063265

(86) 2015-06-15

(87) WO 2015/193213

(87) 2015-12-23

(30) 14172925, 2014-06-18, EP

(72) ALBRECHT, Balazs, DE
AVEN, Michael, DE
LAMAR, Janine, DE

(73) Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein, DE

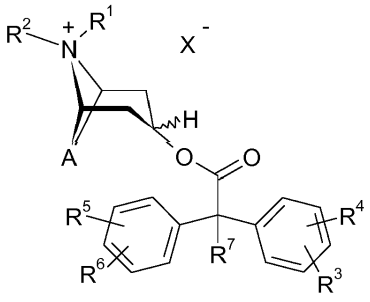
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Muskarininiai antagonistai ir jų deriniai, skirti arklių kvėpavimo takų ligos gydymui

Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

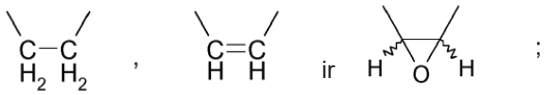
(57) 1. Ilgalaikio poveikio muskarininis antagonistas (LAMA) arba jo katijono farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti panaudoti, geriau arklinių šeimos gyvūnams, kvėpavimo takų gydymo būdui,

kur LAMA yra junginys, kurio bendra formulė:



kur:

A reiškia dvigubos jungties grupę, parinktą iš:



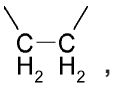
X^- reiškia anijoną su viengubu neigiamu krūviu,

R^1 ir R^2 reiškia C_1-C_4-alkilą, kuris pasirinktinai gali būti pakeistas hidroksi arba halogenu;

R^3, R^4, R^5 ir R^6, kurios gali būti identiškos arba skirtingos, reiškia vandenilį, C_1-C_4-alkilą, C_1-C_4-alkiloksi, hidroksi, CF_3, CN, NO_2 arba halogeną;

R^7 reiškia vandenilį, C_1-C_4-alkilą, C_1-C_4-alkiloksi, C_1-C_4-alkilen-halogeną, halogen-C_1-C_4-alkiloksi, C_1-C_4-alkilen-OH, CF_3, -C_1-C_4-alkilen-C_1-C_4-alkiloksi, -O-COC_1-C_4-alkilą, -O-COC_1-C_4-alkil-halogeną, -O-$COCF_3$ arba halogeną, pasirinktinai atskirų optinių izomerų, jų atskirų enantiomerų arba racematų mišinių formos,

kur jeigu A reiškia:

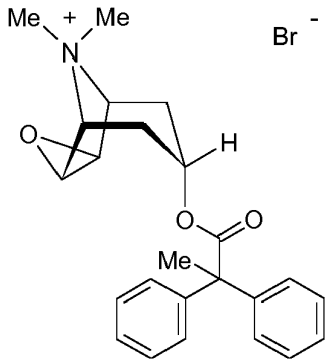


R^1 ir R^2 reiškia metilą ir

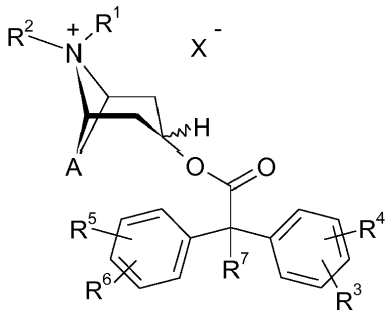
R^3, R^4, R^5 ir R^6 reiškia vandenilį,

R^7 negali taip pat būti vandenilis,

geriau kur LAMA yra junginys, kurio formulė (LAMA 1):

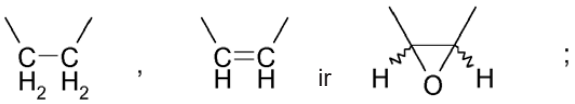


2. Ilgalaikio poveikio muskarininis antagonistas (LAMA) arba jo katijono farmaciniu požiūriu priimtina druska arba farmacinė kompozicija, apimanti LAMA arba jo katijono farmaciniu požiūriu priimtiną druską, derinyje su gliukokortikoidu, tokiu kaip ciklesonidas arba budesonidas, arba farmacinė kompozicija, apimanti ciklesonidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, skirti panaudoti kaip vaistas arklinių šeimos gyvūnams, tokiems kaip arklys, kur LAMA yra junginys, kurio bendra formulė:



kur:

A reiškia dvigubos jungties grupę, parinktą iš:



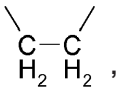
X^- anijoną su viengubu neigiamu krūviu,

R^1 ir R^2 reiškia C_1-C_4-alkilą, kuris pasirinktinai gali būti pakeistas hidroksi arba halogenu;

R^3, R^4, R^5 ir R^6, kurios gali būti identiškos arba skirtingos, reiškia vandenilį, C_1-C_4-alkilą, C_1-C_4-alkiloksi, hidroksi, CF_3, CN, NO_2 arba halogeną;

R^7 reiškia vandenilį, C_1-C_4-alkilą, C_1-C_4-alkiloksi, C_1-C_4-alkilen-halogeną, halogen- C_1-C_4-alkiloksi, C_1-C_4-alkilen-OH, CF_3, -C_1-C_4-alkilen-C_1-C_4-alkiloksi, -O-COC_1-C_4-alkilą, -O-COC_1-C_4-alkil-halogeną, -O-$COCF_3$ arba halogeną, pasirinktinai atskirų optinių izomerų, jų atskirų enantiomerų arba racematų mišinių formos,

kur jeigu A reiškia:

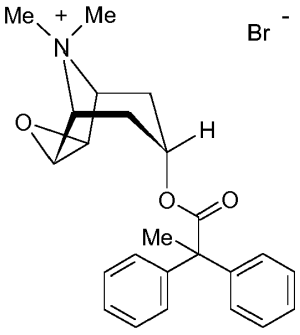


R^1 ir R^2 reiškia metilą ir

R^3, R^4, R^5 ir R^6 reiškia vandenilį,

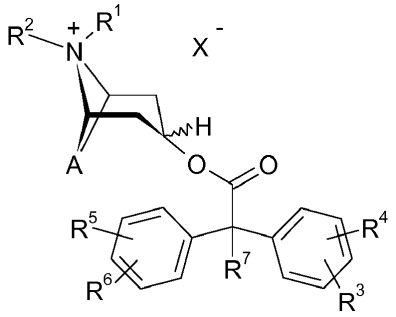
R^7 negali taip pat būti vandenilis,

geriau kur LAMA yra junginys, kurio formulė (LAMA 1):



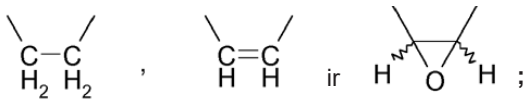
3. Ilgalaikio poveikio muskarininis antagonistas (LAMA) arba jo katijono farmaciniu požiūriu priimtina druska arba farmacinė kompozicija, apimanti LAMA arba jo katijono farmaciniu požiūriu priimtiną druską, derinyje su gliukokortikoidu, tokiu kaip ciklesonidas arba budesonidas, arba farmacinė kompozicija, apimanti ciklesonidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, skirti panaudoti kaip vaistas arklinių šeimos gyvūnams, tokiems kaip arklys,

kur LAMA yra junginys, kurio bendra formulė:



kur:

A reiškia dvigubos jungties grupę, parinktą iš:



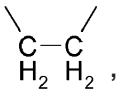
X^- reiškia anijoną su viengubu neigiamu krūviu,

R^1 ir R^2 reiškia C_1-C_4-alkilą, kuris pasirinktinai gali būti pakeistas hidroksi arba halogenu;

R^3, R^4, R^5 ir R^6, kurios gali būti identiškos arba skirtingos, reiškia vandenilį, C_1-C_4-alkilą, C_1-C_4-alkiloksi, hidroksi, CF_3, CN, NO_2 arba halogeną;

R^7 reiškia vandenilį, C_1-C_4-alkilą, C_1-C_4-alkiloksi, C_1-C_4-alkilen-halogeną, halogen- C_1-C_4-alkiloksi, C_1-C_4-alkilen-OH, CF_3, -C_1-C_4-alkilen-C_1-C_4-alkiloksi, -O-COC_1-C_4-alkilą, -O-COC_1-C_4-alkil-halogeną, -O-$COCF_3$ arba halogeną, pasirinktinai atskirų optinių izomerų, jų atskirų enantiomerų arba racematų mišinių formos,

kur jeigu A reiškia:

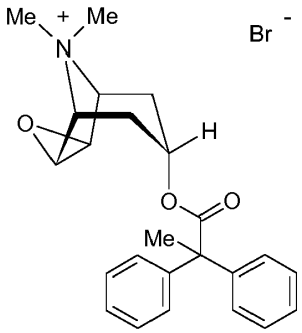


R^1 ir R^2 reiškia metilą ir

R^3, R^4, R^5 ir R^6 reiškia vandenilį,

R^7 negali taip pat būti vandenilis,

geriau kur LAMA yra junginys, kurio formulė (LAMA 1):



4. LAMA, skirtas panaudoti pagal 2 arba 3 punktą, kur farmacinė kompozicija yra farmacinė kompozicija, apimanti LAMA arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir gliukokortikoidą, tokį kaip ciklesonidas arba budesonidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtinas druskas ir pasirinktinai beta-2 adrenoreceptoriaus agonistą, tokį kaip ilgalaikio poveikio beta-2 adrenerginį agonistą (LABA) arba jo farmaciniu požiūriu priimtinas druskas ir pasirinktinai farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

5. LAMA, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 2 – 4 punktų, kur LAMA ir gliukokortikoidas toliau yra sujungiami su beta-2 adrenoreceptoriaus agonistu, tokiu kaip ilgalaikio poveikio beta-2 adrenerginis agonistas (LABA) arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

6. LAMA, skirtas panaudoti pagal 1 ir 3 – 5 punktus, kur kvėpavimo takų liga yra plaučių liga, geriau kvėpavimo takų liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš: pasikartojanti kvėpavimo takų obstrukcija (RAO), su vasaros ganyklomis susijusi obstrukcinė plaučių liga (SPAOPD) ir uždegiminė kvėpavimo takų liga (IAD).

7. LAMA, skirtas panaudoti pagal 1 – 6 punktus, kur minėtas LAMA arba farmacinė kompozicija, apimanti LAMA, yra skysta kompozicija, geriau iš dalies etanolio kompozicija, geriausiai minėta skysta kompozicija yra skirta inhaliacijai.

8. LAMA, skirtas panaudoti pagal 1 – 7 punktus, kur minėta LAMA arba farmacinė kompozicija, apimanti LAMA, yra skiriama per (arklinių šeimos) inhaliatoriaus įrenginį, geriau kur minėtas inhaliatoriaus įrenginys apima:
a. suspausto oro dozuotą inhaliatorių arba vandeninį/etanolinį lašelinį inhaliatorių, tokį kaip Respimat® inhaliatorius, arba kitą inhaliatoriaus įrenginį, naudojantį Respimat® aerozolį gaminančią technologiją, ir
b. adapterį, skirtą arklinių šeimos naudojimui.

9. LAMA, skirtas panaudoti pagal 1 – 8 punktus, kur LAMA 1 arba jo katijono farmaciniu požiūriu priimtina druska yra skiriami nuo 100 µg iki 3000 µg inhaliatoriaus, nuo 200 µg iki 2000 µg inhaliatoriaus, nuo 200 µg iki 800 µg inhaliatoriaus dozės, geriau nuo 200 µg iki 800 µg inhaliatoriaus dozės.

10. LAMA, skirtas panaudoti pagal 2 – 8 punktus, kur ciklesonidas arba farmacinė kompozicija, apimanti ciklesonidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, yra skiriami nuo 100µg iki 5000µg inhaliatoriaus, nuo 450 µg iki 3712,5 µg inhaliatoriaus, nuo 900 µg iki 3712,5 µg inhaliatoriaus dozės, geriau nuo 900 µg iki 3712,5 µg inhaliatoriaus dozės.

11. LAMA, skirtas panaudoti pagal 1 – 10 punktus, kur LAMA arba farmacinė kompozicija, apimanti LAMA, yra skiriama kartą arba du kartus per dieną, geriau kartą per dieną.

12. LAMA, skirtas panaudoti pagal 1 – 11 punktus, kur LAMA 1 koncentracija yra intervale tarp 0,2 ir 7 % m/V, geriau tarp 0,3 ir 6,0% m/V arba tarp 0,4 ir 5% m/V nuo visos kompozicijos.

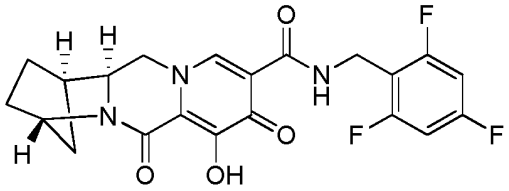
---

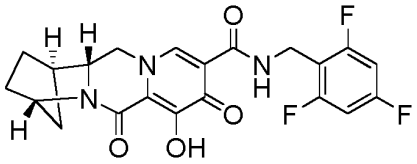
(51) Int.Cl. ***A61K 31/4985*** (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/529 (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
(11) **3067358**
(13) T
(96) 15201519.4
(96) 2013-12-19
(97) 2016-09-14
(97) 2019-08-07
(30) 201261745375 P, 2012-12-21, US
201361788397 P, 2013-03-15, US
201361845803 P, 2013-07-12, US
(72) JIN, Haolun, US
LAZERWITH, Scott, E., US
MARTIN, Teresa, Alejandra, Trejo, US
BACON, Elizabeth, M., US
COTTELL, Jeromy, J., US
CAI, Zhenhong, R., US
PYUN, Hyung-Jung, US
MORGANELLI, Philip, Anthony, US
JI, Mingzhe, US
TAYLOR, James, G., US

CHEN, Xiaowu, US
MISH, Michael, R., US
DESAI, Manoj, C., US
(73) Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA 94404, US
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Policikliniai karbamoilpiridono junginiai ir jų farmacinis panaudojimas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

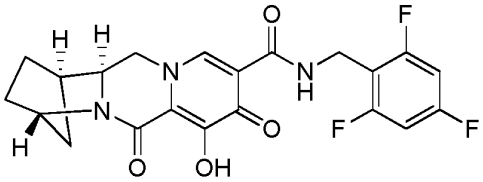
(57) 1. Junginys, turintis vieną iš šių struktūrų:





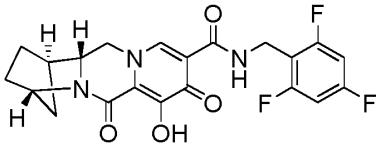
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, turintis tokią struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

3. Junginys pagal 1 punktą, turintis tokią struktūrą:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

4. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį, skiediklį arba pagalbinę medžiagą.

5. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, kur minėta farmacinė kompozicija dar apima vieną arba daugiau papildomų terapinių agentų.

6. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, kur minėta farmacinė kompozicija dar apima:
a) vieną papildomą terapinį agentą;
b) du papildomus terapinius agentus;
c) tris papildomus terapinius agentus; arba
d) keturis papildomus terapinius agentus.

7. Farmacinė kompozicija pagal 5 arba 6 punktą, kur papildomas terapinis agentas arba agentai yra anti-ŽIV agentai.

8. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 5 - 7 punktų, kurioje papildomas terapinis agentas arba agentai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš ŽIV proteazės inhibitorių, atvirkštinės transkriptazės ŽIV nenukleozidų inhibitorių, atvirkštinės transkriptazės ŽIV nukleozidų inhibitorių, atvirkštinės transkriptazės ŽIV nukleotidų inhibitorių ir jų derinių.

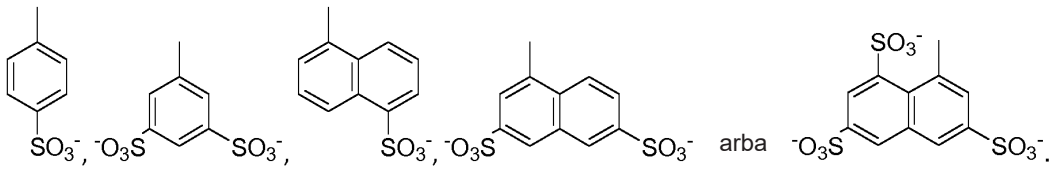
9. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 4 - 8 punktų, skirti naudoti ŽIV infekcijos gydymui žmogui, turinčiam infekciją arba turinčiam infekcijos riziką.

10. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų arba farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 4 - 8 punktų, skirti naudoti medicininėje terapijoje.

11. Junginys, jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba farmacinė kompozicija, skirti naudoti pagal 9 punktą, kur minėtas būdas apima minėto junginio, jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos arba farmacinės kompozicijos skyrimą injekcijomis žmogui, turinčiam infekciją arba turinčiam infekcijos riziką.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/795*** (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
(11) **2709633**
(13) T
(96) 11865925.9
(96) 2011-07-14
(97) 2014-03-26
(97) 2019-09-04
(86) PCT/AU2011/000891
(86) 2011-07-14
(87) WO 2012/155172
(87) 2012-11-22
(30) 201161486700 P, 2011-05-16, US
(72) PAULL, Jeremy Robert Arthur, AU
FAIRLEY, Jacinth Kincaid, AU
PRICE, Clare Frances, AU
LEWIS, Gareth Rhys, AU
(73) Starpharma Pty Ltd, Preston, VIC 3072, AU
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Bakterinės vaginozės gydymo arba profilaktikos būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Makromolekulė, apimanti 3-4 kartos polilizino dendrimerą ir turinti vieną ar daugiau sulfonrūgšties turinčių fragmentų, pritvirtintų prie vienos ar kelių, atokiausios dendrimero kartos, paviršiaus amino grupių, skirta naudoti subjekto bakterinės vaginozės gydymui, kur makromolekulė yra skiriama vaginaliniu būdu nuo 40 mg iki 100 mg per dieną kiekiu, ir kur sulfonrūgšties turintis fragmentas yra pasirinktas iš:



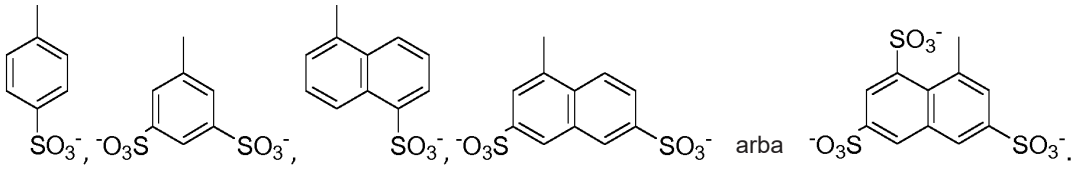
2. Makromolekulė, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur makromolekulė yra skiriama nuo 40 mg iki 60 mg kiekiu per dieną.

3. Makromolekulė, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur makromolekulė sumažina subjekto bakterinės vaginozės simptomą, parinktą iš makšties blogo kvapo ir (arba) makšties išskyrų.

4. Makromolekulė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur makromolekulė subjekte normalizuoja arba palaiko Nugento balo vertę <4.

5. Makromolekulė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur makromolekulė yra skiriama gelio pavidalu, kurio pH yra tarp 4,5 ir 5,5.

6. Makromolekulė, apimanti 3-4 kartos polilizino dendrimerą ir turinti vieną ar daugiau sulfonrūgšties turinčių fragmentų, pritvirtintų prie vienos ar kelių, atokiausios dendrimero kartos, paviršiaus amino grupių, skirta naudoti subjekto bakterinės vaginozės profilaktikai arba pasikartojimo sumažinimui, kur makromolekulė skiriama vaginaliniu būdu 1-7 kartus per savaitę, ir kur sulfonrūgšties turintis fragmentas yra pasirinktas iš:



7. Makromolekulė, skirta naudoti pagal 6 punktą, kur makromolekulė yra skiriama kiekiu nuo 30 mg iki 200 mg dozėje, arba nuo 40 mg iki 160 mg dozėje.

8. Makromolekulė, skirta naudoti pagal 6 arba 7 punktą, kur makromolekulė yra skiriama nuo 3 iki 4 kartų per savaitę ir (arba) kas antrą dieną.

9. Makromolekulė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 6 - 8 punktų, kur makromolekulė yra vartojama prieš seksualinį kontaktą, arba menstruacijų metu ar po jų.

10. Makromolekulė, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur makromolekulė neslopina *Lactobacillus acidophilus*.

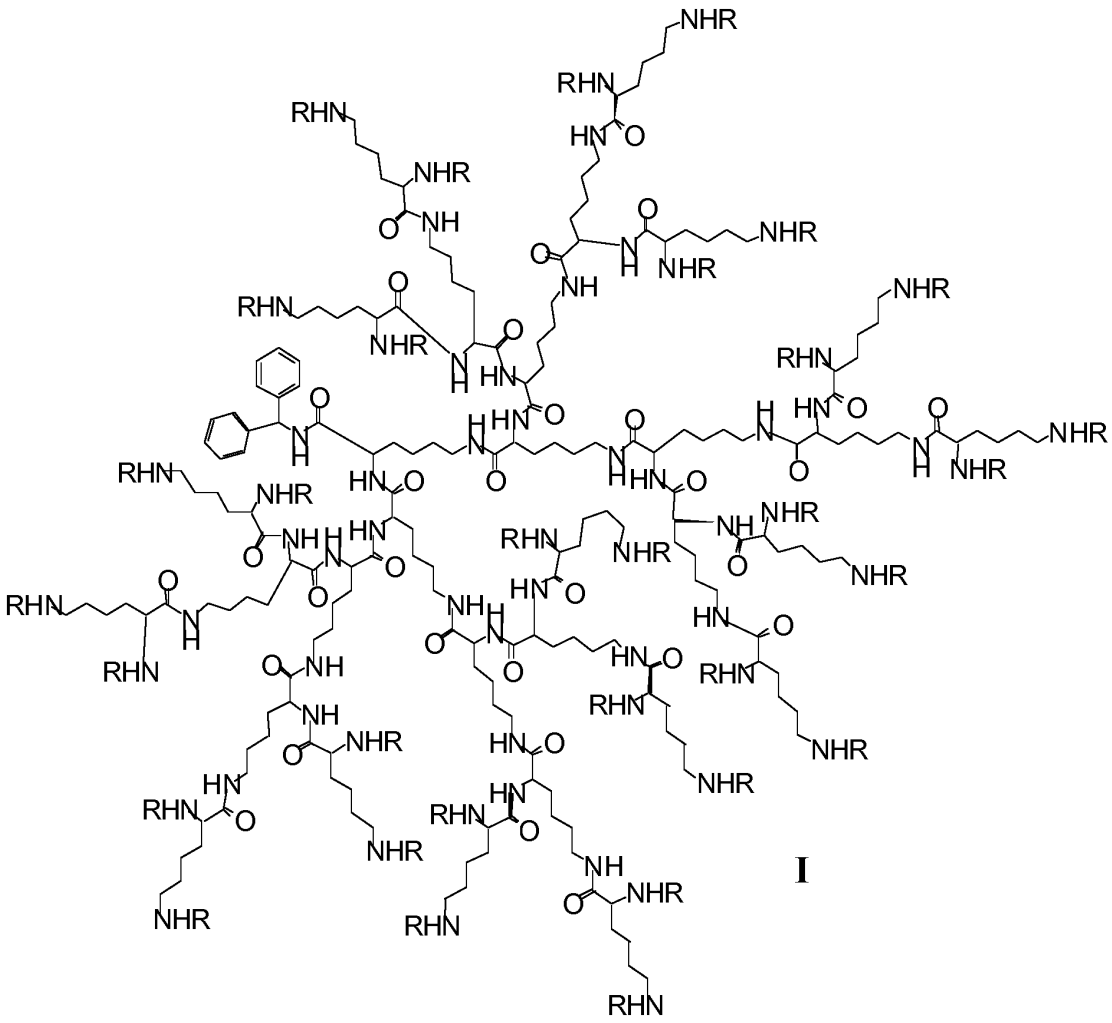
11. Makromolekulė, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur makromolekulė slopina *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* ir (arba) *B. ovatus*.

12. Makromolekulė, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur makromolekulė turi antibakterinį poveikį prieš *Gardnerella vaginalis* ir neturi antibakterinio poveikio prieš *Lactobacillus acidophilus*.

13. Makromolekulė, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur sulfonrūgšties turintis fragmentas yra sujungtas su dendrimero galine amino grupe jungtimi, kur jungtis yra alkileno arba alkenileno grupė, kurioje vienas ar daugiau negretimų anglies atomų yra pasirinktinai pakeisti su deguonies arba sieros atomu arba grupe -X1-$(CH_2)_q$-X_2-, kur X_1 ir X_2 yra nepriklausomai parinkti iš -NH-, -C(O)-, -O-, -S-, -C(S) ir q yra 0 arba sveikas skaičius nuo 1 iki 10, ir kur viena ar daugiau gretimų (CH_2) grupių gali būti pakeistos su -O- arba -S-.

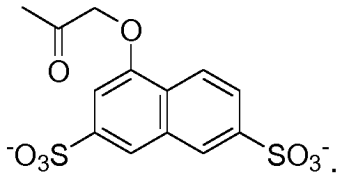
14. Makromolekulė, skirta naudoti pagal 13 punktą, kur jungtis yra #-O-CH_2-C(O)-*, kur # žymi prisijungimą prie sulfonrūgšties turinčio fragmento ir * žymi prisijungimą prie dendrimero galinės amino rūgšties grupės.

15. Makromolekulė, skirta naudoti pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dendrimeras yra



I

kur R yra



(51) Int.Cl. ***A61K 38/06*** (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 2/00 (2006.01)
C07K 4/00 (2006.01)
C07K 5/00 (2006.01)
C07K 7/00 (2006.01)
(11) **3154561**
(13) T
(96) 15807069.8
(96) 2015-06-12

(97) 2017-04-19
(97) 2019-09-04
(86) PCT/US2015/035473
(86) 2015-06-12
(87) WO 2015/191951
(87) 2015-12-17
(30) 201462011368 P, 2014-06-12, US
201462077460 P, 2014-11-10, US
201562108772 P, 2015-01-28, US
(72) HOARTY, Michelle Denise, US
DHAMNASKAR, Ketki Ashok, US
ELBAUM, Daniel, US
JOSEPHSON, Kristopher, US
LARSON, Kelley Cronin, US
MA, Zhong, US
NIMS, Nathan Ezekiel, US
RICARDO, Alonso, US
SEYB, Kathleen, US
TANG, Guo-Qing, US
TRECO, Douglas A., US
WANG, Zhaolin, US
YE, Ping, US
ZHENG, Hong, US
PERLMUTTER, Sarah Jacqueline, US
HAMMER, Robert Paul, US
(73) RA Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02140, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Komplemento veiklos moduliavimas
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Polipeptidas, kur polipeptidas yra parinktas iš: SEQ ID Nr. 177, 184 ir 191 - 195.

2. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur minėtas polipeptidas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš SEQ ID Nr. 177, 184 ir 194.

3. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur minėtas polipeptidas yra SEQ ID Nr. 177.

4. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur minėtas polipeptidas yra SEQ ID Nr. 184.

5. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur minėtas polipeptidas yra SEQ ID Nr. 194.

6. Kompozicija, apimanti polipeptidą pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų ir priimtiną nešiklį arba pagalbinę medžiagą.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, apimanti pagalbinę medžiagą, kur minėta pagalbinė medžiaga apima farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

8. Kompozicija pagal 7 punktą, skirta naudoti terapiniame, C5 skilimo slopinimo ląstelinėje sistemoje, būde, kai minėtas būdas apima minėtos ląstelinės sistemos kontaktavimą su kompozicija.

9. Kompozicija, skirta naudoti pagal 8 punktą, kur minėtas polipeptidas slopina C5 skilimą, kai IC50 yra mažesnis nei 50 nM.

10. Kompozicija, skirta naudoti pagal 8 punktą, kur minėta ląstelinė sistema yra žmogus.

11. Kompozicija, skirta naudoti pagal 10 punktą, kur minėtas žmogus turi su komplementu susijusią ligą, sutrikimą ir (arba) būklę.

12. Kompozicija, skirta naudoti pagal 11 punktą, kur minėta su komplementu susijusi liga, sutrikimas ir (arba) būklė yra parinkta iš grupės, susidedančios iš uždegiminės indikacijos, žaizdos, sužeidimo, autoimuninės ligos, kraujagyslių indikacijos, neurologinės indikacijos, su inkstais susijusios indikacijos, akių ligos, paroksizminės naktinės hemoglobinurijos ir netipinio hemolizinio ureminio sindromo.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/48*** (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(11) **3436054**
(13) T
(96) 17784058.4
(96) 2017-09-13
(97) 2019-02-06
(97) 2019-08-14
(86) PCT/US2017/051369
(86) 2017-09-13
(87) WO 2018/053004
(87) 2018-03-22
(30) 201662394009 P, 2016-09-13, US
(72) ABIAD, Maurice, US
DANI, Bhas, US
SHALAEV, Evgenyi, US
(73) Allergan, Inc., Irvine, California 92612, US
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Stabilizuotos nebaltyminės klostridijų toksino kompozicijos
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.
(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti:
(i) botulino toksiną;
(ii) poloksamerą 188; ir
(iii) metioniną.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, papildomai apimanti trehalozę arba sacharozę ir, pasirinktinai, NaCl bei, pasirinktinai, EDTA,
kur santykinis trehalozės arba sacharozės, poloksamero 188, metionino ir, pasirinktinai, NaCl bei, pasirinktinai, EDTA svorio kiekis (%, m/m) yra, pasirinktinai, šiose ribose:
trehalozė arba sacharozė nuo 1 iki 10
poloksameras 188 nuo 0,5 iki 5
metioninas nuo 0,1 iki 0,3 ir, pasirinktinai
NaCl nuo 0,1 iki 10 ir, pasirinktinai
EDTA nuo 0,01 iki 0,1.

3. Kompozicija pagal 2 punktą, kur santykinis trehalozės, poloksamero 188, metionino ir, pasirinktinai, NaCl bei, pasirinktinai, EDTA svorio kiekis (%, m/m) yra:
a) trehalozė arba sacharozė nuo 7 iki 9
poloksameras 188 nuo 3,5 iki 4,5
metioninas nuo 0,15 iki 0,25;
ir, pageidautina, yra
trehalozė arba sacharozė 8
poloksameras 188 4
metioninas 0,2; arba
b) trehalozė arba sacharozė nuo 7 iki 9
poloksameras 188 nuo 0,5 iki 0,7
metioninas nuo 0,15 iki 0,25;
ir, pageidautina, yra
trehalozė arba sacharozė 8
poloksameras 188 0,6
metioninas 0,2; arba
c) trehalozė arba sacharozė nuo 1 iki 3
poloksameras 188 nuo 3,5 iki 4,5
metioninas nuo 0,15 iki 0,25
NaCl nuo 0,4 iki 0,8;
ir, pageidautina, yra
trehalozė arba sacharozė 2
poloksameras 188 4
metioninas 0,2
NaCl 0,6; arba
d) trehalozė arba sacharozė nuo 7 iki 9
poloksameras 188 nuo 3,5 iki 4,5
metioninas nuo 0,15 iki 0,25
EDTA nuo 0,01 iki 0,05;
ir, pageidautina, yra
trehalozė arba sacharozė 8
poloksameras 188 4
metioninas 0,2
EDTA 0,03.

4. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimanti trehalozę.

5. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur kompozicija neapima cukraus arba polialkoholio,
kur santykinis poloksamero 188 ir metionino svorio kiekis (%, m/m), pasirinktinai, yra šiose ribose:
poloksameras 188 nuo 0,5 iki 5
metioninas nuo 0,1 iki 0,3,
arba kur santykinis poloksamero 188 ir metionino svorio kiekis (%, m/m), pasirinktinai, yra šiose ribose:
poloksameras 188 nuo 3,5 iki 4,5
metioninas nuo 0,15 iki 0,25
arba kur santykinis poloksamero 188 ir metionino svorio kiekis (%, m/m), pageidautina, yra:
poloksameras 188 4
metioninas 0,2.

6. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur kompozicija yra skysta kompozicija, kur kompozicija, pageidautina, apima buferį.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, kur buferis yra histidino, kur histidino koncentracija, pageidautina, yra 20 mM, kur pH, pageidautina, yra ribose 5-7, ir kur pH, labiausiai pageidautina, yra ribose 5,5-6.

8. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur kompozicija yra kieta kompozicija, kur kompozicija, pageidautina, yra liofilizuota.

9. Kompozicija pagal 8 punktą, papildomai apimanti buferį, kur buferis, pageidautina, yra histidino, kur histidinas, pageidautina, apimamas santykiniu svoriu nuo 0,1 iki 0,5 (% m/m), labiau pageidautina, santykiniu svoriu 0,3-0,4 % (m/m).

10. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur kompozicija yra skysta kompozicija, susidedanti iš vieno arba daugiau botulino toksinų, trehalozės arba sacharozės, poloksamero 188, metionino, buferio ir, pasirinktinai, NaCl bei, pasirinktinai, EDTA, arba kur kompozicija yra kieta kompozicija, susidedanti iš vieno arba daugiau botulino toksinų, trehalozės, poloksamero 188, metionino, buferio ir, pasirinktinai, NaCl bei, pasirinktinai, EDTA.

11. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1 ir 5 punktų, kur kompozicija yra skysta kompozicija, ir susideda iš vieno arba daugiau botulino toksinų, poloksamero 188, metionino ir buferio.

12. Kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimanti negyvūninės kilmės baltymą.

13. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-10 ir 12 punktų, apimanti etilendiamintetraacto rūgšties natrio druską (EDTA) arba EDTA analogą, kur santykinis EDTA svorio kiekis (%, m/m) svyruoja nuo maždaug 0,01 iki 0,10.

14. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį ankstesnį punktą, skirta panaudoti ligų, sutrikimų ir būklių gydymo, simptomų sumažinimo ir (arba) prevencijos būde, kur būdas apima farmacinės kompozicijos pagal bet kurį ankstesnį punktą įvedimo subjektui, kuriam to reikia, pakopą.

15. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 14 punktą, kur ligos, sutrikimai ir būklės pasirenkamos iš nervų ir raumenų ligų, skausmo, psichologinių sutrikimų, urologinių sutrikimų, uždegimo ir odos sutrikimų.

16. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 15 punktą, kur sutrikimas yra depresija.

17. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 15 punktą, kur būklė yra širdies aritmija.

18. Kosmetinio gydymo būdas, apimantis farmacinės kompozicijos pagal bet kurį iš 1-13 punktų įvedimo subjektui, kuriam jo reikia, pakopą.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 38/01 (2006.01)
C07K 16/44 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
(11) **2844292**
(13) T
(96) 13785158.0
(96) 2013-04-29
(97) 2015-03-11
(97) 2019-08-21
(86) PCT/US2013/038637
(86) 2013-04-29
(87) WO 2013/165894
(87) 2013-11-07
(30) 201261640238 P, 2012-04-30, US
201261640407 P, 2012-04-30, US
201313798204, 2013-03-13, US
201313798226, 2013-03-13, US

(72) DUFFY, Karen, US
HEALY, Catherine, US
LAMB, Roberta, US
MALAVIYA, Ravi, US
PRATTA, Michael, US
FURSOV, Natalie, US
LUO, Jinquan, US
NASO, Michael, US
TORNETTA, Mark, US
WHEELER, John, US
WU, Sheng-Jiun, US
HALL, LeRoy, US
(73) Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, US
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) ST2L antagonistai ir jų naudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Izoliuotas antikūnų antagonistas arba jo fragmentas, kuris specifiškai suriša žmogaus ST2L I domeną (SEQ ID Nr. 9), apimantis sunkiosios grandinės kintamą sritį (VH) ir lengvosios grandinės kintamą sritį (VL), kur:
(a) VH apima SEQ ID Nr. 191; ir
(b) VL apima SEQ ID Nr. 209

2. Izoliuotas antikūnų antagonistas pagal 1 punktą, kur antikūnų antagonistas yra IgG1, IgG2, IgG3 arba IgG4 tipo, pasirinktinai turintis pakaitą Fc srityje, ir pasirinktinai, kur pakaitas apima pakaitą M252Y / S254T / T256E, V234A / G237A / P238S / H268A / V309L / A330S / P331S arba S228P / L234A / L235A, kur pakaitų numeracija yra pagal ES numeraciją.

3. Izoliuotas polinukleotidas, koduojantis izoliuoto antikūno antagonistą pagal bet kurį iš 1-2 punktų.

4. Vektorius, apimantis izoliuotą polinukleotidą pagal 3 punktą.

5. Ląstelė-šeimininkė, apimanti vektorių pagal 4 punktą.

6. Antikūnų antagonisto gamybos būdas, apimantis ląstelės-šeimininkės pagal 5 punktą auginimą ir antikūno antagonisto išgavimą iš ląstelės-šeimininkės.

7. Farmacinė kompozicija, apimanti izoliuotą antikūno antagonistą pagal bet kurį iš 1-2 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

8. Izoliuotas antikūnų antagonistas pagal bet kurį iš 1-2 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, skirti naudoti terapijoje.

9. Izoliuotas antikūnų antagonistas arba farmacinė kompozicija, skirti naudoti pagal 8 punktą, kur terapija gydo ar užkerta kelią plaučių ligai, pasirinktinai, kur gydymas arba prevencija apima:
a) paciento putliųjų ląstelių atsako slopinimą, pasirinktinai kur slopinamas putliųjų ląstelių atsakas apima GM-CSF, IL-5, IL-8, IL-10 arba IL-13 kiekių, kuriuos išskiria žmogaus virkštelės kraujo putliosios ląstelės, mažinimą bent 50% su 50 µg/ml antikūno; ir (arba)
b) IL-33 ir ST2L sąveikos slopinimą subjekte.

10. Izoliuotų antikūnų antagonistas arba farmacinė kompozicija, skirti naudoti pagal 9 punktą, kur plaučių liga yra astma, kvėpavimo takų hiperreaktyvumas, sarkoidozė, lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), idiopatinė plaučių fibrozė (IPF), cistinė fibrozė, skleroderma, alerginis rinitas arba yra susijusi su uždegiminių ląstelių susikaupimu plaučiuose, taurinių ląstelių hiperplazija ar padidėjusi gleivių sekrecija, ar padidėjusiu putliųjų ląstelių atsaku.

11. Izoliuotas antikūnų antagonistas arba farmacinė kompozicija, skirti naudoti pagal 10 punktą, kur plaučių liga yra astma.

(51) Int.Cl. ***A61L 29/02*** (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01)
A61M 25/09 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)
A61M 25/10 (2006.01)

(11) **3089778**

(13) T

(96) 14835661.1

(96) 2014-12-30

(97) 2016-11-09

(97) 2019-06-26

(86) PCT/EP2014/079417

(86) 2014-12-30

(87) WO 2015/101617

(87) 2015-07-09

(30) 102013021998, 2013-12-30, DE

(72) Rübben Alexander, MC

(73) Rübben, Alexander, 98000 Monaco, MC
Aachen Scientific International PTE. LTD., 079903 Singapore, SG

(74) Nelia JANIUŠINA, 40, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT

(54) Balioninis kateteris

Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 1.

(57) 1. Balioninis kateteris, turintis išorinį vamzdelį (1), kurio distaliniame gale yra balionas (2), kurį galima pripūsti tiekiant į jį skystį per išorinį vamzdelį (1), kuriame vidinis vamzdelis (3) išsikiša bent iš dalies per išorinį vamzdelį (1), minėtas vidinis vamzdelis (3) eina per balioną (2) ir yra nutolęs nuo baliono (2), o vidinis vamzdelis (3) turi liumeną, tinkantį priimti kreipiamąją vielą (6) ir balioninis kateteris, turintis distalinę (a, b) ir proksimalinę (c) dalis, kuriame proksimalinė išorinio vamzdelio (1) dalis (3) yra pagaminta iš metalo, o distalinė dalis (a, b) yra pagaminta iš plastiko, todėl distalinė dalis (a, b) yra lankstesnė nei proksimalinė dalis (c), distalinė dalis (a, b) apima pirmąją distalinę dalį (a) ir antrąją distalinę dalį (b), minėta antroji distalinė dalis (b) yra išdėstyta arti pirmosios distalinės dalies (a), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmoji distalinė dalis (a) yra pagaminta taip, kad būtų lankstesnė nei antroji distalinė dalis (b), o išorinis vamzdelis (1) pirmoje distalinėje dalyje (a) yra pagamintas iš minkštesnės plastinės medžiagos nei antrojoje distalinėje dalyje (b), vidinis vamzdelis (3) pirmoje distalinėje dalyje (a) yra lankstesnis nei antroje distalinėje dalyje (b), kuriame pirmosios ir antrosios distalinės dalies (a, b) vidinis vamzdelis (3) yra pagamintas iš tos pačios medžiagos kaip ir išorinis vamzdelis (1), o išorinis vamzdelis (1) ir vidinis vamzdelis (3) pirmoje distalinėje dalyje (a) yra pagaminti iš termoplastinio elastomero, o išorinis vamzdelis (1) ir vidinis vamzdelis (3) antroje distalinėje dalyje (b), taip pat balionas (2) yra pagaminti iš poliheksametilenadipamido.

2. Balioninis kateteris pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išorinis vamzdelis (1) pirmojoje distalinėje dalyje (a) yra pagamintas iš poliamido 12.

3. Balioninis kateteris pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išoriniame vamzdelyje (1) antrojoje distalinėje dalyje (b) yra praėjimo anga (4), kaip prieiga prie vidinio vamzdelio (3).

4. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išorinio vamzdelio (1) proksimalinė dalis (c) yra pagaminta iš nerūdijančio plieno.

5. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo bendras ilgis yra didesnis nei 1 m, ypač didesnis nei 1,4 m.

6. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmosios distalinės dalies ilgis yra nuo 10 iki 20 cm, ypač nuo 14 iki 15 cm.

7. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrosios distalinės dalies ilgis yra nuo 10 iki 30 cm, ypač nuo 15 iki 25 cm.

8. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išorinio vamzdelio (1) išorinis skersmuo pirmojoje distalinėje dalyje (a) yra nuo 0,8 iki 1,0 mm.

9. Balioninis kateteris pagal bet kurį iš 1-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išorinio vamzdelio (1) išorinis skersmuo antroje distalinėje dalyje (b) yra nuo 0,9 iki 1,1 mm.

---

(51) Int.Cl. ***A61P 25/28*** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
(11) **3261720**
(13) T
(96) 16706741.2
(96) 2016-02-18
(97) 2018-01-03
(97) 2019-09-18
(86) PCT/US2016/018419
(86) 2016-02-18
(87) WO 2016/137811
(87) 2016-09-01
(30) 201562121116 P, 2015-02-26, US
(72) ALVARADO, Alberto, US
DRIVER, David, US
HAYASHI, Mansuo Lu, US
LU, Jirong, US
(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, US
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Anti - tau antikūnai ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 0.
(57) 1. Monokloninis antikūnas, kuris suriša žmogaus tau, apimantis lengvosios grandinės kintamą sritį (LCVR) ir sunkiosios grandinės kintamą sritį (HCVR), kur LCVR aminorūgščių seka yra nurodyta SEQ ID Nr. 9 ir HCVR aminorūgščių seka yra nurodyta SEQ ID Nr. 10.

2. Monokloninis antikūnas pagal 1 punktą, apimantis lengvąją grandinę (LC) ir sunkiąją grandinę (HC), kur LC aminorūgščių seka yra nurodyta SEQ ID Nr. 1 ir HC aminorūgščių seka yra nurodyta SEQ ID Nr. 2.

3. DNR molekulė, apimanti polinukleotidų seką, koduojančią polipeptidą, turintį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1, ir apimanti polinukleotidų seką, koduojančią polipeptidą, turintį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2.

4. DNR molekulė pagal 3 punktą, kur polinukleotidų seka, koduojanti polipeptidą, turintį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1 yra nurodyta SEQ ID Nr. 11 ir polinukleotidų seka, koduojanti polipeptidą, turintį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, yra nurodyta SEQ ID Nr. 12.

5. Žinduolio ląstelė, apimanti DNR molekulę pagal 3 arba 4 punktą, kur ląstelė yra galinti ekspresuoti monokloninį antikūną, apimantį lengvąją grandinę, turinčią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1 ir sunkiąją grandinę, turinčią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2.

6. Monokloninio antikūno, apimančio lengvąją grandinę, turinčią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1, ir sunkiąją grandinę, turinčią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, gamybos būdas, kuriame kultivuoja žinduolio ląstelę pagal 5 punktą, kad tokiomis sąlygomis ekspresuotų monokloninį antikūną, ir ekspresuotą monokloninį antikūną išskiria.

7. Farmacinė kompozicija, apimanti monokloninį antikūną pagal bet kurį vieną 1 arba 2 punktą ir vieną arba kelis farmaciniu požiūriu priimtinus nešiklius, skiediklius arba ekscipientus.

8. Monokloninis antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, skirtas naudoti terapijoje.

9. Monokloninis antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, skirtas naudoti ligos, pasirinktos iš Alzheimerio ligos, progresuojančio supranuklearinio paralyžiaus ir Piko ligos, gydymui.

---

(51) Int.Cl. ***B01D 46/00*** (2006.01)
B01D 47/00 (2006.01)
(11) **2638977**
(13) T
(96) 13157985.6
(96) 2013-03-06
(97) 2013-09-18
(97) 2019-09-04
(30) 5002412 U, 2012-03-12, AT
(72) Hauptkorn, Herbert, DE
(73) Hauptkorn, Herbert, 91586 Lichtenau, DE
(74) Liucija JANICKAITĖ, 29, Inpatra UAB, Šeškinės g. 59-53, LT-07162 Vilnius, LT
(54) Oro apdorojimo įrenginys kambariui su dažymo sistema dažais vandens pagrindu
Apibrėžties punktai: 5, brėžiniai: 1.
(57) 1. Oro kondicionavimo įrenginys, skirtas kambariui, turinčiam dažymo įtaisą dažais vandens pagrindu, apimantis oro ploviklį, kurį sudaro korpuso (1) viduje esanti plovimo kamera (11) su aukšto slėgio purkštukais (12) plovimo vandeniui purkšti, ir turintį jungtis (7, 8) oro tiekimui / išleidimui, ir apima surinkimo lataką (2), skirtą plovimo vandeniui po plovimo kamera (11), kur surinkimo latake (2), formuojančiame korpuso pagrindą, gali būti plovimo vandens iš anksto nustatytu minimaliu paviršiaus lygiu, ir kur vamzdžių sulenkimai (9, 10), sujungti su šoninėmis jungtimis (7, 8), iš vienos pusės oro cirkuliacijai, iš kitos pusės grynam orui, ir kurie baigiasi aukščiau surinkimo latako (2), yra įrengti korpuso (1) viduje ir turi ištekėjimo kryptį, nukreiptą žemyn link plovimo vandens paviršiaus (5).

2. Įrenginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad išmetimo oro jungtis (13) yra įrengta korpuso (1) lubose virš lašelinio separatoriaus (15).

3. Įrenginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šildymo įtaisas (14) yra skirtas išmetimo orui, išleidžiamam iš plovimo kameros (11) per jungtį (13).

4. Oro kondicionavimo būdas kambaryje, kur yra dažymo dažais vandens pagrindu įtaisas, naudojant įrenginį pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perteklinis kiekis plovimo vandens purškiamas į plovimo kamerą (11), kad būtų visiškai prisotinti išmetamo oro garai, ir tuo, kad iš plovimo kameros (11) išmetamas oras yra pašildomas, kad santykinė drėgmė būtų mažesnė už garų prisotinimą.

5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad valomas oras nukreipiamas per plovimo kamerą (11) iš apačios į viršų mažesniu kaip 1 m/s srauto greičiu.

---

(51) Int.Cl. ***B29C 63/00*** (2006.01)
B29D 7/01 (2006.01)
B32B 27/30 (2006.01)
E06B 1/34 (2006.01)
(11) **2688728**
(13) T
(96) 12712150.7
(96) 2012-03-20
(97) 2014-01-29
(97) 2019-09-25
(86) PCT/GB2012/050610
(86) 2012-03-20

(87) WO 2012/131328
(87) 2012-10-04
(30) 201105049, 2011-03-25, GB
(72) RUMMENS, Francois, BE
LOTT, Martyn, GB
HAGLEY, Lydia, GB
MURRAY, Ian, GB
(73) Renolit Cramlington Limited, Cramlington, Northumberland NE23 8AQ, GB
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) Lanksti laminavimo plėvelė
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Lanksti laminuota plėvelė, skirta uždengti substratą (300), kai plėvelė apima:
daugiausiai pagrindo sluoksnį (301); ir
nuo UV spindulių apsaugantį akrilo sluoksnį (302), kuris apima UV spindulius absorbuojančią medžiagą, ir kuris yra laminuotas pagrindo sluoksniu (301);
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
pagrindo sluoksnis (301) apima kompozitinį skiepytąjį poliakrilato kopolimerą ir PVC, kaip didžiąją pagrindo sluoksnio dalį.

2. Plėvelė pagal 1 punktą, kurios pagrindo sluoksnis (301) dar apima bet kurią ar kelias iš šių medžiagų:
• papildomą PVC;
• UV spindulius stabilizuojantį junginį;
• fenolių pagrindo antioksidacinį junginį ir UV spindulius stabilizuojantį junginį;
• aminų gaudyklę ir fenolių pagrindo antioksidacinį junginį bei UV spindulius stabilizuojantį junginį;
• šilumą stabilizuojantį junginį;
• papildomo akrilo apdorojimo junginį;
• epoksidinio stabilizatoriaus junginį;
• esterių pagrindo tepalo junginį;
• esterių pagrindo šviesos stabilizavimo junginį.

3. Plėvelė pagal 2 punktą, kurios pagrindo sluoksnyje (301) nėra monomerinių ir (arba) polimerinių plastifikatorių.

4. Plėvelė pagal 2 punktą, kurios nepigmentinis pagrindo sluoksnis (301) apima:
• 50 – 80 % masės kopolimerų;
• 0,5 – 2 % masės UV spindulius stabilizuojančio junginio;
• 0,2 – 0,6 % masės fenolių pagrindo antioksidacinio junginio;
• 0,3 – 1,0 % masės aminų gaudyklės junginio.

5. Plėvelė pagal 4 punktą, kurios pagrindo sluoksnis (301) be kopolimerų dar apima 20 – 30 % masės PVC.

6. Plėvelė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurios nuo UV spindulių apsaugantis akrilo sluoksnis (302) dar apima daug įvairių UV absorbuojančių junginių.

7. Plėvelė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurios nuo UV spindulių apsaugantis akrilo sluoksnis (302) dar apima mažiausiai vienos rūšies užstotos amino grupės šviesą stabilizuojantį junginį (HALS).

8. Plėvelė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurios pagrindo sluoksnis (301) dar apima spausdintą dizainą arba raštą, matomą per nuo UV spindulių apsaugantį akrilo sluoksnį (302).

9. Plėvelė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurios pagrindo sluoksnio (301) storis yra didesnis nei apsauginio akrilo sluoksnio (302) storis.

10. Langas ir (arba) rėmas, kuris apima plėvelę pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų.

11. Durys ir (arba) durų rėmas, kurie apima plėvelę pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų.

12. Šiltnamio konstrukcinis elementas, kuris apima plėvelę pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų.

13. Statybos konstrukcinis elementas, kuris apima plėvelę pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų.

14. Architektūrinis priedas, kuris apima plėvelę pagal bet kurį iš 1 – 9 punktų.

15. Lanksčios laminuotos plėvelės, skirtos uždengti substratą (300), gamybos būdas, kuris apima:
lankstaus pagrindo sluoksnio (301), kaip pagrindinio komponento, formavimą; ir
pagrindo sluoksnio (301) laminavimą nuo UV spindulių apsaugančiu akrilo sluoksniu (302), kuris apima UV spindulius absorbuojantį junginį, siekiant pagaminti lanksčią laminuotą plėvelę;
pagrindo sluoksnis (301), kuris apima kompozitinį skiepytąjį poliakrilato kopolimerą ir PVC, kaip didžiąją pagrindo sluoksnio dalį.

---

(51) Int.Cl. ***B65B 29/00*** (2006.01)
B65B 39/00 (2006.01)
B65B 5/06 (2006.01)
B65B 5/08 (2006.01)
B65B 39/12 (2006.01)
(11) **3321194**
(13) T
(96) 16197948.9
(96) 2016-11-09
(97) 2018-05-16
(97) 2019-08-21
(72) HAFSTAD, Daniel, SE
SÖDERSTRÖM, Patrik, SE
(73) Swedish Match North Europe AB, 118 85 Stockholm, SE
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Porcijų paketų išdėstymo būdas ir įtaisas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 12.
(57) 1. Per burną vartojamo produkto porcijų paketų (11a, 11b, 11c, ...) išdėstymo talpyklėje (3) naudojant skyrių bloką (5, 5') būdas,
kur minėta talpyklė (3) apima apatinę sienelę (13) ir šoninę sienelę (15), kurios riboja laikymo ertmę (17), minėta talpyklė (3) turi vertikaliąją kryptį (H) ir minėtas skyrių blokas (5, 5') apima daugybę skyrių (9a, 9b, 9c, ...) su atitinkamomis išmetimo angomis (21),
apimantis:
a) minėto skyrių bloko (5, 5') nustatymą pirmuoju atstumu (d1) nuo minėtos talpyklės (3) minėtos apatinės sienelės (13) taip, kad minėtos išmetimo angos (21) būtų nukreiptos į minėtos talpyklės (3) minėtą laikymo ertmę (17),
b) bent vieno porcijos paketo (11a, 11b, 11c, ...) įdėjimą į minėto skyrių bloko (5, 5') i-tąjį skyrių (9a, 9b, 9c, ...), kur minėtas porcijos paketas (11a, 11b, 11c, ...) įgyja pirmąją trimatę orientaciją taip, kad bent vienas porcijos paketas (11a, 11b, 11c, ...) liečiasi su minėtos talpyklės (3) minėta apatine sienele (13) ir bent iš dalies lieka minėtame i-tajame skyriuje (9a, 9b, 9c, ...), kur i yra sveikasis skaičius nuo 1 iki n, o n yra įkraunamų skyrių (9a, 9b, 9c, ...) skaičius bei $n \geq 2$,
c) minėto skyrių bloko (5, 5') paslinkimą minėtos talpyklės atžvilgiu (3), pakeičiant kiekvieno minėto porcijos paketo (11a, 11b, 11c, ...) konfigūraciją į antrąją trimatę orientaciją, besiskiriančią nuo pirmosios trimatės orientacijos,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
minėti skyriai (9a, 9b, 9c, ...) yra išdėstyti pagal skyrių schemą, suformuojant pirmąją seką, apimančią visą apskritimą, pusapskritimį arba bet kokią kitą apskritimo dalį, ir tuo, kad c etapas apima:
c1') skyrių bloko (5, 5') nustatymą minėtos talpyklės (3) atžvilgiu antruoju atstumu (d2), kuris gali būti lygus minėtam pirmajam atstumui (d1) nuo minėtos talpyklės (3) minėtos apatinės sienelės (13), kur kiekvieno minėto porcijos paketo (11a, 11b, 11c, ...) dalis yra minėto atitinkamo skyriaus (9a, 9b, 9c, ...) išorėje, o kita kiekvieno minėto porcijos paketo (11a, 11b, 11c, ...) dalis yra minėto atitinkamo skyriaus (9a, 9b, 9c, ...) viduje, ir

c2') minėto skyrių bloko (5, 5') paslinkimą minėtos talpyklės (3) atžvilgiu, santykinai paslenkant minėtą skyrių bloką (5, 5') konfigūracijos plokštumoje, kuri yra statmena minėtos talpyklės (3) minėtai vertikaliajai krypčiai (H), kai šis yra antruoju atstumu (d2) nuo minėtos talpyklės (3) minėtos apatinės sienelės (13), tuo pačiu pakeičiant kiekvieno minėto porcijos paketo (11a, 11b, 11c, ...) konfigūraciją į antrąją trimatę orientaciją,

kur c2' etapas vykdomas, pasukant minėtą skyrių bloką (5, 5') minėtos talpyklės atžvilgiu (3) minėtoje konfigūracijos keitimo plokštumoje.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur c1' ir c2' etapai vykdomi vienu metu arba bent iš dalies vienu metu, tad minėtas skyrių blokas (5, 5') nustatomas minėtos talpyklės (3) atžvilgiu minėtu antruoju atstumu (d2) nuo minėtos apatinės sienelės (13) tuo pat metu, kai minėtas skyrių blokas (5, 5') paslenkamas minėtoje konfigūracijos keitimo plokštumoje.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur c etapas papildomai apima:

c1) minėto skyrių bloko (5, 5') paslinkimą minėtos talpyklės (3) atžvilgiu, santykinai slenkant jį minėtos talpyklės (3) minėta vertikaliaja kryptimi (H) bent jau tol, kol kiekvienas minėtas porcijos paketas (11a, 11b, 11c, ...) atsiduris minėto atitinkamo skyriaus (9a, 9b, 9c, ...) išorėje, ir

c2) kiekvieno minėto porcijos paketo (11a, 11b, 11c, ...) nuleidimą ant gretimo porcijos paketo (11a, 11b, 11c, ...) taip, kad vienas porcijos paketas (11a, 11b, 11c, ...) iš dalies sutaptų su minėtu gretimu porcijos paketu (11a, 11b, 11c, ...) minėtoje antrojoje trimatėje orientacijoje.

4. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimantis: d) minėto skyrių bloko (5, 5') paslinkimą minėtos talpyklės atžvilgiu (3) minėtos talpyklės (3) minėta vertikaliaja kryptimi (H) tam, kad minėtas skyrių blokas (5, 5') spaustų minėtus porcijų paketus (11a, 11b, 11c, ...), įgyjančius antrąją trimatę orientaciją.

5. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur b etape minėtas porcijos paketas (11a, 11b, 11c, ...) įdedamas taip, kad vienas iš jo kraštų (23a, 23b, 25a, 25b), pageidautina – vienas iš jo trumpųjų kraštų (23a, 23b) būtų nukreiptas į minėtos talpyklės (3) minėtą apatinę sienelę (13).

6. Įtaisas (1) per burną vartojamo produkto porcijų paketams (11a, 11b, 11c, ...) išdėstyti talpyklėje (3), kur minėtas įtaisas (1) apima:

- skyrių bloką (5, 5'), apimantį daugybę skyrių (9a, 9b, 9c, ...) bent vienam porcijos paketui (11a, 11b, 11c, ...) priimti, ir
- išdėstymo bloką (7), turintį ašinę kryptį (A),

kur minėtas išdėstymo blokas (7) yra pritaikytas minėtam skyrių blokui (5, 5') paslinkti pirmuoju poslinkio judesiu minėta ašine kryptimi (A),

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad

minėti skyriai (9a, 9b, 9c, ...) yra išdėstyti pagal skyrių schemą, suformuojant pirmąją seką, apimančią visą apskritimą, pusapskritimį arba bet kokią kitą apskritimo dalį ir minėtas išdėstymo blokas (7) yra pritaikytas minėtam skyrių blokui (5, 5') pasukti antruoju poslinkio judesiu konfigūracijos keitimo plokštumoje, kuri yra statmena minėtai ašinei krypčiai (A).

7. Įtaisas (1) pagal 6 punktą, kur minėti skyriai yra išdėstyti pagal skyrių schemą, suformuojant minėtą pirmąją seką (33a, 33b, 33c, ...) ir antrąją seką (35a, 35b, ...), apimančią visą apskritimą, pusapskritimį arba bet kokią kitą apskritimo dalį, kur minėta antroji seka ir minėta pirmoji seka yra koncentrinės.

8. Įtaisas (1) pagal 6 arba 7 punktą, kur minėtas įtaisas (1) apima centrinį stulpelį (22), esantį minėto skyrių bloko (5) centre, kur minėtas centrinis stulpelis (22) gali būti paslenkamas minėtų skyrių atžvilgiu (9a, 9b, 9c, ...) minėta ašine kryptimi (A).

9. Įtaisas (1) pagal bet kurį iš 6-8 punktų, kur kiekvienas iš minėtų skyrių (9a, 9b, 9c, ...) apima:

- įkrovimo galą (19), per kurį porcijos paketas (11a, 11b, 11c, ...) gali būti įdedamas į minėtą skyrių (9a, 9b, 9c, ...),
- sulaikymo galą (20), priešingą minėtam įkrovimo galui (19), kur minėtas sulaikymo galas neleidžia minėtam porcijos paketui (11a, 11b, 11c, ...) toliau judėti,
- išmetimo angą (21), nukreiptą statmenai tiesiai linijai, nubrėžtai tarp minėto įkrovimo galo (19) ir minėto sulaikymo galo (20).

10. Įtaisas (1) pagal bet kurį iš 6-9 punktų, papildomai apimantis:

- transportavimo bloką (37), pritaikytą atskiriems porcijų paketams (11a, 11b, 11c, ...) transportuoti į skyrių bloką (5, 5'), kur minėtas transportavimo blokas (37) apima produkto kanalą (39), pritaikytą atskiriems porcijų paketams (11a, 11b, 11c, ...) transportuoti.

11. Įtaisas (1) pagal 10 punktą, kur minėtas produkto kanalas (39) yra pritaikytas kiekvienam minėtam porcijos paketui (11a, 11b, 11c, ...) įdėti į minėtą skyrių (9a, 9b, 9c, ...) atitinkamai nustatytai trimatei orientacijai minėto skyriaus (9a, 9b, 9c, ...) atžvilgiu, pageidautina – taip, kad kiekvieno minėto porcijos paketo (11a, 11b, 11c, ...) kraštas (23a, 23b, 25a, 25b), geriausia – vienas iš jo trumpųjų kraštų (23a, 23b) būtų nukreiptas į minėtos talpyklės (3) apatinę sienelę (13).

---

(51) Int.Cl. ***B65D 17/40*** (2006.01)
B65D 17/50 (2006.01)
(11) **3310675**
(13) T
(96) 16713897.3
(96) 2016-04-01
(97) 2018-04-25
(97) 2019-09-04
(86) PCT/EP2016/057225
(86) 2016-04-01
(87) WO 2017/016686
(87) 2017-02-02
(30) 102015112428, 2015-07-29, DE
(72) THIELEN, Klaus, DE
THIELEN, Eva-Maria, DE
(73) Piech, Gregor Anton, 6352 Ellmau, AT
(74) Genė Ona SRUOGIENĖ, 12, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Skardinės dangtelis
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 7.

(57) 1. Skardinės dangtelis, turintis pakartotinai sandariai uždaromą angą, ypač skirtas gėrimų skardinėms,

apimantis apribotą atidarymo sritį (11), numatytą ant dangtelio paviršiaus (3) metalinėje dangtelio medžiagoje, taip pat dviejų atšakų svirtinę priemonę, skirtą šiai atidarymo sričiai (11) atidaryti,

minėta atidarymo priemonė viena puse yra sujungta su atidarymo liežuvėliu (15), ir kita puse veikia į dangtelio paviršiaus (3) atidarymo sritį (11), ir yra palaikoma per atramą, perduodančią atidarymo liežuvėliui (15) naudojamą atidarymo jėgą,

kur atidarymo sritis (11) yra suformuota kaip uždarymo dangtelis ir jėgos perdavimo būdu savo išoriniu kraštų yra sujungta su antbriaunio dalimi (5), sukomponuotą iš plastikinės medžiagos, ir kur dangtelio priėmimo dalis (10) yra susieta su antbriaunio dalimi (5), minėta dangtelio priėmimo dalis (10) jėgos perdavimo būdu yra sujungta su dangtelio paviršiumi (3) atidarymo srities (11) išorėje, ir yra sukomponuota iš plastikinės medžiagos;

kur antbriaunio dalis (5) papildomai dengia dangtelio priėmimo dalį (10) ir sandarus užsisklendžiantis fiksuojamas sujungimas turi bent vieną periferinę sukabinimo briauną (34) ir išpjovą (39*),* suformuotas viena kitą papildančios formos, be to yra suformuotos tarp antbriaunio dalies (5) ir dangtelio priėmimo dalies (10);

kur atidarymo liežuvėlis (15) yra pritvirtintas radialiai dangtelio priėmimo dalies (10) išorėje prie antbriaunio dalies (5) tvirtinimo srities ir dviejų atšakų svirtinė priemonė, skirta atidarymo sričiai atidaryti, yra suformuota antbriaunio dalies (5) dalinėje periferinėje srityje, susijusioje su antbriaunio dalies (5) tvirtinimo sritimi; ir

kur metalinio dangtelio apatinė pusė yra padengta ypač tvirtai priklijuotą plastikinės medžiagos danga per visą paviršių ir ši danga yra suploninta arba plonesnė apie atidarymo sritį,

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antbriaunio dalis (5) ir dangtelio priėmimo dalis (10), kiekviena turi daugybę suformuotų iškyšų (30), išdėstytų paskirstant žiediniu būdu;

tuo, kad tos iškyšos (30) praeina pro metalinio dangtelio dalyje esančias atitinkamas angas (31);

ir tuo, kad antbriaunio dalis (5) ir dangtelio priėmimo dalis (10) yra sujungtos su metaline dangtelio dalimi pagal formą ir jėgos perdavimą, o taip pat sandariai, į kniedes panašių iškyšų (30) deformavimu veikiant šilumai, kartu įterpiant sukibimą aktyvuojantį sluoksnį (37).

2. Skardinės dangtelis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sukibimą aktyvuojantis sluoksnis arba sandarinimo sluoksnis, reaguojantis į padidintą temperatūrą, tęsiasi ant abiejų metalinio dangtelio dalių paviršių, t. y. virš šio dangtelio dalies išorinio ir vidinio paviršių.

3. Skardinės dangtelis pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atidarymo sritis (11), apribota periferine plėšimo linija, yra sujungta su gretima dangtelio sritimi susilpnintu grioveliu (4), kuris bent iš dalies yra perforuotas, ypač su plėšimo judėjimu susijusių sričių pradžioje ir pabaigoje.

4. Skardinės dangtelis pagal vieną arba daugiau iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antbriaunio dalis (5), dangtelio priėmimo dalis (10) ir atidarymo liežuvėlis (15) apima tą pačią plastikinę medžiagą, ypač polipropileną, ir yra sudaryti detalės, susietos sujungimo liežuvėliais, gautos liejimu slegiant, kuriuos suneriant gali būti transformuojama į surinkimo mazgą, ir kuris sujungimo stadijoje iškyšomis (30) gali būti sujungtas su metaline dangtelio dalimi.

5. Skardinės dangtelis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad dangtelio priėmimo dalis (10) yra sandariai prijungta prie jo išorinio periferinio krašto, kontaktuojančio su metaline dangtelio dalimi, tą metalinę dangtelio dalį prijungiant karšto sandarinimo būdu.

6. Skardinės dangtelis pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atidarymo liežuvėlis (15) turi išgaubtumą, kuris tęsiasi iki metalinės dangtelio dalies ir kuris su dangtelio dalimi yra sujungtas sandarinant.

7. Skardinės dangtelis, ypač pagal vieną arba daugiau iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad užsisklendžiantis fiksuojamas sujungimas tarp antbriaunio dalies (5) ir dangtelio priėmimo dalies (10) apima sukabinimo ir sandarinimo briauną (34), kuri įstatoma į antbriaunio dalies (5) pirmą atitinkamą įdubą ir apima išankstinio sukabinimo ir fiksavimo briauną (35), kuri fiksuojamai įsikiša į antrąją briaunos dalies įdubą ir prispaudžia sienelės briauną tarp dviejų įdubų link sukabinančios ir sandarinančios briaunos (34).

8. Skardinės dangtelis pagal vieną arba daugiau iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad metalinio skardinės dangtelio (1) atidarymo sritis (11) yra atskirta nuo jį supančio dangtelio paviršiaus tarpusavyje sukimbančiomis iškyšomis (32) ir įdubomis (33), suformuotomis pjaunant, ypač štampuojant,
tuo, kad atidarymo sritis (11) ir ją supantis dangtelio paviršius yra laikomi kartu kaip konstrukcinis elementas per minėtas iškyšas (32) ir įdubas (33), atitinkančias pagal formą ir jėgos perdavimą;
ir tuo, kad užbaigto, neatidaryto skardinės dangtelio sandarumą užtikrina viduje išdėstyta plastikinė danga arba plėvelė.

9. Skardinės dangtelis pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad iškyšos (32) ir įdubos (33) yra sujungtos per įpjovas.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 239/52*** (2006.01)
A01N 47/36 (2006.01)
A01P 13/00 (2006.01)
A01P 21/00 (2006.01)
(11) **3233810**
(13) T
(96) 15817115.7
(96) 2015-12-10
(97) 2017-10-25
(97) 2019-09-11
(86) PCT/EP2015/079283
(86) 2015-12-10
(87) WO 2016/096613
(87) 2016-06-23
(30) 14198010, 2014-12-15, EP
(72) ANTONS, Stefan, DE
OLENIK, Britta, DE
KRÜGER, Martin, DE
(73) Bayer CropScience Aktiengesellschaft, 40789 Monheim am Rhein, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Foramsulfurono mononatrio druskos naujos kristalinės formos
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Foramsulfurono mononatrio druskos kristalinė forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šios druskos miltelių rentgeno spindulių difraktograma, naudojant Cu Kα spinduliuotę 25 °C temperatūroje, turi bent 3 iš tokių 2Θ (2 teta) reikšmių:

2Θ (2 teta) reikšmės laipsniais °
6.2
6,4
14,4
14,6
14,7
18,4
19,2
20,1
23,2
24,7

2. Foramsulfurono mononatrio druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šios druskos miltelių rentgeno spindulių difraktograma, naudojant Cu Kα spinduliuotę 25 °C temperatūroje, turi bent 4, optimaliai bent 6, geriau bent 8, dar geriau visas 1 punkte nurodytas 2Θ (2 teta) reikšmes.

3. Foramsulfurono mononatrio druska pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šios druskos miltelių rentgeno spindulių difraktograma, naudojant Cu Kα spinduliuotę 25 °C temperatūroje, papildomai turi bent dvi, keturias, šešias, aštuonias, dešimt, dvylika arba daugiau iš tokių 2Θ (2 teta) reikšmių:

10,3
10,5
11,1
11,3
11,4
12,0
12,1
12,4
12,6
12,9
13,6
14,0
15,0
15,1
15,4
16,0
16,2
17,0

17,2
18,2
18,8
20,3
20,6
20,8
21,2
21,6
22,7
23,7
24,6
25,4
25,9
26,2
26,9
27,1
27,7
28,3
29,0
30,2
30,5
30,7
31,0
31,2
31,9
32,5
32,6
33,7
34,8
35,6
35,9
36,2
36,4
36,9
37,4

4. Foramsulfurono mononatrio druska pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos Ramano spektras pasižymi bent tokiomis juostomis:

Juostos maksimumas [cm^{-1}]
2959
2915
1686
1587
1526
694
345
133

5. Kompozicija, apimanti foramsulfurono mononatrio druską pagal bet kurį iš 1-4 punktų bent 5 masės % bendru kiekiu, skaičiuojant kompozicijoje esančio foramsulfurono mononatrio druskos bendro kiekio atžvilgiu.

6. Kompozicija pagal 5 punktą, kur kompozicija yra kietos formos 25 °C temperatūroje ir esant 1013 milibarų, ir (arba) kur foramsulfurono mononatrio druskos kiekis sudaro 80 masės % arba daugiau bendros kompozicijos masės atžvilgiu.

7. Foramsulfurono mononatrio druskos pagal bet kurį iš 1-4 punktų arba kompozicijos pagal 5 arba 6 punktą panaudojimas agrocheminių kompozicijų gavimui.

8. Foramsulfurono mononatrio druskos monometanolio solvatas kristalinės formos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šios druskos miltelių rentgeno spindulių difraktograma, naudojant Cu Kα spinduliuotę 25 °C temperatūroje, turi bent 3 iš tokių 2Θ (2 teta) reikšmių:

2Θ (2 teta) reikšmės laipsniais °
9,1
9,1
9,7
12,6
16,2
18,5
24,1
24,3
24,6

9. Foramsulfurono mononatrio druskos kristalinės formos pagal vieną ar kelis iš 1-4 punktų gamybos būdas, apimantis stadiją, kurioje:

(a) foramsulfurono mononatrio druską, foramsulfurono mononatrio druskos monometanolio solvatą pagal 8 punktą arba šių abiejų kristalinių formų mišinį suspenduoja skiediklyje arba skiediklių mišinyje,

kur skiediklis arba skiediklių mišinys, naudojamas (a) stadijoje, yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš alkoholių, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų, šiuo atveju geriau pirminių alkoholių, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų, ir ketonų, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų ir jų mišinių, arba turinčių jų bent 20 masės %.

10. Foramsulfurono mononatrio druskos kristalinės formos pagal bet kurį iš 1-4 punktų gamybos būdas, apimantis stadijas, kuriose:

(a) foramsulfuroną suspenduoja skiediklyje arba skiediklių mišinyje;

(b) vykdo foramsulfurono reakciją su baze, turinčia natrio, optimaliai su organine baze, šiuo atveju geriausiai su natrio metoksidu ir (arba) natrio etoksidu,

kur skiediklis arba skiediklių mišinys, naudojamas (a) stadijoje, yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš alkoholių, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų, šiuo atveju geriau pirminių alkoholių, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų, ir ketonų, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų ir jų mišinių, arba turinčių jų bent 20 masės %.

11. Būdas pagal 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būdas atliekamas ne žemesnėje kaip 0°C temperatūroje.

12. Būdas pagal bet kurį iš 9-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad foramsulfurono, foramsulfurono mononatrio druskos ir foramsulfurono mononatrio druskos monometanolio solvato pagal 8 punktą bendro kiekio masės santykis su skiediklio arba skiediklių mišinio bendru kiekiu, naudojamu (a) stadijoje, yra mažesnis nei 2:1.

13. Mišinys, apimantis:

(i) foramsulfurono mononatrio druską pagal bet kurį iš 1-4 punktų ir (arba) jo solvatą pagal 8 punktą; ir

(ii) skiediklį arba skiediklių mišinį, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš alkoholių, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų, šiuo atveju geriau pirminių alkoholių, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų, ir ketonų, turinčių nuo 3 iki 6 anglies atomų ir jų mišinių, arba turinčių jų bent 20 masės %.

14. Agrocheminė kompozicija, apimanti:

(a) foramsulfurono mononatrio druskos kristalinės formos pagal bet kurį iš 1-4 punktų herbicidiškai veiksmingą kiekį ir vieną arba kelis papildomus komponentus, pasirinktus iš grupės, susidedančios iš žemiau nurodytų komponentų (b-i), (b-ii) ir (b-iii):

(b-i) pagalbinių medžiagų, žinomų pesticidų pramonėje, kompozicijos;

(b-ii) papildomų agrochemiškai aktyvių ingredientų; ir

(b-iii) foramsulfurono mononatrio druskos monometanolio solvato pagal 8 punktą.

15. Kovos su žalingais augalais arba augalų augimo reguliavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad augalus, augalų sėklas, dirvą, kurioje arba ant kurios augalai auga, arba pasėlių plotus apdoroja

- foramsulfurono mononatrio druskos pagal bet kurį iš 1-4 punktų,
- kompozicijos pagal 5 arba 6 punktą arba
- agrocheminės kompozicijos pagal 14 punktą

veiksmingu kiekiu.

---

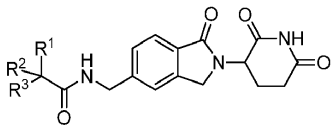
(51) Int.Cl. ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3166937**
(13) T
(96) 15739485.9
(96) 2015-07-10
(97) 2017-05-17
(97) 2019-09-04
(86) PCT/US2015/039926
(86) 2015-07-10
(87) WO 2016/007848
(87) 2016-01-14
(30) 201462023775 P, 2014-07-11, US
(72) HANSEN, Joshua, US
CORREA, Matthew, Daniel, US
RAHEJA, Raj, US
LOPEZ-GIRONA, Antonia, US
MAN, Hon-Wah, US

MULLER, George, W., US
KHALIL, Ehab, M., US
MACBETH, Kyle, US
CATHERS, Brian E., US
POURDEHNAD, Michael, US
(73) Celgene Corporation, Summit, NJ 07901, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Antiproliferaciniai junginiai ir jų panaudojimo būdai

Apibrėžties punktai: 25, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė I:



I

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

R^1 yra pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis heteroarilas arba pasirinktinai pakeistas monociklinis heterociklilas;

R^2 ir R^3 kiekviena yra halogenas;

kur pakaitai prie R^1, kai jie yra, yra nuo vienos iki trijų grupių Q, kur kiekviena Q nepriklausomai yra alkilas, halogenas, halogenalkilas, okso, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis heterociklilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis heterociklilalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis heteroarilas, $-R^4OR^5$, $-R^4O-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ arba $R^4S(O)_tR^8$;

kur pakaitai prie Q, kai jie yra, yra nuo vienos iki trijų grupių Q^a, kur kiekviena Q^a nepriklausomai yra alkilas, halogenas, halogenalkilas, alkoksialkilas, okso, hidroksilas arba alkoksi;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas, hidroksialkilas, alkoksialkilas, monociklinis cikloalkilas, monociklinis arilas, monociklinis heteroarilas, monociklinis heterociklilas arba monociklinis heterociklilalkilas, kur alkilo, halogenalkilo, hidroksialkilo, alkoksialkilo, cikloalkilo, arilo, heteroarilo, heterociklilo arba heterociklilalkilo grupės, esančios R^5, kiekviena nepriklausomai yra pasirinktinai pakeistos nuo vienos iki trijų grupių Q^1, kur kiekviena Q^1 nepriklausomai yra alkilas, halogenalkilas arba halogenas;

R^6 ir R^7 yra parinktos iš šių:

i) R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas; arba

ii) R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 5 arba 6-narį heterociklilo arba heteroarilo žiedą, pasirinktinai pakeistą viena arba dviem halogeno, alkilo arba halogenalkilo grupėmis;

R^8 yra alkilas, halogenalkilas arba hidroksialkilas;

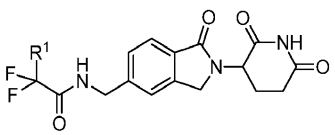
R^9 yra alkilas arba arilas;

J yra O arba S; ir

t yra 1 arba 2.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 yra pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas.

3. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė II:



II

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

R^1 yra pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis heteroarilas arba pasirinktinai pakeistas monociklinis heterociklilas;

kur pakaitai prie R^1, kai jie yra, yra nuo vienos iki trijų grupių Q, kur kiekviena Q nepriklausomai yra alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J yra O arba S;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas arba hidroksialkilas; ir

R^6 ir R^7 yra parinktos iš šių:

i) R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas; arba

ii) R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 5 arba 6-narį heterociklilo arba heteroarilo žiedą, pasirinktinai pakeistą viena arba dviem halogeno, alkilo arba halogenalkilo grupėmis.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 yra pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas;

kur pakaitai prie R^1, kai jie yra, yra nuo vienos iki trijų grupių Q, kur kiekviena Q nepriklausomai yra alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J yra O arba S;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas arba hidroksialkilas; ir

R^6 ir R^7 yra parinktos iš šių:

i) R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas; arba

ii) R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 5 arba 6-narį heterociklilo arba heteroarilo žiedą, pasirinktinai pakeistą viena arba dviem halogeno, alkilo arba halogenalkilo grupėmis.

5. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 yra pasirinktinai pakeistas fenilas, pasirinktinai pakeistas cikloheksilas, pasirinktinai pakeistas piperidinilas arba pasirinktinai pakeistas piridilas, kur pakaitai prie R^1, kai jie yra, yra nuo vienos iki trijų grupių Q, kur kiekviena Q nepriklausomai yra halogenas, alkilas, $-R^4OR^5$ arba $-R^4N(R^6)(R^7)$;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra tiesioginė jungtis arba alkilenas; kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas arba halogenalkilas; ir R^6 ir R^7 yra parinktos iš šių:

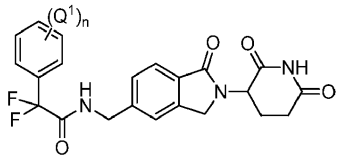
i) R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas; arba

ii) R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 5 arba 6-narį heterociklio žiedą.

6. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 yra pasirinktinai pakeistas fenilas, kur pakaitai prie R^1, kai jie yra, yra nuo vienos iki trijų grupių Q, kur kiekviena Q nepriklausomai yra fluoras, chloras, metilas, *tret*-butilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra tiesioginė jungtis arba metilenas; kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, metilas, etilas arba trifluormetilas; ir R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba metilas.

7. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys turi formulę III:



III

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

kiekviena Q^1 nepriklausomai yra alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J yra O arba S;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas arba hidroksialkilas;

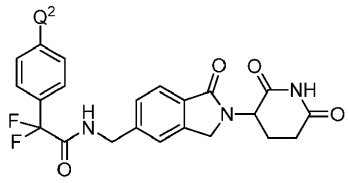
R^6 ir R^7 yra parinktos iš šių:

i) R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas; arba

ii) R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 5 arba 6-narį heterociklilo arba heteroarilo žiedą, pasirinktinai pakeistą viena arba dviem halogeno, alkilo arba halogenalkilo grupėmis; ir

n yra 0 - 3.

8. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys turi formulę IV:



IV

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

Q^2 yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

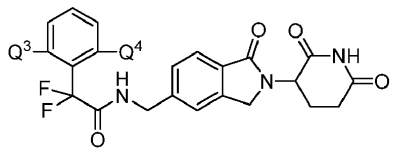
J yra O arba S;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas arba hidroksialkilas; ir

R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas.

9. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys turi formulę V:



V

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

Q^3 ir Q^4 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

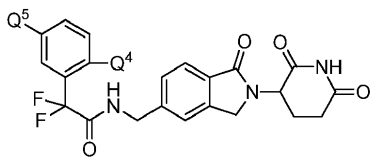
J yra O arba S;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas, hidroksialkilas arba alkoksialkilas; ir

R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas.

10. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys turi formulę VI:



VI

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

Q^4 ir Q^5 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J yra O arba S;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas, alkoksialkilas arba hidroksialkilas; ir

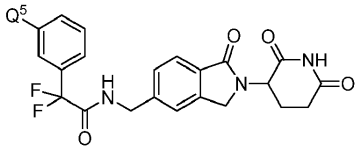
R^6 ir R^7 yra parinktos iš šių:

i) R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas; arba

ii) R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 5 arba 6-narį heterociklilo arba heteroarilo žiedą, pasirinktinai pakeistą viena arba dviem halogeno, alkilo arba halogenalkilo grupėmis.

11. Junginys pagal 10 punktą, kur Q^4 ir Q^5 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, alkilas, $-R^4N(R^6)(R^7)$ arba $-R^4OR^5$; R^4 yra tiesioginė jungtis arba alkilenas; R^5 yra vandenilis, alkilas arba halogenalkilas; ir R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 6-narį heterociklilą.

12. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys turi formulę VII:



VII

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

Q^5 yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J yra O arba S;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas, alkoksialkilas arba hidroksialkilas; ir

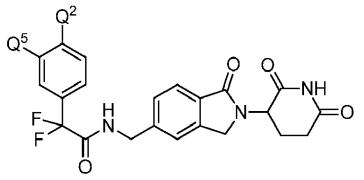
R^6 ir R^7 yra parinktos iš šių:

i) R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas; arba

ii) R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 5 arba 6-narį heterociklilo arba heteroarilo žiedą, pasirinktinai pakeistą viena arba dviem halogeno, alkilo arba halogenalkilo grupėmis.

13. Junginys pagal 12 punktų, kur Q^5 yra vandenilis, halogenas, alkilas, $-R^4N(R^6)(R^7)$ arba $-R^4OR^5$; R^4 yra tiesioginė jungtis arba alkilenas; ir R^5 yra vandenilis, alkilas arba halogenalkilas; ir R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 6-narį heterociklilą.

14. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys turi formulę VIII:



VIII

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

Q^2 ir Q^5 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ arba $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$;

J yra O arba S;

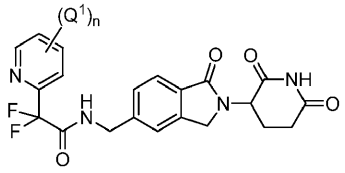
kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, alkilas, halogenalkilas arba hidroksialkilas; ir

R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas, arba R^6 ir R^7 kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra pakeistos, sudaro 6-narį heterociklilą.

15. Junginys pagal 14 punktą, kur Q^2 ir Q^5 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, alkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis arilas arba $-R^4OR^5$; R^4 yra tiesioginė jungtis arba alkilenas; ir R^5 yra vandenilis, alkilas arba halogenalkilas.

16. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė IX:



IX

arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas, kur:

kiekviena Q^1 nepriklausomai yra alkilas, halogenas, halogenalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilas; pasirinktinai pakeistas monociklinis cikloalkilalkilas, pasirinktinai pakeistas monociklinis heterociklilas, $-R^4OR^5$, $-R^4O-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $- R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ arba $R^4S(O)_tR^8$;

kiekviena R^4 nepriklausomai yra alkilenas, alkenilenas arba tiesioginė jungtis;

kiekviena R^5 nepriklausomai yra vandenilis, okso, alkilas, halogenalkilas, hidroksialkilas, alkoksialkilas, monociklinis cikloalkilas, monociklinis arilas, monociklinis heteroarilas, monociklinis heterociklilas arba monociklinis heterociklilalkilas, kur alkilo, halogenalkilo, hidroksialkilo, alkoksialkilo, cikloalkilo, arilo, heteroarilo, heterociklilo arba heterociklilalkilo grupės, esančios R^5, kiekviena nepriklausomai yra pasirinktinai pakeistas nuo vienos iki trijų grupių Q^1, parinktų iš alkilo, halogenalkilo arba halogeno;

R^6 ir R^7 kiekviena nepriklausomai yra vandenilis arba alkilas;

R^8 yra alkilas, halogenalkilas arba hidroksialkilas;

R^9 yra alkilas arba arilas;

J yra O arba S;

t yra 1 arba 2; ir

n yra 0 - 3.

17. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra parinktas iš:

2-(3-chlor-4-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

2-(4-chlorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-metoksifenil)acetamido;

2-(3-chlorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-fluorfenil)acetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-p-tolilacetamido;

2-(3,4-dichlorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

2-(2-chlorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-(trifluormetil)fenil)acetamido;

2-(4-tret-butilfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-fenilacetamido;

2-(3-chlor-4-fluorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-(trifluormetiltio)fenil)acetamido;

2-(2,6-difluorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-o-tolilacetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-fluorfenil)acetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoksifenil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-(trifluormetoksi)fenil)acetamido;

2-(3-brom-4-(trifluormetoksi)fenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

2-(3-chlor-4-metoksifenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-m-tolilacetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-izopropoksifenil)acetamido;

2-(3,4-difluorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-fluorfenil)acetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(trifluormetil)piridin-2-il)acetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-izopropilfenil)acetamido;

2-(2,4-dichlorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-metoksifenil)acetamido;

2-(4-ciklopropilfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
2-(4-chlor-2-fluorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
2-(4-chlor-3-fluorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-fluor-2-metilfenil)acetamido;
2-(3-chlor-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-fluor-2-(trifluormetil)fenil)acetamido;
2-(4-chlor-2-metilfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-fluor-2-metilfenil)acetamido;
2-(4-chlor-2-(trifluormetil)fenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
2-cikloheksil-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
2-(4-chlor-2-(trifluormetoksi)fenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-metoksietoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-hidroksietoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-(2-metoksietoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-hidroksietil)fenil)acetamido;
2-(3-(dimetilamino)fenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(piperidin-1-il)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-morfolinofenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-fluor-2-izopropoksifenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoksi-4-fluorfenil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-izopropoksifenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-fluor-4-izopropoksifenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(morfolinometil)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-fluor-2-(2,2,2-trifluoretoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-izopropoksi-2-metilfenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-izopropoksi-3-metilfenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-fluor-4-izopropoksifenil)acetamido;
2-(3-chlor-4-izopropoksifenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-metil-4-(trifluormetoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-fluor-4-(trifluormetoksi)fenil)acetamido;
2-(5-chlorpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(5-fluorpiridin-2-il)acetamido;
2-(2,4-difluorfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
2-(4-bromfenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-(2-metoksietoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(1-hidroksicikloheksil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(1-hidroksiciklopentil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-metil-4-(trifluormetoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2-(3-etoksipiridin-2-il)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-metilpiridin-2-il)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(5-metilpiridin-2-il)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoksi-6-fluorfenil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4'-fluorbifenil-4-il)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2-(2-etoksi-5-fluorfenil)-2,2-difluoracetamido;
2-ciklopentil-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
2-(3-chlor-4-(trifluormetoksi)fenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-metoksi-2-(trifluormetil)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-(2-hidroksietoksi)fenil)acetamido;
2-(4-chlor-2-etoksifenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-hidroksifenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(2-(metilamino)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-izopropoksi-2-(trifluormetil)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-metilcikloheksil)acetamido;

N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-izopropoksietoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-hidroksifenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-metil-2-(trifluormetil)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-(2-metoksietoksi)etoksi)fenil)acetamido;
2-(3-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(5-izopropilpiridin-2-il)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-(metilsulfonil)etoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(3-(metilsulfonil)propil)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-(2-fluorpropan-2-il)fenil)acetamido;
2-(1-benzil-6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(5-metoksipiridin-2-il)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(1-metil-6-okso-1,6-dihidropiridin-3-il) acetamido;
2-(5-tret-butilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
2-(5-ciklopropilpiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(5-izopropoksipiridin-2-il)acetamido;
2-(5-brompiridin-2-il)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-fluor-2-(trifluormetoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-fluorcikloheksil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(metilsulfonil)fenil)acetamido;
2-(2-aminopirimidin-5-il)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(5-(trifluormetiltio)piridin-2-il)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-(metilamino)etoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(1-metil-6-okso-1,6-dihidropiridazin-3-il) acetamido;
2-(2-aminopirimidin-4-il)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(pirimidin-4-il)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-(piperidin-1-il)etoksi)fenil)acetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(2-morfolinoetoksi)fenil)acetamido;
2-(3-(2-(4,4-difluorpiperidin-1-il)etoksi)fenil)-N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluoracetamido;
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(1-metil-6-okso-1,6-dihidropiridazin-4-il) acetamido; ir
N-((2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-1-oksoizoindolin-5-il)metil)-2,2-difluor-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)acetamido;
arba jo enantiomeras arba enantiomerų mišinys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, solvatas, hidratas, bendras kristalas, klatratas arba polimorfas.

18. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 17 punktų, skirtas panaudoti kaip vaistas.

19. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 17 punktų, skirtas panaudoti vėžio gydymo būdui, kur būdas apima, junginio terapiniu požiūriu veiksmingo kiekio skyrimą žinduoliui, sergančiam vėžiu.

20. Junginys, skirtas panaudoti pagal 19 punktą, kur vėžys yra leukemija.

21. Junginys, skirtas panaudoti pagal 20 punktą, kur leukemija yra lėtinė limfocitinė leukemija, lėtinė mielocitinė leukemija, ūmi limfoblastinė leukemija arba ūmi mieloidinė leukemija.

22. Junginys, skirtas panaudoti pagal 20 arba 21 punktą, kur leukemija yra ūmi mieloidinė leukemija.

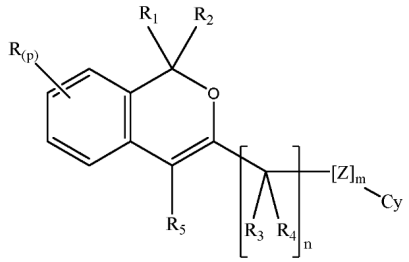
23. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 20 – 22 punktų, kur leukemija yra recidyvuojanti, refraktorinė arba rezistentiška įprastai terapijai.

24. Junginys, skirtas panaudoti pagal bet kurį iš 19 – 23 punktų, kur būdas papildomai apima kito antro aktyvaus agento terapiniu požiūriu veiksmingo kiekio arba palaikomosios priežiūros terapijos skyrimą.

25. Junginys, skirtas panaudoti pagal 24 punktą, kur kitas antras aktyvus agentas yra terapinis antikūnas, kuris specifiškai prisiriša prie vėžio antigeno, hematopoetinio augimo faktoriaus, citokino, priešvėžinio agento, antibiotiko, cox-2 inhibitoriaus, imunomoduliacinio agento, imunosupresinio agento, kortikosteroido arba farmakologiškai aktyvaus mutanto arba jų darinio.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 473/38 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
(11) **3083617**
(13) T
(96) 14823973.4
(96) 2014-12-17
(97) 2016-10-26
(97) 2019-09-11
(86) PCT/EP2014/078288
(86) 2014-12-17
(87) WO 2015/091685
(87) 2015-06-25
(30) 13197986, 2013-12-18, EP
(72) BIAGETTI, Matteo, IT
CAPELLI, Anna Maria, IT
ACCETTA, Alessandro, IT
CARZANIGA, Laura, IT
(73) Chiesi Farmaceutici S.p.A., 43100 Parma, IT
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Izochromeno dariniai, kaip fosfoinozitido 3-kinazės inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



(I)

kur:
kiekvienas R, kai yra, yra nepriklausomai parinktas iš grupės, susidedančios iš:
- OR_6;
- SR_6
- $S(O)_q$-R_8
- $NR_{10}R_{11}$
- halogeno
- (C_1-C_6)alkilo;

- (C_1-C_6)halogenalkilo;
- (C_3-C_7)cikloalkilo;
- (C_5-C_7)cikloalkenilo;
- (C_2-C_6)alkenilo;
- (C_2-C_6)alkinilo;
- pakeisto arba nepakeisto arilo; ir
- pakeisto arba nepakeisto heteroarilo;

R_1 ir R_2 yra sujungti, kad sudarytų okso grupę (=O);

R_3 ir R_4, vienodi arba skirtingi, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš:

- H;
- (C_1-C_6)alkilo; ir
- (C_1-C_6)halogenalkilo;

R_5 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- (C_3-C_7)cikloalkilo;
- aril(C_1-C_3)alkilo;
- (C_5-C_7)cikloalkenilo;
- pakeisto arba nepakeisto (C_3-C_6)heterocikloalkilo
- pakeisto arba nepakeisto arilo; ir
- pakeisto arba nepakeisto heteroarilo;

R_6, yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- H;
- (C_1-C_6)alkilo;
- (C_1-C_6)halogenalkilo;
- (C_1-C_6)hidroksialkilo;
- (C_1-C_6)aminoalkilo;
- aril(C_1-C_6)alkilo
- (C_1-C_6)alkanoilo
- arilkarbonilo; ir
- aril(C_2-C_4)alkanoilo

R_8 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš

- (C_1-C_6)alkilo;
- (C_1-C_6)halogenalkilo;
- (C_1-C_6)hidroksialkilo;
- (C_1-C_6)aminoalkilo;
- pakeisto arba nepakeisto arilo;
- pakeisto arba nepakeisto heteroarilo; ir
- $NR_{12}R_{13}$

R_{10}, R_{11}, R_{12} ir R_{13}, vienodi arba skirtingi, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H, (C_1-C_6)aminoalkilo, (C_1-C_6)hidroksialkilo ir (C_1-C_6)alkilo arba paimti kartu su azoto atomu prie kurio jie yra prijungti, arba R_{10} ir R_{11} arba R_{12} ir R_{13} gali sudaryti 5 - 6 narių heterociklinį radikalą, kur mažiausiai vienas papildomo žiedo anglies atomas minėtame heterocikliniame radikale gali būti pakeistas N, NH, S arba O arba gali turėti -okso pakaitų grupę, ir minėtas heterociklinis radikalas gali būti papildomai pasirinktinai pakeistas;

Z, kai yra, yra atomas arba grupė, kiekvieną kartą nepriklausomai parinktas iš NH ir NHC(O)

m yra 1;

n yra 1 arba 2;

p yra nulis arba sveikas skaičius nuo 1 iki 3;

q yra 1 arba 2;

Cy yra heteroarilas pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 9H-purin-6-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo; 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo; 2- , 4-, 5- arba 6- pirimidinilo; ir 2-pirazinilo, pirolo[2,3-d]pirimidin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo, pirido[2,3-d]pirimidin-8-il-5-ono, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo kurie visi yra pasirinktinai pakeisti viena arba daugiau grupių, parinktų iš halogeno, (C_1-C_6)alkilo, (C_1-C_6) halogenalkilo, CN, $NR_{10}R_{11}$, pasirinktinai pakeisto arilo ir pasirinktinai pakeisto heteroarilo parinkto iš fenilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-piridinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirazin-2ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo ir 2-, 4-, 5-tiazolilo;

arba, kada

m yra nulis;

n yra 1 arba 2;

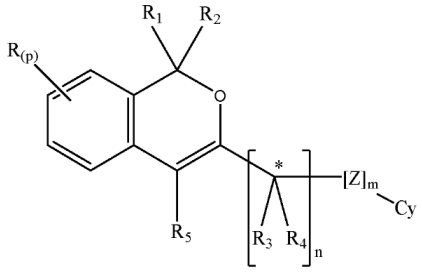
p yra nulis arba sveikas skaičius nuo 1 iki 3;

q yra 1 arba 2;

tada Cy yra heteroarilas parinktas iš grupės, susidedančios iš 7H-purin-7-ilo, 9H-purin-9-ilo, 1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-ilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo, pirolo[2,3-d]pirimidin-7-ilo ir pirido[2,3-d]pirimidin-8-il-5-ono, kurie visi yra pasirinktinai pakeisti viena arba daugiau grupių, parinktų iš halogeno, (C_1-C_6)alkilo, (C_1-C_6)halogenalkilo, CN, $NR_{10}R_{11}$, pasirinktinai pakeisto arilo ir pasirinktinai pakeisto heteroarilo, parinkto iš fenilo,1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- piridinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirazin-2ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo ir 2-, 4-, 5- tiazolilo;

arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

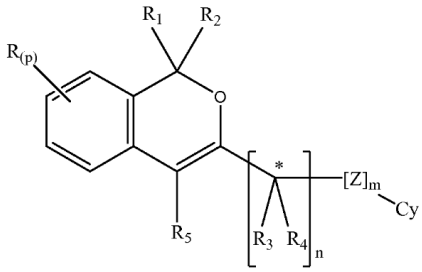
2. Junginys, kurio formulė (IA) pagal 1 punktą,



(IA)

kur n=1, R_3 turi tokią pačią reikšmę kaip ir aukščiau, išskyrus H, R_4 yra H ir absoliuti chiralinės anglies (*) konfigūracija yra (R).

3. Junginys, kurio formulė (IA) pagal 1 punktą



(IA)

kur n=1, R_3 turi tokią pačią reikšmę kaip ir aukščiau, išskyrus H, R_4 yra H ir absoliuti chiralinės anglies (*) konfigūracija yra (S).

4. Junginys pagal 1 punktą, esantis kaip diastereoizomerų mišinys.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 4 apibrėžties punktų, kur: R_1 ir R_2 yra sujungti, kad sudarytų okso grupę (=O);
R_3 yra parinktas iš H ir (C_1-C_6)alkilo;
R_4 yra H;
R, R_5, m, n, p, Z ir Cy yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau
ir farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 4 apibrėžties punktų, kur:
p yra 0 arba 1;
R nėra arba jis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno ir (C_1-C_6)alkilo;

R_1 ir R_2 yra sujungti, kad sudarytų okso grupę (=O);

R_3 yra parinktas iš H, metilo, etilo ir propilo;

R_4 yra H;

R_5 yra parinktas iš fenilo; fenilmetilo; 2-, 3- arba 4-piridinilo; 5-tiazolilo; 2-, 3-, 4- arba 5- tienilo, 1H-pirazol-4ilo, 2-, 4-, 5- arba 6- pirimidinilo, cikloheksenilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 8-azabiciklo[3.2.1]okta-2-en-3-ilo ir 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš halogeno, (C_1-C_6)alkilo, OR_7, -$S(O)_q$-R_9, -$C(O)NR_{10}R_{11}$, $COOR_{14}$, (C_1-C_6)hidroksialkilo, pakeisto arba nepakeisto (C_1-C_6)aminoalkilo, (C_1-C_6)alkanoilo, pakeisto arba nepakeisto (C_3-C_6)heterocikloalkilo, aril(C_1-C_6)alkilo, heteroaril(C_1-C_6)alkilo, (C_3-C_7)cikloalkil(C_1-C_6)alkilo ir $NR_{10}R_{11}$;

R_7 ir R_{14}, vienodi arba skirtingi, kiekvienu atveju yra nepriklausomai parinkti iš tos pačios pakaitų grupės, kaip apibrėžta aukščiau R_6;

R_9 yra pasirinktas iš tos pačios pakaitų grupės, kaip apibrėžta aukščiau R_8;

R_{10}, R_{11}, m, n, q, Z ir Cy yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau;

ir farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

7. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 4 apibrėžties punktų, kur:

p yra 0;

R nėra;

R_1 ir R_2 yra sujungti, kad sudarytų okso grupę (=O);

R_3 yra parinktas iš H, metilo, etilo ir propilo;

R_4 yra H;

R_5 yra parinktas iš fenilo; fenilmetilo; 2-, 3- arba 4-piridinilo; 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4- arba 5- tienilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo ir 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, pasirinktinai pakeisto viena arba daugiau grupių, parinktų iš fluoro, bromo, metilo, metoksi, amino, dimetilamino, 4-morfolinsulfonilo, 4-(2-morfolinetoksi), 4-morfolinmetilo ir 4-piperazinometilo; piperidin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-karbonilo, (2-(dimetilamino)etil)-karbonilo, acetilo, fenilmetilo, fenilmetoksi-karbonilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioksolan-2-ilo, pirolidin-1-ilmetilo, bis(2-hidroksietil) aminometilo, hidroksimetilo, dimetilaminometilo, (dimetilamino)propilo, 4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metilo, piperazin-2-ono-1-ilmetilo, ciklopropilmetilo, hidroksikarbonilo, piridin-4-ilmetilo;

m, n, Z, ir Cy yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau;

ir farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 4 apibrėžties punktų kur:

R_1 ir R_2 yra sujungti, kad sudarytų okso grupę (=O);

R_3 yra parinktas iš H, metilo, etilo ir propilo;

R_4 yra H;

R_5 yra parinktas iš aril(C_1-C_3)alkilo; pakeisto arba nepakeisto (C_3-C_6)heterocikloalkilo; pakeisto arba nepakeisto arilo ir pakeisto arba nepakeisto heteroarilo;

R, R_{10}, R_{11}, Cy, Z, m, n, p yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau;

ir farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

9. Junginys pagal 1 apibrėžties punktą kur:

R_1 ir R_2 yra sujungti, kad sudarytų okso grupę (=O);

R_3 yra parinktas iš H, metilo arba etilo;

R_4 yra H;

R_5 yra parinktas iš arilo, kuris yra fenilas; aril(C_1-C_3)alkilo, kuris yra fenilmetilas; heteroarilo, parinkto iš 2-, 3- arba 4-piridinilo; 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4- arba 5-tienilo; (C3-C6)heterocikloalkilo, parinkto iš 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo ir 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo ir 4-cikloheksenilo, kurie visi yra pasirinktinai pakeisti viena arba daugiau grupių, parinktų iš fluoro, bromo, metilo, metoksi, dimetilamino, morfolinsulfonilo, morfolinetoksi, morfolinmetilo ir piperazinmetilo; 4-metilpiperazin-1-karbonilo, 4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il-metilo, piperazin-2-ono-1-il-metilo, piridin-4-ilmetilo;

Z, kai yra, yra atomas arba grupė, kiekvieną kartą nepriklausomai parinktas iš NH ir NH-C(O);

m yra 1;

Cy yra heteroarilas, pasirinktas iš grupės 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 9H-purin-6-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo; 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo; ir 2- , 4- , 5- arba 6-pirimidinilo; 2-pirazinilo kurie visi yra pasirinktinai pakeisti viena arba daugiau grupių, parinktų iš Cl, Br, F, I, metilo, trifluormetilo, CN; NH_2; $NH\text{-}CH_3$; $N(CH_3)_2$; 3-metil-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-4-ilo; 3-fluor-5-hidroksifenilo; 1-(3-fluor-4-hidroksifenilo); 6-, 5-, 4- hidroksipiridin-3-ilo, 6-, 5- metoksipiridin-3-ilo, 5-aminopiridin-3-ilo, 5-fluorpiridin-3-ilo, 5-fluor-6-hidroksipiridin-3-ilo 6-(metilsulfonil)piridin-3-ilo, 5-hidroksi-6-metilpiridin-3-ilo, 6-, 5- (hidroksimetil)piridin-3-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo;

2-(acetamino)-(tiazol-5-ilo), 2-aminopirimidin-5-ilo, 2-metoksipirimidin-5-ilo, 2-hidroksipirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-hidroksipirazin-2-ilo ir 3-fluor-4-izopropoksi-fenilo;

arba, kada

m yra nulis;

tada Cy yra heteroarilas, pasirinktas iš grupės, sudarytos iš 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidm-1-ilo; ir 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo, kurie visi yra pasirinktinai pakeisti viena arba daugiau grupių, parinktų iš Cl, Br, F, I, metilo, trifluormetilo, CN; NH_2; $NH\text{-}CH_3$; $N(CH_3)_2$; 3-metil-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-4-ilo; 3-fluor-5-hidroksifenilo; 1-(3-fluor-4-hidroksifenilo); 6-, 5-, 4- hidroksipiridin-3-ilo, 6-, 5- metoksipiridin-3-ilo, 5-aminopiridin-3-ilo, 5-fluorpiridin-3-ilo, 5-fluor-6-hidroksipiridin-3-ilo 6-(metilsulfonil)piridin-3-ilo, 5-hidroksi-6-metilpiridin-3-ilo, 6-, 5- (hidroksimetil)piridin-3-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo; 2-(acetamino)-(tiazol-5-ilo), 2-aminopirimidin-5-ilo, 2-metoksipirimidin-5-ilo, 2-hidroksipirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-hidroksipirazin-2-ilo ir 3-fluor-4-izopropoksifenilo;

R, n, p yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau;

ir farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

10. Junginys pagal 1 apibrėžties punktą parinktas iš:

3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-(3-fluorfenil)-1H-izochromen-1-ono

3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-(2-fluorfenil)-1H-izochromen-1-ono

3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-fluorfenil)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-(morfolinsulfonil)fenil)-1H-izochromen-1-ono

3-((9H-purin-6-iltio)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-((9H-purin-6-iltio)metil)-4-(2-fluorfenil)-1H-izochromen-1-ono

3-((9H-purin-6-iltio)metil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-iltio)etil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-iltio)etil)-4-(3-fluorfenil)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(morfolinsulfonil)fenil)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-benzil-1H-izochromen-1-ono

3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-4-(3-fluorfenil)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(2-morfolinetoksi)fenil)-1H-izochromen-1-ono

4-amino-8-(1-(1-okso-4-fenil-1H-izochromen-3-il)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono

3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-4-(2-fluorfenil)-1H-izochromen-1-ono

3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3-fluorfenil)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-izochromen-1-ono

3-((4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-((4-amino-3-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-((4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-((4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-((4-amino-3-(3-fluor-4-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(1H-pirazo1-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono

3-((4-amino-3-jodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-jodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-jodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

4-amino-6-(1-(1-okso-4-fenil-1H-izochromen-3-il)etilamino)pirimidin-5-karbonitrilo;

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2;

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(morfolinmetil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(morfolinmetil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2;

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-cikloheksenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(piridazin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(2-metoksipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(2-hidroksipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(2-aminotiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(6-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

N-(5-(4-amino-1-(1-(1-okso-4-fenil-1H-izochromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiazol-2-il)acetamido;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(ciklopropilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino) metil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-izochromen-1-ono enantiomero 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-izochromen-1-ono enantiomero 2;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-il-metil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-karbonil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-okso-1H-izochromen-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamido;

4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-izochromen-1-ono;

4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(pirolidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((bis(2-hidroksietil)amino)metil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(hidroksimetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil) tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil) tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il)metil) tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2;

4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-okso-1H-izochromen-4-il)tiofen-2-il)metil)piperazin-2-ono;

5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-okso-1H-izochromen-4-il)tiofen-2-karboksirūgšties;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-benzil-1H-izochromen-1-ono;

4-(1H-pirazol-4-il)-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-izochromen-1-ono

4-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-izochromen-1-ono;

4-amino-6-((1-(4-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)-1-okso-1H-izochromen-3-il)etil)amino) pirimidin-5-karbonitrilo;

4-fenil-3-(1-(pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-1H-izochromen-1-ono;

4-fenil-3-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-(hidroksimetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(6-(hidroksimetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

N-(5-(4-amino-1-(1-(1-okso-4-fenil-1H-izochromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-il)-4-fluorbenzensulfonamido;

3-(1-(4-amino-3-(5-aminopiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(6-hidroksipirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(8-metil-8-azabiciklo[3.2.1]okt-2-en-3-il)-1H-izochromen-1-ono hidrochlorido;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-4-izopropoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-fluorpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-chlor-5-fluorfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-fluor-6-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksi-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksi-3-sieros pentafluorido)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

5-(4-amino-1-(1-(1-okso-4-fenil-1H-izochromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)nikotinnitrilo;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-aminocikloheks-1-en-1-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(trifluormetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(2,6-diamino-9H-purin-9-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

4-fenil-3-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-izochromen-1-ono;

4-fenil-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-izochromen-1-ono;

2-amino-N-(1-(1-okso-4-fenil-1H-izochromen-3-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-karboksamido;

3-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-hidroksi-5-(trifluormetoksi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(5-(morfolinmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(6-metoksipiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2-aminotiazol-5-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

4-amino-6-((1-(1-okso-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-izochromen-3-il)etil)amino)pirimidin-5-karbonitrilo;

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(morfolinmetil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-benzil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-benzil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

benzil4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-okso-1H-izochromen-4-il)-5,6-dihidropiridino-1(2H)-karboksilato;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperazin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(3-(dimetilamino)propil)tiofen-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(4-(dimetilamino)butanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(2-(dimetilamino)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-karbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-izopropilpiperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidino-3-karbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilazetidin-3-karbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-chlor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-hidroksi-5-(trifluormetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-chlor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-hidroksi-5-(trifluormetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-(ciklopropilmetil)azetidin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksi-4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksi-2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksi-6-(trifluormetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-metil-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-chlor-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-chlor-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluor-4-fenil-1H-izochromen-1-ono

4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1

4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2 ;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-izopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroksipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-izochromen-1-ono

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 1

3-(1-(4-amino-3-(3-fluor-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-izochromen-1-ono vieno enantiomero 2 ir jų farmaciniu požiūriu priimtinos druskos.

11. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1 - 10 punktų, arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, atskirai arba derinyje su vienu ar daugiau aktyvių ingredientų, mišinyje su vienu arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų nešiklių ar užpildų.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, skirtas naudoti kaip vaistas.

13. Junginys pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti sutrikimo, susijusio su PI3K fermentų mechanizmais, gydymui, kur minėtas sutrikimas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš kvėpavimo takų ligų, idiopatinio lėtinio kosulio, kosulio varianto astmos, kosulio, susijusio su krūtinės ląstos naviku ar plaučių vėžiu, virusinio ar po virusinio kosulio, viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromo UACS arba po nosies lašelinio kosulio, ar su kosuliu susijusio virškinimo trakto rūgšties ne rūgšties refliukso ligos, lėtinio bronchito, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos LOPL, intersticinės plaučių ligos, idiopatinės plaučių fibrozės IPF, stazinės širdies ligos, sarkoidozės arba infekcijos, kokliušo, astmos, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos LOPL ir idiopatinės plaučių fibrozės; virusinių infekcijų, virusinių kvėpavimo takų infekcijų ir virusinio kvėpavimo takų ligų paūmėjimo, astmos; nevirusinių kvėpavimo takų infekcijų, aspergiliozės ir leišmaniozės; alerginių ligų, alerginio rinito ir atopinio dermatito; autoimuninių ligų, reumatoidinio artrito ir išsėtinės sklerozės; uždegiminių sutrikimų, žarnyno uždegiminių ligų, širdies ir kraujagyslių ligų, trombozės ir aterosklerozės; hematologinių piktybinių navikų; neurodegeneracinių ligų; pankreatito; daugelio organų sutrikimo; inkstų ligų; trombocitų agregacijos; vėžio; spermos judrumo; transplantacijos atmetimo; transplantato atmetimo; plaučių traumų; ir skausmo, skausmo, susijusio su reumatoidiniu artritu ar osteoartritu, nugaros skausmo, bendro uždegiminio skausmo, poherpetinės neuralgijos, diabetinės neuropatijos, uždegiminio neuropatinio skausmo, traumos, trišakio audinio neuralgijos ir centrinio skausmo.

14. Junginys, skirtas naudoti pagal 13 punktą, kur sutrikimas, susijęs su PI3K fermentų mechanizmais, yra astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga LOPL ir idiopatinė plaučių fibrozė IPF.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 473/24*** (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
(11) **3294740**
(13) T
(96) 16720421.3
(96) 2016-05-04
(97) 2018-03-21
(97) 2019-09-04
(86) PCT/EP2016/059961
(86) 2016-05-04
(87) WO 2016/180695
(87) 2016-11-17
(30) PCT/CN2015/0785, 2015-05-08, WO
PCT/CN2016/0787, 2016-04-08, WO
(72) LIANG, Chungen, CN
MIAO, Kun, CN
WANG, Jianping, CN

YUN, Hongying, CN
ZHENG, Xiufang, CN

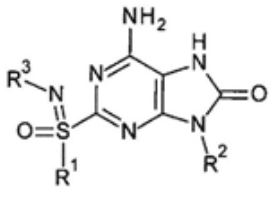
(73) F. Hoffmann-La Roche AG, 4070 Basel, CH

(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Nauji sulfonimidoilpurinono junginiai ir dariniai virusinių infekcijų gydymui ir profilaktikai

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1.Junginys, kurio formulė (I),



(I),

kur:

R^1 yra C_{1-6}alkilas, haloC_{1-6}alkilas, C_{3-7}cikloalkilC_{1-6}alkilas, C_{1-6}alkoksiC_{1-6}alkilas arba pirolidinilC_{1-6}alkilas;

R^2 yra C_{1-6}alkilas, fenilC_{1-6}alkilas, piridinilC_{1-6}alkilas arba pirimidinilC_{1-6}alkilas, kur minėtasis fenilC_{1-6}alkilas, piridinilC_{1-6}alkilas ir pirimidinilC_{1-6}alkilas yra nepakeisti arba pakeisti vienu, dviem arba trimis pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš halogeno, C_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksi grupės, ciano, karboksi grupės, karbamoilo, haloC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkilsulfonilo, C_{1-6}alkoksikarbonilo, C_{1-6}alkoksiC_{1-6}alkilaminokarbonilo, pirolidinilkarbonilo ir piperidinilkarbonilo;

R^3 yra H;

arba farmaciškai priimtina jų druska, enantiomeras arba diastereomeras.

2. Junginys, atitinkantis 1 punktą, kur:

R^1 yra metilas, etilas, propilas, butilas, chlorpropilas, cikloheksilmetilas, metoksietilas, metoksipropilas, pirolidinilpropilas arba trifluoretilas;

R^2 yra izobutilas, benzilas, chlorbenzilas, fluorbenzilas, brombenzilas, chlorfluorbenzilas, chlormetilbenzilas, dichlorbenzilas, difluorbenzilas, metilbenzilas, metoksibenzilas, cianobenzilas, karbamoilbenzilas, trifluormetilbenzilas, metilsulfonilbenzilas, metoksikarbonilbenzilas, karboksibenzilas, metoksietilaminokarbonilbenzilas, piperidinilkarbonilbenzilas, pirolidinilkarbonilbenzilas, piridinilmetilas, chlorpiridinilmetilas, metilpiridinilmetilas, pirimidinilmetilas arba metilpirimidinilmetilas;

R^3 yra H;

arba farmaciškai priimtina jų druska, enantiomeras arba diastereomeras.

3. Junginys pagal 1 punktą, kur R^1 yra C_{1-6}alkilas, haloC_{1-6}alkilas arba C_{1-6}alkoksiC_{1-6}alkilas.

4. Junginys pagal 3 punktą, kur R^1 yra metilas, etilas, propilas, butilas, chlorpropilas, trifluoretilas, metoksietilas arba metoksipropilas.

5. Junginys pagal 3 punktą, kur R^1 yra C_{1-6}alkilas.

6. Junginys pagal 2 arba 5 punktą, kur R^1 yra metilas, etilas arba propilas.

7. Junginys, pagal 1 arba 2 punktą, pasirinktas iš:

6-amino-9-benzil-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

6-amino-9-benzil-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

6-amino-9-benzil-2-(2-metoksietilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

6-amino-9-benzil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

6-amino-9-benzil-2-(butilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

6-amino-9-benzil-2-(3-metoksipropilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

6-amino-9-benzil-2-(2,2,2-trifluoretilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

6-amino-9-benzil-2-(cikloheksilmetilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

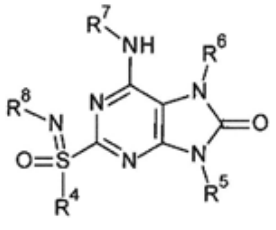
6-amino-9-[(4-chlorfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;

6-amino-9-[(4-metoksifenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-2-(3-chlorpropilsulfonimidoil)-9-[(4-metoksifenil)metil]-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-metoksifenil)metil]-2-(3-pirolidin-1-ilpropilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-chlorfenil)metil]-2-(metilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(6-chlor-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(2-chlorfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(3-piridilmetil)-7H-purin-8-ono;
3-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo;
3-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamido;
6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(2-piridilmetil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-2-(metilsulfonimidoil)-9-(4-piridilmetil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-izobutil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(3-chlorfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-[[4-(trifluormetil)fenil]metil]-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-fluorfenil)metil]]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-bromfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(3,4-dichlorfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-(3,4-difluorfenilmetil)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-chlor-3-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-chlor-3-fluorfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(2,4-difluorfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzonitrilo;
4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzamido;
6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(2-metil-4-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(3-chlor-4-metil-fenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-metilsulfonilfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
metilo 4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoato;
4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzenkarboksirūgšties;
4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]-N-(2-metoksietil)benzamido;
6-amino-9-[[4-(piperidin-1-karbonil)fenil]metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-2-(S-propilsulfonimidoil)-9-[[4-(pirolidine-1-karbonil)fenil]metil]-7H-purin-8-ono;
6-metil-2-(propilsulfonimidoil)-9-(pirimidin-5-ilmetil)-7H-purin-8-ono;
6-metil-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-chlorfenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ono ir
6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-[(4-fluorfenil)metil]-7H-purin-8-ono.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1, 2 arba 7 punktų, parinktas iš:
6-amino-9-benzil-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-chlorfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(6-chlor-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-fluorfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-bromfenil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-2-(propilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
metilo 4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzoato;
4-[[6-amino-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-9-il]metil]benzenkarboksirūgšties;
6-metil-9-[(2-metilpirimidin-5-il)metil]-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-amino-9-[(4-chlorfenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono ir
6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ono.

9. Junginys pagal bet kurį iš nuo 1 iki 8 punktų, parinktas iš:
6-amino-9-[(4-chlorfenil)metil]-2-(etilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono ir
6-amino-2-(etilsulfonimidoil)-9-(p-tolilmetil)-7H-purin-8-ono.

10. Junginys, kurio formulė (Ia),



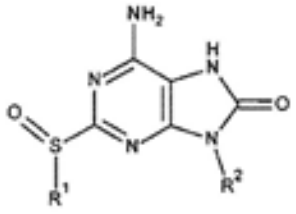
(Ia),

kur:
R^4 yra C_{1-6}alkilas, haloC_{1-6}alkilas, C_{3-7}cikloalkilC_{1-6}alkilas, C_{1-6}alkoksiC_{1-6}alkilas arba pirolidinilC_{1-6}alkilas;
R^5 yra C_{1-6}alkilas, fenilC_{1-6}alkilas, piridinilC_{1-6}alkilas arba pirimidinilC_{1-6}alkilas, kur minėtasis fenilC_{1-6}alkilas, piridinilC_{1-6}alkilas ir pirimidinilC_{1-6}alkilas yra nepakeisti arba pakeisti vienu, dviem arba trimis pakaitais, nepriklausomai pasirinktais iš halogeno, C_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkoksigrupės, ciano, karboksi grupės, karbamoilo, haloC_{1-6}alkilo, C_{1-6}alkilsulfonilo, C_{1-6}alkoksikarbonilo, C_{1-6}alkoksiC_{1-6}alkilaminokarbonilo, pirolidinilkarbonilo ir piperidinilkarbonilo;
R^6 yra H arba C_{1-6}alkil-C(O)O-C_{1-6}alkil-;
R^7 yra H, C_{1-6}alkilas, C_{3-7}cikloalkilas arba C_{1-10}alkilkarbonilas;
R^8 yra H, C_{1-6}alkilkarbonilas, karboksiC_{1-6}alkilkarbonilas, C_{1-6}alkiloksikarbonilC_{1-6}alkilkarbonilas arba benzoilas;
su sąlyga, kad R^6, R^7 ir R^8 nėra H vienu metu;
arba farmaciškai priimtina jų druska, enantiomeras arba diastereomeras.

11. Junginys pagal 10 punktą, pasirinktas iš:
N-[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]pentanamido;
N-[[6-amino-9-[(4-chlorfenil)metil]-8-okso-7H-purin-2-il]-okso-propil-λ4-sulfaniliden]acetamido;
N-[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-metil-okso-λ4-sulfaniliden]acetamido;
4-[[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]amino]-4-okso-butano rūgšties;
4-[[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]amino]-4-okso-butano rūgšties;
4-[[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]amino]-4-okso-butano rūgšties;
etilo 4-[[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]amino]-3-okso-butanoato;
etilo 4-[[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]amino]-4-okso-butanoato;
etilo 4-[[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]amino]-4-okso-butanoato;
N-[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]benzamido;
N-[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]benzamido;
N-[(6-amino-9-benzil-8-okso-7H-purin-2-il)-okso-propil-λ4-sulfaniliden]benzamido;
9-benzil-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
6-(etilamino)-9-[(6-metil-3-piridil)metil]-2-(S-propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
9-[(4-chlorfenil)metil]-6-(etilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
9-benzil-6-(propilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
9-benzil-6-(izopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
9-benzil-6-(ciklopropilamino)-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-8-ono;
N-[9-[(4-chlorfenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamido;
N-[9-[(4-chlorfenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]acetamido;
N-[9-benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]pentanamido;
N-[9-[(4-chlorfenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-etil-butanamido;
N-[9-[(4-chlorfenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-3-metil-butanamido;
N-[9-[(4-chlorfenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-metil-pentanamido;
N-[9-[(4-chlorfenil)metil]-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2,2-dimetil-propanamido;
N-[9-benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)-7H-purin-6-il]-2-propil-pentanamido;

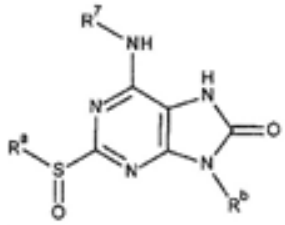
[6-amino-9-benzil-2-(metilsulfonimidoil)-8-okso-purin-7-il]metilo acetato;
[6-amino-9-benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metilo acetato;
[6-amino-9-benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]metilo 2,2-dimetilpropanoato ir
1-[6-amino-9-benzil-8-okso-2-(propilsulfonimidoil)purin-7-il]etilo acetato.

12. Junginio pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų gavimo būdas, apimantis šiuos etapus:
(a) junginio, kurio formulė (IIa):



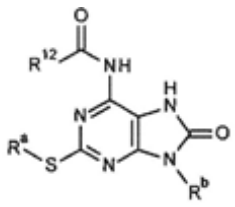
(IIa),

reakciją su imininimo reagentu;
(b) junginio, kurio formulė (IIb):



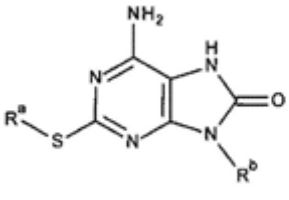
(IIb),

reakciją su imininimo reagentu; kur R^a yra R^1 arba R^4, R^b yra R^2 arba R^5, R^7 yra C_{1-6}alkilas arba C_{3-7}cikloalkilas;
(c) junginio, kurio formulė (IIIc):



(IIIc),

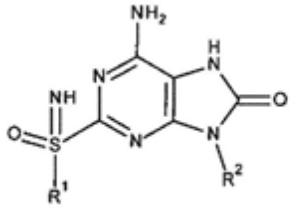
reakciją su oksidantu, o paskui su imininimo reagentu, kur R^a yra R^1 arba R^4, R^b yra R^2 arba R^5, R^{12} yra C_{1-10}alkilas;
(d) junginio, kurio formulė (IIIa):



(IIIa),

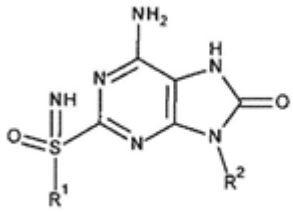
reakciją su oksidantu, o paskui su imininimo reagentu, kur R^a yra R^1 arba R^4, R^b yra R^2 arba R^5;

(e) junginio, kurio formulė (Ie):



(Ie),

reakciją su haloesteriu;
(f) junginio, kurio formulė (Ie):



(Ie),

reakciją su karboksiliniu anhidridu arba acilchloridu;
kur R^1, R^2, R^4 ir R^5 yra tokie, kaip nurodyta bet kuriame iš nuo 1 iki 29 punktų.

13. Junginys arba farmaciškai priimtina druska, enantiomeras arba diastereomeras pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų, skirti naudoti kaip terapinė veiklioji medžiaga.

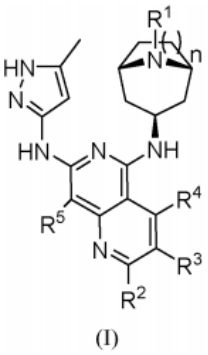
14. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų ir terapine prasme inertišką nešiklį.

15. Junginys arba farmaciškai priimtina druska, enantiomeras arba diastereomeras pagal bet kurį iš nuo 1 iki 11 punktų, skirti naudoti hepatito B virusinės infekcijos gydymui arba profilaktikai.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 519/00*** (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
(11) **3303348**
(13) T
(96) 16728495.9
(96) 2016-05-26
(97) 2018-04-11
(97) 2019-08-07
(86) PCT/US2016/034243
(86) 2016-05-26
(87) WO 2016/191524
(87) 2016-12-01
(30) 201562167694 P, 2015-05-28, US
201662312273 P, 2016-03-23, US
(72) HUDSON, Ryan, US
KOZAK, Jennifer, US
FATHEREE, Paul R., US
PODESTO, Dante D., US
BRANDT, Gary E.L., US
FLEURY, Melissa, US
BEAUSOLEIL, Anne-Marie, US
HUANG, Xiaojun, US
THALLADI, Venkat R., US

(73) Theravance Biopharma R&D IP, LLC, South San Francisco, CA 94080, US
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Naftiridino junginiai, kaip JAK kinazės inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 31, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



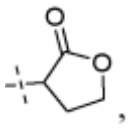
(I)

kur

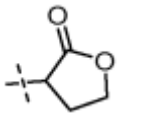
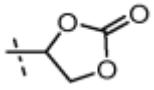
R^1 yra parinktas iš:

(a) C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis fluoro atomais arba pakaitu, parinktu iš:
- CN,
- OC_{1-3}alkilo,
- $C(O)OC_{1-4}$alkilo,

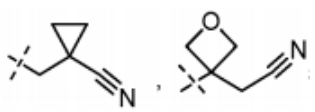
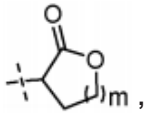
fenilo, kur fenilas yra pasirinktinai pakeistas -OH, piridinilo, kur piridinilas yra pasirinktinai pakeistas -CN, tetrahidropiranilo, - $C(O)NR^aR^b$, kur R^a ir R^b yra nepriklausomai vandenilis arba C_{1-3}alkilas arba R^a yra vandenilis ir R^b yra



ir grupės, parinktos iš

 ir  ;

(b) grupės, parinktos iš

 ir  ,

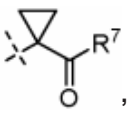
kur m yra 1 arba 2;

(c) $-C(O)R^6$, kur R^6 yra parinktas iš

C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis fluoro atomais arba pakaitu, parinktu iš -OH, -CN, $-OC_{1-4}$alkilo, fenilo ir $-NR^eR^f$, kur R^e ir R^f yra nepriklausomai vandenilis arba C_{1-3}alkilas;

C_{3-6}cikloalkilo, kur C_{3-6}cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas C_{1-3}alkilu;

piridinilo, kur piridinilas yra pasirinktinai pakeistas -CN; ir

 ,

kur R^7 yra -CN, $-CF_3$, arba $-OCH_3$;

(d) $-C(O)OR^8$, kur R^8 yra parinktas iš

C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas -CN, C_{3-6}cikloalkilu, tetrahidrofuranilu arba $-OR^m$, kur R^m yra vandenilis arba C_{1-3}alkilas; ir

C_{1-4}alkenilo; ir

(e) $-S(O)_2R^9$, kur R^9 yra parinktas iš

C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas -CN, $-OC_{1-3}$alkilu, fenilu, piridinilu arba C_{3-6}cikloalkilo,

C_{1-4}alkenilo,

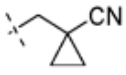
C_{3-6}cikloalkilo, kur C_{3-6}cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas C_{1-3}alkilu,

fenilo,

piridinilo, kur piridinilas yra pasirinktinai pakeistas fluoru,

heterociklo, turinčio 4 - 6 žiedo atomus, įskaitant vieną azoto atomą, kur heterociklas yra pasirinktinai pakeistas -CN arba C_{1-3}alkilu, kur C_{1-3}alkilas yra pasirinktinai pakeistas -CN arba

$-OC_{1-3}$alkilu; ir



;

R^2 yra parinktas iš vandenilio, $-OC_{1-3}$alkilo ir $-CH_2-R^{10}$, kur R^{10} yra parinktas iš -OH, morfolinilo, piperidinilo, kur piperidinilas yra pasirinktinai pakeistas 2 fluoro atomais, ir piperizinilo, kur piperizinilas yra pasirinktinai pakeistas metilu;

R^3 yra parinktas iš vandenilio, C_{1-3}alkilo, $-OC_{1-3}$alkilo, $-C(O)OC_{1-3}$alkilo, $-S(O)_2C_1-_3$alkilo ir $-CH_2S(O)_2C_{1-3}$alkilo;

R^4 yra vandenilis arba $-OC_{1-3}$alkilas;

R^5 yra vandenilis arba fluoras; ir

n yra 1 arba 2;

numatant, kad

jeigu R^3 yra $-OC_{1-3}$alkilas ir R^2, R^4 ir R^5 yra kiekvienas vandenilis, R^9 nėra fenilas;

jeigu R^5 yra fluoras, n yra 1, ir R^2, R^3 ir R^4 yra kiekvienas vandenilis, R^9 nėra fenilas; ir

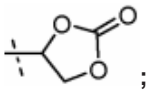
jeigu R^5 yra fluoras, R^3 yra metilas ir R^2 ir R^4 yra kiekvienas vandenilis, R^1 nėra $-C(O)OR^8$;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba stereoizomeru.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur:

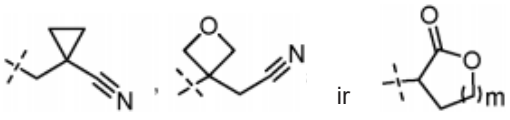
R^1 yra parinktas iš:

(a) C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis fluoro atomais arba pakaitu, parinktu iš -CN; $-OC_{1-3}$alkilo; fenilo, kur fenilas yra pasirinktinai pakeistas -OH; piridinilo, kur piridinilas yra pasirinktinai pakeistas -CN; tetrahidropiranilo; $-C(O)NHCH_3$; ir



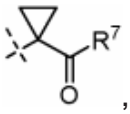
;

(b) grupės, parinktos iš



kur m yra 1;

(c) $-C(O)R^6$, kur R^6 yra parinktas iš C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis fluoro atomais arba pakaitu, parinktu iš -OH ir fenilo; C_{3-6}cikloalkilo, kur C_{3-6}cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas C_{1-3}alkilu; ir

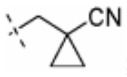


,

kur R^7 yra -CN arba $-CF_3$;

(d) $-C(O)OR^8$, kur R^8 yra parinktas iš C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas -CN, C_{3-6}cikloalkilu, tetrahidrofuranilu arba $-OR^m$, kur R^m yra vandenilis arba C_{1-3}alkilas; ir C_{1-4}alkenilas; ir

(e) $-S(O)_2R^9$, kur R^9 yra parinktas iš C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas -CN, $-OC_{1-3}$alkilu, fenilu, piridinilu arba C_{3-6}cikloalkilu; C_{1-4}alkenilo; C_{3-6}cikloalkilo, kur C_{3-6}cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas C_{1-3}alkilu; piridinilo, kur piridinilas yra pasirinktinai pakeistas fluoru; heterociklo, turinčio 4 arba 5 žiedo atomus, įskaitant vieną azoto atomą, kur heterociklas yra sujungtas su siera per azoto atomą ir heterociklas yra pasirinktinai pakeistas -CN arba $-CH_2OCH_3$; ir



;

R^2 yra parinktas iš vandenilio, $-OCH_3$, ir $-CH_2-R^{10}$, kur R^{10} yra parinktas iš -OH, morfolinilo, piperidinilo, kur piperidinilas yra pakeistas dviem fluoro atomais 4-oje padėtyje, ir piperizinilo, kur piperizinilas yra pakeistas metilu 4-oje padėtyje;

R^3 yra parinktas iš vandenilis, $-CH_3$, $-OCH_3$ ir $-C(O)OCH_3$;

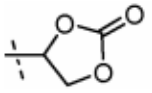
R^4 yra vandenilis arba $-OCH_3$;

R^5 yra vandenilis arba fluoras; ir

n yra 1 arba 2,

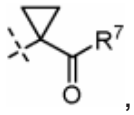
numatant, kad jeigu R^5 yra fluoras, R^3 yra vandenilis.

3. Junginys pagal 2 punktą, kur R^1 yra C_{1-4}alkilas, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis fluoro atomais arba pakaitu, parinktu iš - CN; $-OC_{1-3}$alkilo; fenilo, kur fenilas yra pasirinktinai pakeistas -OH; piridinilu, kur piridinilas yra pasirinktinai pakeistas -CN; tetrahidropiranilu, $-C(O)NHCH_3$ ir



.

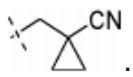
4. Junginys pagal 2 punktą, kur R^1 yra $-C(O)R^6$, kur R^6 yra parinktas iš C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas vienu, dviem arba trimis fluoro atomais arba pakaitu, parinktu iš -OH ir fenilo; C_{3-6}cikloalkilo, kur C_{3-6}cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas C_{1-3}alkilu; ir



,

kur R^7 yra -CN arba $-CF_3$.

5. Junginys pagal 2 punktą, kur R^1 yra $-S(O)_2R^9$, kur R^9 yra parinktas iš C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pasirinktinai pakeistas -CN, $-OC_{1-3}$alkilu, fenilu, piridinilu arba C_{3-6}cikloalkilu; C_{1-4}alkenilo; C_{3-6}cikloalkilo, kur C_{3-6}cikloalkilas yra pasirinktinai pakeistas C_{1-3}alkilu; piridinilo, kur piridinilas yra pasirinktinai pakeistas fluoru; heterociklo, turinčio 4 arba 5 žiedo atomus, įskaitant vieną azoto atomą, kur heterociklas yra sujungtas su siera per azoto atomą ir heterociklas yra pasirinktinai pakeistas -CN arba $-CH_2OCH_3$; ir



.

6. Junginys pagal 2 punktą, kur R^1 yra parinktas iš:

(a) C_{1-4}alkilo, kur C_{1-4}alkilas yra pakeistas vienu, dviem arba trimis fluoro atomais arba -CN arba $-C(O)NHCH_3$;

(c) $-C(O)R^6$, kur R^6 yra C_{1-4}alkilas, kur C_{1-4}alkilas yra pakeistas vienu, dviem arba trimis fluoro atomais; ir

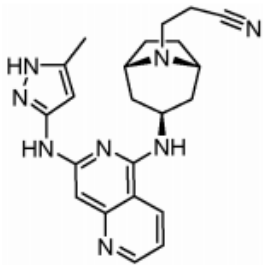
(e) $-S(O)_2R^9$, kur R^9 yra piridinilas; ir

R^2, R^3, R^4 ir R^5 yra kiekvienas vandenilis.

7. Junginys pagal 6 punktą, kur R^1 yra parinktas iš $-(CH_2)_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, $-C(O)CHF_2$ ir $-S(O)_2$-piridin-3-ilo.

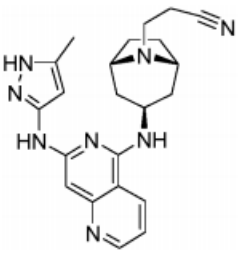
8. Junginys pagal 2 punktą, kur junginys yra parinktas iš:
3-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan8-il)propanenitrilo,
N5-((1R,3s,5S)-8-(2-fluoretil)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-3-il)-N7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,6-naftiridin-5,7-diamino,
N7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N5-((1R,3s,5S)-8-(piridin-3-ilsulfonil)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-3-il)-1,6-naftiridin-5,7-diamino,
2-(dimetilamino)-1-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-9-azabiciklo[3.3.1]nonan-9-il)etan-1-ono,
2,2-difluor-1-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-8-il) etan-1-ono,
N5-((1R,3s,5S)-8-((2-metoksietil)sulfonil)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-3-il)-N7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,6-naftiridin-5,7-diamino,
N7-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-N5-((1R,3s,5S)-9-(piridin-3-ilsulfonil)-9-azabiciklo[3.3.1]nonan-3-il)-1,6-naftiridin-5,7-diamino,
izobutil-(1R,3s,5S)-3-((2-(hidroksimetil)-7-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-8-azabiciklo[3.2.1] oktan-8-karboksilato,
N-metil-2-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-9-azabiciklo[3.3.1]nonan-9-il) acetamido, ir
jo farmaciniu požiūriu priimtinų druskų.

9. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra formulės:

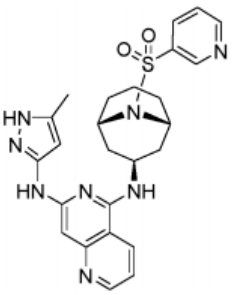


arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

10. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra formulės:



11. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra formulės:



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

12. Kristalinė forma junginio pagal 1 punktą, kur junginys yra 3-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-8-il)propannitrilas ir kur kristalinė forma yra c h a r a k t e r i z u o j a m a miltelinės Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdu, apimančiu difrakcijos smailes ties 2θ reikšmėmis 7,87±0,20, 12,78±0,20, 15,78±0,20 ir 20,41±0,20.

13. Kristalinė forma pagal 12 punktą, kur miltelinės Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas yra papildomai c h a r a k t e r i z u o j a m a s tuo, kad turi dvi arba daugiau papildomų difrakcijos smailių ties 2θ reikšmėmis, parinktomis iš 10,80±0,20, 13,47±0,20, 13,64±0,20, 14,66±0,20, 15,11±0,20, 15,54±0,20, 17,75±0,20, 21,00±0,20, 22,22±0,20, 22,93±0,20 ir 23,65±0,20.

14. Kristalinė forma junginio pagal 12 punktą, kur kristalinė forma yra c h a r a k t e r i z u o j a m a miltelinės Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdu, kuriame smailių padėtys iš esmės atitinka smailių padėtis, parodytas 1-oje figūroje.

15. Junginio pagal 1 punktą I kristalinė forma, kur junginys yra 3-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-8-il)propannitrilas ir kur kristalinė forma yra c h a r a k t e r i z u o j a m a diferencinės skanuojančios kalorimetrijos kreive, užrašyta 10 °C per minutę greičiu, kuri rodo endoterminio šilumos srauto maksimumą temperatūroje tarp maždaug 243 °C ir maždaug 253 °C.

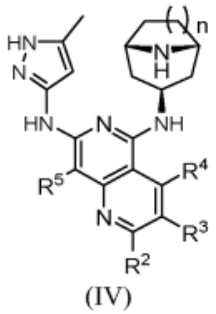
16. Junginio pagal 15 punktą kristalinė forma, kur junginys yra 3-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-8-il)propannitrilas ir kur kristalinė forma yra c h a r a k t e r i z u o j a m a diferencinės skanuojančios kalorimetrijos kreive, iš esmės atitinkančia parodytai 2-oje figūroje.

17. Junginio pagal 1 punktą kristalinis solvatas, kur solvatas apima 3-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil-1H-pirazol-3-il) amino)-1,6-naftiridin-5-il)amino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-8-il)propanenitrilą, metanolį, N,N-dimetilformamidą ir vandenį, kur kristalinis solvatas yra c h a r a k t e r i z u o j a m a s miltelinės Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdu, apimančiu difrakcijos smailes ties 2θ reikšmėmis 9,76±0,20, 15,06±0,20, 16,61±0,20, 20,40±0,20 ir 21,99±0,20.

18. Kristalinis solvatas pagal 17 punktą, kur solvatas apima tarp maždaug 6 % ir maždaug 7 % metanolio, tarp maždaug 2 % ir maždaug 2,5 % N,N-dimetilformamido, ir tarp maždaug 1 ir maždaug 1,5 % vandens.

19. Kristalinis solvatas pagal 17 punktą, kur kristalinis solvatas yra c h a r a k t e r i z u o j a m a s miltelinės Rentgeno spindulių difrakcijos vaizdu, kuriame smailių padėtys iš esmės atitinka smailių padėtims, parodytoms 5-oje figūroje.

20. Junginys, kurio formulė (IV):



(IV)

kur R^2, R^3, R^4, R^5 ir n yra kaip apibrėžti 1 punkte.

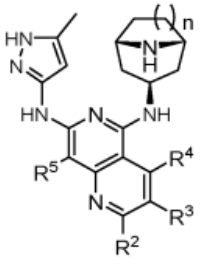
21. Junginys pagal 20 punktą, kur R^2, R^3, R^4 ir R^5 yra kiekvienas vandenilis.

22. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1 - 19 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

23. Farmacinė kompozicija pagal 22 punktą, papildomai apimanti vieną arba daugiau kitų terapinių agentų, naudingų virškinamojo trakto uždegiminių ligų gydyme.

24. Farmacinė kompozicija pagal 22 punktą, kur kitas terapinis agentas yra parinktas iš: mezalamino, osalazino, sulfasalazino, prednizono, prednizolono, hidrokortizono, budezonido, beklometazono, flutikazono, ciklosporino, azatioprino, metotreksato, 6-merkaptopurino, takrolimuso, infliksimabo, adalimumabo, golimumabo, certolizumabo, natalizumabo, vedolizumabo, rifaksimino ir loperamido.

25. Formulės (I) junginio arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos, kaip apibrėžta 1 punkte, gamybos būdas, kur būdas apima reagavimą junginio, kurio formulė (IV):



(IV)

kur R^2, R^3, R^4, R^5 ir n yra kaip apibrėžti 1 punkte, su:

(i) junginiu, kurio formulė L-R^A, kur L yra pasišalinančioji grupė ir R^A yra pasirinktinai pakeistas alkilas, kaip apibrėžta 1 punkte, R^1 variantui (a) arba R^A yra pakaitas variantui (b); arba

(ii) HO-C(O)R^6; arba

(iii) Cl-C(O)OR^8; arba

(iv) Cl-S(O)2R^9, kur R^6, R^8 ir R^9 yra kaip apibrėžti 1 punkte, kad susidarytų formulės (I) junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

26. Kristalinės formos pagal bet kurį iš 12 – 16 punktų gavimo būdas, kur būdas apima:

(a) sudarymą suspensijos kristalinio solvato 3-((1R,3s,5S)-3-((7-((5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,6-naftiridin-5-il) amino)-8-azabiciklo[3.2.1]oktan-8-il)propannitrilo tirpiklyje, parinktame iš dioksano, tolueno, butilacetato ir acetono;

(b) suspensijos kaitinimą temperatūroje tarp maždaug 40 °C ir maždaug 110 °C tarp maždaug nuo 4 valandų iki maždaug 3 dienų; ir

(c) išskyrimą kristalinės formos iš suspensijos.

27. Junginys pagal bet kurį iš 1 – 19 punktų arba kompozicija pagal bet kurį iš 22 - 24 punktų, skirti panaudoti virškinamojo trakto uždegiminių ligų gydyme žinduolyje.

28. Junginys, skirtas panaudoti pagal 27 punktą, kur virškinamojo trakto liga yra opinis kolitas.

29. Junginys, skirtas panaudoti pagal 28 punktą, kur opinis kolitas yra parinktas iš proktosigmoidito, pankolito, opinio proktito ir kairiosios pusės kolito.

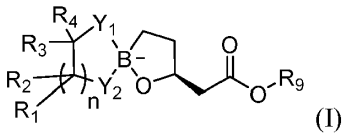
30. Junginys, skirtas panaudoti pagal 27 punktą, kur virškinamojo trakto uždegiminė liga yra Krono liga.

31. Junginys, skirtas panaudoti pagal 27 punktą, kur virškinamojo trakto uždegiminė liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš kolagenozinio kolito, limfocitinio kolito, Behceto ligos, celiakijos, patikros taško vėžio gydymo sukelto kolito, CTLA-4 inhibitoriaus sukelto kolito, ileito, eozinofilinio ezofagito, su transplantanto prieš šeimininką liga susijusio kolito ir infekcinio kolito.

---

(51) Int.Cl. ***C07F 5/04*** (2006.01)
C07F 5/02 (2009.01)
A01N 55/08 (2006.01)
(11) **3140310**
(13) T

(96) 15788682.1
(96) 2015-04-30
(97) 2017-03-15
(97) 2019-08-07
(86) PCT/US2015/028613
(86) 2015-04-30
(87) WO 2015/171430
(87) 2015-11-12
(30) 201461988690 P, 2014-05-05, US
(72) HECKER, Scott, US
BOYER, Serge, US
(73) Rempex Pharmaceuticals, Inc., Lincolnshire, IL, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Boronato druskų sintezė ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė (I):



(I)

arba jo druska, kur:

n yra 0 arba 1;

Y_1 yra O arba $N^+R_5R_{6;}$

Y_2 yra O arba NR_{10};

R_1 ir R_2 nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H, pasirinktinai pakeisto fenilo ir pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilo, arba R_1 ir R_2 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O;

R_3 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš H, pasirinktinai pakeisto fenilo ir pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilo, arba R_3 ir R_5, kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro heteroarilo žiedą; arba R_3 ir R_4 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O;

R_4, R_5, R_6, ir R_{10} nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H, pasirinktinai pakeisto fenilo ir pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilo; ir

R_9 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš pasirinktinai pakeisto C_1-C_{12} alkilo, pasirinktinai pakeisto C_3-C_8 cikloalkilo, pasirinktinai pakeisto C_2-C_{12} alkenilo, pasirinktinai pakeisto C_2-C_{12} alkinilo, pasirinktinai pakeisto arilo ir pasirinktinai pakeisto heteroarilo.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur Y_1 yra O.

3. Junginys pagal 1 punktą, kur Y_1 yra $N^+R_5R_6$.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur Y_2 yra O.

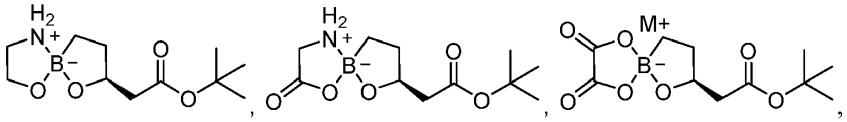
5. Junginys pagal 1 punktą, kur Y_2 yra NR_{10}.

6. Junginys pagal 1 punktą, kur R_1 ir R_2 abi yra H.

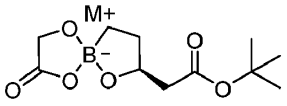
7. Junginys pagal 1 punktą, kur R_1 ir R_2 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O ir kur R_3 ir kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O.

8. Junginys pagal 1 punktą, kur R_3 ir R_4 abi yra H.

9. Junginys pagal 1 punktą, turintis struktūrą, parinktą iš grupės, susidedančios iš:

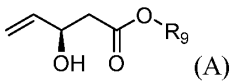


ir

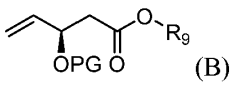


kur:
M^+ yra katijonas, parinktas iš grupės, susidedančios iš ličio, natrio, kalio, kalcio, amonio, trietilamonio ir aliuminio.

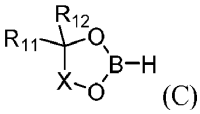
10. (I) formulės junginio arba druskos gavimo būdas, apimantis pakopas:
(a) junginio, kurio formulė (A):


(A)

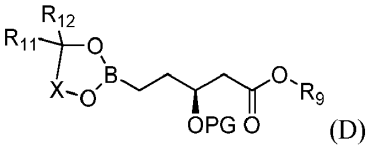
hidroksi grupės apsaugą, siekiant gauti junginį, kurio formulė (B):


(B)

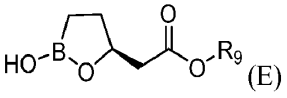
(b) (B) formulės junginio reakciją su junginiu, kurio formulė (C):


(C)

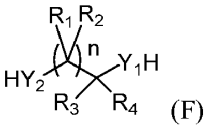
siekiant gauti junginį, kurio formulė (D):


(D)

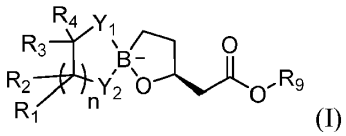
(c) (D) formulės junginio apsaugos nuėmimą, siekiant gauti junginį, kurio formulė (E):


(E)

(d) (E) formulės junginio reakciją su kompleksodariu, kurio formulė (F):


(F)

siekiant gauti junginį, kurio formulė (I):



(I)

kur:

PG yra hidroksilo apsauginė grupė;

n yra 0 arba 1;

Y_1 yra O arba $N^+R_5R_6$;

Y_2 yra O arba NR_{10};

R_1 ir R_2 nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H, pasirinktinai pakeisto fenilo ir pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilo, arba R_1 ir R_2 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O;

R_3 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš H, pasirinktinai pakeisto fenilo ir pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilo, arba R_1 ir R_3 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro arilo arba heteroarilo žiedą; arba R_3 ir R_4 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O;

R_4, R_5, R_6, ir R_{10} nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H, pasirinktinai pakeisto fenilo ir pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilo;

R_9 yra pasirinktinai pakeistas C_1-C_{12} alkilas, pasirinktinai pakeistas C_3-C_8 cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas C_2-C_{12} alkenilas, pasirinktinai pakeistas C_2-C_{12} alkinilas, pasirinktinai pakeistas arilas arba pasirinktinai pakeistas heteroarilas;

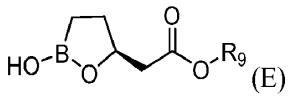
R_{11} yra parinkta iš grupės, susidedančios iš pakeistų arba nepakeistų šių variantų: C_1-C_{12} alkilo, C_2-C_{12} alkenilo, C_2-C_{12} alkinilo, C_3-C_{12} cikloalkilo, C_3-C_{12} cikloalkenilo, C_3-C_{12} cikloalkinilo, C_3-C_{12} heterociklilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, heteroarilalkilo ir (cikloalkil)alkilo ir

X yra parinkta iš grupės, susidedančios iš pakeistų arba nepakeistų šių variantų: C_1-C_4 alkilo, C_2-C_4 alkenilo ir C_2-C_4 alkinilo; ir

R_{12} yra parinkta iš grupės, susidedančios iš pakeistų arba nepakeistų šių variantų: C_1-C_{12} alkilo, C_2-C_{12} alkenilo, C_2-C_{12} alkinilo, C_3-C_{12} cikloalkilo, C_3-C_{12} cikloalkenilo, C_3-C_{12} cikloalkinilo, C_3-C_{12} heterociklilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, heteroarilalkilo ir (cikloalkil)alkilo.

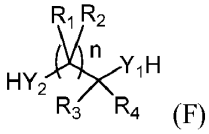
11. Būdas pagal 10 punktą, kur R_9 yra pasirinktinai pakeistas C_1-C_{12} alkilas.

12. (I) formulės junginio arba jo druskos gavimo būdas, apimantis pakopas: junginio, kurio formulė (E):



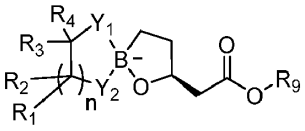
(E)

reakciją su kompleksodariu, kurio formulė (F):



(F)

siekiant gauti junginį, kurio formulė (I):



kur:

n yra 0 arba 1,

Y_1 yra O arba $N^+R_5R_6$;

Y_2 = O arba NR_{10},

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, ir R_{10} nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H, pasirinktinai pakeisto fenilo ir pasirinktinai pakeisto C_{1-4} alkilo; arba

kur nepriklausomai dvi gretimos R_1, R_2, R_3, R_4 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O; ir

kur R_9 yra pasirinktinai pakeistas C_1-C_{12} alkilas, pasirinktinai pakeistas C_3-C_8 cikloalkilas, pasirinktinai pakeistas C_2-C_{12} alkenilas, pasirinktinai pakeistas C_2-C_{12} alkinilas, pasirinktinai pakeistas arilas arba pasirinktinai pakeistas heteroarilas.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur R_1 ir R_2 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O ir kur R_3 ir R_4 kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, sudaro =O.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 1/18*** (2006.01)
C07K 1/36 (2006.01)
C07K 16/06 (2006.01)
(11) **2061803**
(13) T
(96) 07802925.3
(96) 2007-08-27
(97) 2009-05-27
(97) 2019-08-14
(86) PCT/EP2007/058887
(86) 2007-08-27
(87) WO 2008/025748
(87) 2008-03-06
(30) 06119611, 2006-08-28, EP
842542 P, 2006-09-06, US
(72) EON-DUVAL, Alex, CH
LAMPROYE, Alain, CH
(73) Ares Trading S.A., 1170 Aubonne, CH
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Fc turinčių baltymų gryninimo būdas
Apibrėžties punktai: 19, brėžiniai: 0.
(57) 1. Būdas laisvų Fc fragmentų koncentracijos sumažinimui skystyje, apimančiame Fc turintį baltymą, kai būdas apima minėto skysčio pateikimą katijonų mainų chromatografijai ant katijonų mainų dervos, kurios pH yra bent vienu vienetu žemiau izoelektrinio taško (pI) negu minėto Fc turinčio baltymo, ir katijonų mainų dervos plovimą buferiu, kurio laidumas yra nuo 8,2 iki 8,6 mS/cm, esant pH nuo 5,5 iki 7,5.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur plovimo žingsnis atliekamas esant pH nuo 6,0 iki 7,0.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur plovimo žingsnis vykdomas buferyje, apimančiame nuo 75 iki 125 mM natrio fosfato.

4. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, apimantis:
Fc turinčio baltymo eliuavimą, kai pH svyruoja nuo 7,0 iki 8,5, kur eliuavimo žingsnis atliekamas esant laidumui nuo 15 iki 22 mS/cm.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur katijonų mainų chromatografija atliekama ant katijonų mainų dervos, apimančios SO_3^- grupes.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur derva apima tinklinės struktūros metakrilato matricą.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, papildomai apimantis gryninimo žingsnį, parinktą iš gimiringumo chromatografijos, anijonų mainų chromatografijos ir hidroksiapatito chromatografijos.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur Fc turintis baltymas apima imunoglobulino (Ig) pastoviąją sritį.

9. Būdas pagal 8 punktą, kur pastovioji sritis yra žmogaus pastovioji sritis.

10. Būdas pagal 8 arba 9 punktą, kur imunoglobulinas yra IgG_1.

11. Būdas pagal bet kurį iš 8-10 punktų, kur pastovioji sritis apima CH2 ir CH3 domenus.

12. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur Fc turintis baltymas apima imunoglobulino kintamąją sritį.

13. Būdas pagal 12 punktą, kur Fc turintis baltymas yra antikūnas.

14. Būdas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, kur Fc turintis baltymas yra Fc-sulietas baltymas.

15. Būdas pagal 14 punktą, kur Fc-sulietas baltymas apima ligandą surišančią dalį iš naviko nekrozės faktoriaus receptorių (TNFR) superšeimos nario.

16. Būdas pagal 15 punktą, kur ligandą surišanti dalis yra parinkta iš tarpląstelinio TNFR1 domeno, TNFR2 domeno arba TNF surišančio jo fragmento.

17. Būdas pagal 16 punktą, kur ligandą surišanti dalis yra parinkta iš tarpląstelinio BAFF-R, BCMA, TACI domeno arba jų fragmentų, surišančių bent vieną iš Blys arba APRIL.

18. Būdas pagal 17 punktą, kur Fc-sulietas baltymas apima polipeptidą, parinktą iš

a. nuo 34 iki 66 aminorūgščių iš SEQ ID Nr. 2;

b. nuo 71 iki 104 aminorūgščių iš SEQ ID Nr. 2;

c. nuo 34 iki 104 aminorūgščių iš SEQ ID Nr. 2;

d. nuo 30 iki 110 aminorūgščių iš SEQ ID Nr. 2;

e. SEQ ID Nr. 3;

f. SEQ ID Nr. 4;

g. polipeptido, užkoduoto polinukleotidu, kuris hibridizuojasi su SEQ ID Nr. 5, 6 arba 7 komplementu, labai griežtomis sąlygomis; ir

h. bet kurio iš (c), (d), (e) arba (f) muteino, turinčio bent 80% arba 85%, arba 90% arba 95% sekos identiškumą polipeptidui (c), (d), (e) arba (f);

kur polipeptidas susiriša su bent vienu iš Blys arba APRIL.

19. Katijonų mainų chromatografijos pagal bet kurį iš 1-18 punktų panaudojimas laisvų Fc fragmentų koncentracijos sumažinimui kompozicijoje, apimančioje Fc turintį baltymą, kur laisvo Fc koncentracija yra sumažinta iki mažiau kaip 5% nuo visos minėtos kompozicijos baltymų koncentracijos.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 5/02*** (2006.01)
(11) **3066111**
(13) T
(96) 14803064.6
(96) 2014-11-06
(97) 2016-09-14
(97) 2019-06-05
(86) PCT/EP2014/073957
(86) 2014-11-06
(87) WO 2015/067708
(87) 2015-05-14
(30) MI20131856, 2013-11-08, IT
(72) BIANCHI, Davide, IT
VALETTI, Marco, IT
BAZZA, Paola, IT
(73) Gnosis S.p.A., 20121 Milano, IT

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Kristalinės S-acetilglutationo formos, jų preparatai ir panaudojimas farmacinėse ir mitybinėse kompozicijose

Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.

(57) 1. Žymima A forma S-acetil-glutationo (SAG) kristalinė forma, c h a r a k t e r i z u o j a m a rentgeno spinduliuotės miltelių difrakcijos spektru, gautu naudojant vario α_1 ir α_2 spinduliuotę esant, atitinkamai, 1,54060 Å ir 1,54439 Å, turinti būdingas smailes, išreikštas 2-teta laipsniais [°] ties 5,2, 10,3, 15,4, 18,6, 19,7, 35,3, 36,3 ± 0,2.

2. Kristalinė SAG forma pagal 1 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad rentgeno spindulių miltelių difrakcijos spektras taip pat turi būdingas smailes, išreikštas 2-teta laipsniais [°], ties 20,4, 21,1, 25,1, 25,7, 27,0, 27,6, 27,9, 32,7 ± 0,2.

3. SAG kristalinė A forma pagal 1 ir 2 punktus, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad IR spektras yra gautas kalio bromido matricoje su būdingomis absorbcijos juostomis ties 3344, 1726, 1687 ir 1663 cm^{-1}, *inter alia*.

4. SAG kristalinė A forma pagal 1 - 3 punktus, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad DSC schema turi endoterminio skilimo smailę tarp 190 °C ir 210 °C, gautą kaitinant 10,00 °C/min greičiu.

5. SAG kristalinė A forma pagal 4 punktą, c h a r a k t e r i z u o j a m a tuo, kad DSC schema turi endoterminio skilimo smailę esant 208,2 °C.

6. SAG kristalinės A formos gavimo būdas pagal 1 - 5 punktus, apimantis šiuos žingsnius:

a) SAG tirpinimą vandenyje nuo 75 °C iki 80 °C temperatūroje;

b) tirpalo, gauto a) žingsnyje, greitą aušinimą iki žemesnės nei 55 °C temperatūros, pageidautina iki temperatūros nuo 45 °C iki 55 °C, po to toliau aušinant, kol įvyks pradinė kristalizacija;

c) b) žingsnyje gautos masės aušinimą iki 20 - 25 °C, maišant 60 - 120 aps./min greičiu; po to masė toliau maišoma 20 - 25 °C temperatūroje nuo 2 iki 12 valandų;

d) lėtą tirpiklio, parinkto iš grupės, susidedančios iš acetono, etanolio arba metanolio, pageidautina acetono, pridėjimą į suspensiją, gautą c) žingsnyje, ir po to gautos suspensijos aušinimą temperatūroje nuo 3 °C iki 7 °C;

e) kietos medžiagos, nusodintos d) žingsnyje, išgavimą, gaunant SAG kristalinę A formą.

7. Mitybinė arba farmacinė kompozicija, turinti SAG kristalinę A formą pagal 1 - 5 punktus.

8. SAG kristalinės formos A pagal 1 - 5 punktus panaudojimas maistinės arba farmacinės kompozicijos gamybai.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 14/16*** (2006.01)

(11) **3390430**

(13) T

(96) 16822410.3

(96) 2016-12-15

(97) 2018-10-24

(97) 2019-08-28

(86) PCT/EP2016/081159

(86) 2016-12-15

(87) WO 2017/102929

(87) 2017-06-22

(30) 15200138, 2015-12-15, EP

16194124, 2016-10-17, EP

(72) LANGEDIJK, Johannes, Petrus, Maria, NL

CALLENDRET, Benoit, Christophe, Stephan, NL

VAN MANEN, Danielle, NL

KRARUP, Anders, NL

STITZ, Jörn, NL

WEGMANN, Frank, NL

VELLINGA, Jort, NL

(73) Janssen Vaccines & Prevention B.V., 2333 CN Leiden, NL

(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Žmogaus imunodeficito antigenai, vektoriai, kompozicijos ir jų panaudojimo būdai

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Nukleino rūgštis, koduojanti sintetinį ŽIV apvalkalo baltymą, apimanti aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8 arba seką SEQ ID Nr. 8, turinčią vieną arba kelias mutacijas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš (i) I529P, (ii) K480E ir (iii) EK479-480RRRR, I529P, A471C ir T575C derinio.

2. Nukleino rūgštis pagal 1 punktą, kur sintetinis ŽIV apvalkalo baltymas papildomai apima signalinę seką, pavyzdžiui, signalinę seką, apimančią aminorūgščių seką, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš sekų nuo SEQ ID Nr. 9 iki SEQ ID Nr. 12.

3. Nukleino rūgštis pagal 1 arba 2 punktą, kur sintetinis ŽIV apvalkalo baltymas papildomai apima transmembraninį domeną, pavyzdžiui, transmembraninį domeną, apimantį seką SEQ ID Nr. 13, optimaliai kur sintetinio ŽIV apvalkalo baltymas papildomai apima seką SEQ ID Nr. 37, sulietą su sekos SEQ ID Nr. 8 C-galu ir transmembraninio domeno N-galu.

4. Nukleino rūgštis pagal 3 punktą, kur sintetinis ŽIV apvalkalo baltymas papildomai apima citoplazminio domeno fragmentą, optimaliai citoplazminio domeno fragmentą, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 14 arba jos 1-4 liekanas.

5. Nukleino rūgštis pagal bet kurį vieną iš ankstesnių 1-4 punktų, kur sintetinis ŽIV apvalkalo baltymas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 18.

6. Nukleino rūgštis pagal 1 arba 2 punktą, kur sintetinis ŽIV apvalkalo baltymas arba: (a) papildomai apima trimerizacijos domeną, pavyzdžiui, trimerizacijos domeną, turintį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 15 arba SEQ ID Nr. 16; arba (b) apima seką SEQ ID Nr. 8, turinčią EK479-480RRRR, I529P, A471C ir T575C mutacijų derinį.

7. Nukleino rūgštis pagal 6 punktą, kur sintetinis ŽIV apvalkalo baltymas apima aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 19 1-686 liekanas.

8. Vektorius, apimantis nukleino rūgštį pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur nukleino rūgštis yra funkcionaliai sujungta su promotoriaus seka.

9. Vektorius pagal 8 punktą, kuris yra virusinis vektorius, geriausiai adenoviruso vektorius.

10. Vektorius pagal 9 punktą, kur adenoviruso vektorius yra žmogaus adenoviruso serotipo 26 (Ad26) vektorius.

11. Išskirta ląstelė, apimanti vektorių pagal bet kurį vieną iš 8-10 punktų.

12. Kompozicija, apimanti vektoriaus pagal bet kurį vieną iš 8-10 punktų imunogeniškai veiksmingą kiekį ir nešiklį.

13. Vakcinų derinys, apimantis:

(i) pirmą kompoziciją, apimančią adenoviruso vektoriaus imunogeniškai veiksmingą kiekį, optimaliai adenoviruso 26 vektoriaus, koduojančio sintetinį ŽIV apvalkalo baltymą, kurio aminorūgščių seka yra SEQ ID Nr. 8, geriausiai yra seka SEQ ID Nr. 18;

(ii) antrą kompoziciją, apimančią antro adenoviruso vektoriaus imunogeniškai veiksmingą kiekį, optimaliai adenoviruso 26 vektoriaus, koduojančio ŽIV antigeno polipeptidą, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5; ir nebūtinai

(iii) bent vieną papildomą kompoziciją, apimančią imunogeniškai veiksmingą kiekį bent vieno, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš:

(iiia) vektoriaus, koduojančio bent vieną antigenininį polipeptidą, kurio aminorūgščių seka yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš sekų SEQ ID Nr. 1-4, 28 ir 29; ir

(iiib) polipeptido, apimančio išskirto ŽIV antigeno polipeptido, turinčio aminorūgščių sekos SEQ ID Nr. 7 30-708 liekanas arba sekos SEQ ID Nr. 36 30-724 liekanas, imunogeniškai veiksmingą kiekį,

kur pirma kompozicija, antra kompozicija ir papildoma kompozicija yra toje pačioje kompozicijoje arba vienoje arba keliose skirtingose kompozicijose.

14. Kompozicija pagal 12 punktą arba vakcinų derinys pagal 13 punktą, skirti naudoti paciento, kuriam tas reikalinga, imuninio atsako prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV) sukėlimui.

15. Sintetinis ŽIV apvalkalo baltymas, apimantis aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8 arba seką SEQ ID Nr. 8 su viena arba keliomis mutacijomis, pasirinktomis iš grupės, susidedančios iš:
(i) I529P, (ii) K480E ir (iii) EK479-480RRRR, I529P, A471C ir T575C derinio, optimaliai apimant (i) seką SEQ ID Nr. 8, turinčią mutacijų EK479-480RRRR, I529P, A471C ir T575C derinį; (ii) sekos SEQ ID Nr. 18 aminorūgščių liekanas 30-704; arba (iii) sekos SEQ ID Nr. 19 aminorūgščių liekanas 30-686.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 14/195*** (2006.01)
C12N 15/70 (2006.01)
C12N 15/74 (2006.01)
(11) **3145946**
(13) T
(96) 15725282.6
(96) 2015-05-20
(97) 2017-03-29
(97) 2019-08-14
(86) PCT/EP2015/061086
(86) 2015-05-20
(87) WO 2015/177197
(87) 2015-11-26
(30) 14169335, 2014-05-21, EP
(72) ARRIEUMERLOU, Cécile, FR
ITTIG, Simon, CH
(73) Universität Basel, 4003 Basel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Baltymo pernešimas, panaudojant bakterijas
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Vektorius, kuris 5’–3’ kryptimi apima:
promotorių;
pirmąją DNR seką, koduojančią bakterinės T3SS efektorinio baltymo pernašos signalą, funkciškai sujungtą su minėtu promotoriumi, kur bakterinės T3SS efektorinis baltymas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš SopE, SteA ir YopE;
antrąją DNR seką, koduojančią heterologinį baltymą, sulietą rėmelyje su minėtos pirmosios DNR sekos 3’-pabaiga, kur heterologinis baltymas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš baltymų, dalyvaujančių apoptozėje ar apoptozės reguliavime, ląstelės ciklo reguliatorių, ankirino pasikartojimus turinčių baltymų, reporterinių baltymų, mažų GTPazių, su GPCR susijusių baltymų, nanodalelių suliejimo konstruktų, bakterinės T3SS efektorių, bakterinės T4SS efektorių ir virusinių baltymų; ir, pasirinktinai,
trečiąją DNR seką, koduojančią proteazės skėlimo vietą, kur trečioji DNR seka yra išsidėsčiusi tarp minėtos pirmosios DNR sekos 3’ galo ir minėtos antrosios DNR sekos 5’ galo.

2. Rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas, kur minėtas gramneigiamas bakterijų kamienas yra transformuotas vektoriumi pagal 1 punktą, kur rekombinantinis gramneigiamas bakterijų kamienas yra *Yersinia* kamienas ir bakterinės T3SS efektorinio baltymo pernašos signalas, koduojamas pirmosios DNR sekos, apima YopE efektorinį baltymą arba jo N-galinį fragmentą, kur N-galinis fragmentas apima bent pirmąsias 20 YopE efektorinio baltymo aminorūgščių, arba kur rekombinantinis gramneigiamas bakterijų kamienas yra *Salmonella* kamienas ir bakterinės T3SS efektorinio baltymo pernašos signalas, koduojamas pirmosios DNR sekos, apima SopE arba SteA efektorinį baltymą arba jo N-galinį fragmentą, kur N-galinis fragmentas apima bent pirmąsias 20 SopE arba SteA efektorinio baltymo aminorūgščių.

3. Rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas pagal 2 punktą, kur minėtas rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas negamina bent vieno T3SS efektorinio baltymo.

4. Rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas pagal bet kurį iš 2–3 punktų, kur rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas yra *Yersinia* kamienas, ir kur minėtas *Yersinia* kamienas yra laukinio tipo kamienas arba kuris

negamina bent vieno T3SS efektorinio baltymo, ir kur bakterinės T3SS efektorinio baltymo pernašos signalas apima *Y. Enterocolitica* YopE efektorinio baltymo 138-ias N-galines aminorūgštis arba, kur rekombinantinis gramneigiamas bakterijų kamienas yra *Salmonella* kamienas ir kur minėtas *Salmonella* kamienas yra laukinio tipo kamienas arba kuris negamina bent vieno T3SS efektorinio baltymo, o bakterinės T3SS efektorinio baltymo pernašos signalas apima *S. Enterica* SteA efektorinį baltymą arba *S. Enterica* SopE efektorinio baltymo 81-ą arba 105-ias N-galines aminorūgštis.

5. Rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas pagal bet kurį iš 2-4 punktų, kur gramneigiamų bakterijų kamienas negeba pagaminti aminorūgšties, būtinos augimui.

6. Rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas pagal bet kurį iš 2-5 punktų, kur gramneigiamų bakterijų kamienas negeba pagaminti adhezijos baltymų, besirišančių prie eukariotinių ląstelių paviršiaus arba ekstraląstelinio matrikso.

7. Rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas arba vektorius pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur heterologinis baltymas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš baltymų, dalyvaujančių apoptozėje arba apoptozės reguliavime, ląstelės ciklo reguliatorių ir ankirino pasikartojimus turinčių baltymų.

8. Rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas arba vektorius pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur baltymai, dalyvaujantys apoptozėje arba apoptozės reguliavime, yra parinkti iš grupės, susidedančios iš vien tik BH3 domeną turinčių baltymų, kaspazių ir mirties receptoriaus apoptozės kontrolės tarpląstelinių signalinių baltymų.

9. Heterologinio baltymo pernašos į eukariotinę ląstelę būdas, apimantis šiuos etapus:

i) gramneigiamų bakterijų kamieno pagal bet kurį iš 2-6 punktų kultivavimą; ir

ii) eukariotinės ląstelės sąveikavimą su i) punkte nurodytu gramneigiamų bakterijų kamienu, kur sulietas baltymas, apimantis bakterinės T3SS efektorinio baltymo pernašos signalą ir heterologinį baltymą, yra išreiškiamas gramneigiamo bakterijų kamieno ir yra pernešamas į eukariotinę ląstelę.

10. Heterologinio baltymo išskyrimo būdas, apimantis:

gramneigiamų bakterijų kamieno pagal bet kurį iš 2-6 punktų kultivavimą tokiu būdu, kad sulietas baltymas, apimantis bakterinės T3SS efektorinio baltymo pernašos signalą ir heterologinį baltymą, būtų išreiškiamas ir išskiriamas į kultūros supernatantą.

11. Rekombinantinis gramneigiamų bakterijų kamienas pagal bet kurį iš 2-6 punktų, skirtas naudoti heterologinio baltymo pristatymo subjektui vaisto arba vakcinos forma.

12. Rekombinantinio gramneigiamų bakterijų kamieno pagal bet kurį iš 2-6 punktų panaudojimas ląstelės kelių ar įvykių, sukeliamų perkelto(-ų) heterologinio(-ių) baltymo(-ų), didelio našumo inhibitorių patikrai.

13. Gramneigiamų bakterijų kamienų, pagal bet kurį iš 2-6 punktų, biblioteka, kur heterologinis baltymas, koduojamas gramneigiamų bakterijų kamienų raiškos vektoriaus antrąja DNR seka, yra žmogaus arba pelės baltymas, ir kur kiekvienas žmogus arba pelės baltymas, išreiškiamas gramneigiamų bakterijų kamienų, skiriasi aminorūgščių seka.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 14/705*** (2006.01)
(11) **2867251**
(13) T
(96) 13734632.6
(96) 2013-06-27
(97) 2015-05-06
(97) 2019-08-21
(86) PCT/US2013/048105
(86) 2013-06-27
(87) WO 2014/004780
(87) 2014-01-03
(30) 201261666296 P, 2012-06-29, US
201361839393 P, 2013-06-26, US

(72) QIAN, Yueming, US
KHATTAK, Sarwat F., US
LI, Zhengjian, US
(73) Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543, US
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Glikoproteinų agregacijos sumažinimo būdai
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Glikoproteinų agregacijos mažinimo būdas, apimantis vienos arba daugiau O-glikozilinimo vietos pašalinimą, kur glikoproteinas apima lanksto sritį, kurioje yra Fc domenas, ir kur O-glikozilinimo vietos, kurios turi būti pašalintos, yra minėtoje lanksto srityje.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur O-glikozilinimo vietos yra eliminuotos, pakeičiant ir (arba) pašalinant aminorūgštį.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur lanksto sritis yra mutavusio Fc domeno lanksto sritis, parodyta SEQ ID Nr. 4, ir kur būdas apima pakeitimą ir (arba) pašalinimą mažiausiai vienos O-glikozilinimo vietos, parinktos iš S129, S130, S136, S139, T133 ir T135.

4. Būdas pagal 3 punktą, kur būdas apima pakeitimą ir (arba) pašalinimą mažiausiai vienos O-glikozilinimo vietos, parinktos iš S129 ir S139.

5. Būdas pagal 3 punktą, kur būdas apima pakeitimą ir (arba) pašalinimą abiejų S129 ir S139 O-glikozilinimo vietų.

6. Būdas pagal 1 punktą, kur glikoproteinas apima CTLA4Ig sulietą baltymą, kaip parodyta 6 paveiksle, ir būdas apima pakeitimą ir (arba) pašalinimą mažiausiai vienos O-glikozilinimo vietos, parinktos iš S129 ir S139.

7. Būdas pagal 1 punktą, kur glikoproteinas apima CTLA4Ig sulietą baltymą, kaip parodyta 6 paveiksle, ir būdas apima pakeitimą ir (arba) pašalinimą abiejų S129 ir S139 O-glikozilinimo vietų.

8. Būdas pagal 1 punktą, kur glikoproteinas apima CTLA4Ig sulietą baltymą, kaip parodyta 6 paveiksle, ir būdas apima vieną arba daugiau iš šių
a. serino iškrita 129 pozicijoje, arba
b. serino pakeitimas 129 pozicijoje glutamo rūgštimi, arba
c. serinas, esantis 129 pozicijoje, yra pakeistas alaninu, arba
d. serino iškrita 139 pozicijoje, arba
e. serino pakeitimas 139 pozicijoje glutamo rūgštimi, arba
f. serino pakeitimas 139 pozicijoje alaninu, arba
g. serino iškrita 129 ir 139 pozicijose, arba
h. serino pakeitimas 129 pozicijoje glutamo rūgštimi, ir serino pakeitimas 139 pozicijoje alaninu, arba
i. serino iškrita 129, 130 ir 139 pozicijose, arba
j. serino iškrita 129, 130, ir 139 pozicijose, ir serino pakeitimas 136 pozicijoje alaninu, arba
k. serino iškrita 129, 130, ir 139 pozicijose, ir treonino pakeitimas 133 pozicijoje ir serino pakeitimas 136 pozicijoje alaninu, arba
l. serino pakeitimas 130, 136 ir 139 pozicijose, ir treonino pakeitimas 133 ir 135 pozicijose alaninu, arba
m. serino pakeitimas 129, 136 ir 139 pozicijose, ir treonino pakeitimas 133 ir 135 pozicijose alaninu, arba
n. serino iškrita 129, 130 ir 139 pozicijose, treonino pakeitimas 133 ir 135 pozicijose, ir serino pakeitimas 136 pozicijoje alaninu.

9. Lanksto sritis, kaip parodyta SEQ ID Nr. 4, apimanti pakeitimą ir (arba) pašalinimą mažiausiai vienos O-glikozilinimo vietos, parinktos iš S129, S130, S136, S139, T133, T135.

10. CTLA4Ig sulietas baltymas, kaip parodyta 6 paveiksle, kur mažiausiai viena O-glikozilinimo vieta, parinkta iš S129 ir S139, yra pakeista ir (arba) pašalinta.

11. CTLA4Ig sulietas baltymas pagal 10 punktą, kur abi S129 ir S139 O-glikozilinimo vietos yra pakeistos ir (arba) pašalintos.

12. CTLA4Ig sulietas baltymas, kaip parodyta 6 paveiksle, kur

a. serinas 129 pozicijoje yra pašalintas,

b. serinas 129 pozicijoje yra pakeistas glutamo rūgštimi,

c. serinas 129 pozicijoje yra pakeistas alaninu,

d. serinas 139 pozicijoje yra pašalintas,

e. serinas 139 pozicijoje yra pakeistas glutamo rūgštimi,

f. serinas 139 pozicijoje yra pakeistas alaninu

g. serinas 129 ir 139 pozicijose yra pašalintas,

h. serinas 129 pozicijoje yra pakeistas glutamo rūgštimi, ir serinas 139 pozicijoje yra pakeistas alaninu,

i. serinas 129, 130 ir 139 pozicijose yra pašalintas,

j. serinas 129, 130, ir 139 pozicijose yra pašalintas, ir serinas 136 pozicijoje yra pakeistas alaninu,

k. serinas 129, 130, ir 139 pozicijose yra pašalintas, ir treoninas 133 pozicijoje ir serinas 136 pozicijoje yra pakeisti alaninu,

l. serinas 130, 136 ir 139 pozicijose ir treoninas 133 ir 135 pozicijoje yra pakeisti alaninu,

m. serinas 129, 136 ir 139 pozicijose ir treoninas 133 ir 135 pozicijoje yra pakeisti alaninu, arba

n. serinas 129, 130 ir 139 pozicijose yra pašalintas, treoninas 133 ir 135 pozicijose ir serinas 136 pozicijoje yra pakeisti alaninu.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/00*** (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)

(11) **3083676**

(13) T

(96) 14821859.7

(96) 2014-12-18

(97) 2016-10-26

(97) 2019-08-28

(86) PCT/IB2014/067073

(86) 2014-12-18

(87) WO 2015/092735

(87) 2015-06-25

(30) 201361919313 P, 2013-12-20, US

(72) JOSTOCK, Thomas, CH
LAUX, Holger, CH
RITTER, Anett, CH

(73) Novartis AG, 4056 Basel, CH

(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Naujos eukariotinės ląstelės, ir dominančio polipeptido rekombinantinės raiškos būdai

Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

(57) 1. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė, skirta dominančio produkto rekombinantinės technologijos gamybai, kur C12orf35 geno raiškos produkto poveikis yra susilpnintas minėtoje ląstelėje, nes C12orf35 geno funkcinė raiška yra sumažinta arba eliminuota geno išmušimu, geno mutacija, geno pašalinimu, geno slopinimu arba bet kurio iš jų deriniu,

kur geno mutacija yra parinkta iš vienos arba daugiau skaitymo rėmelio poslinkio mutacijų koduojančioje sekoje ir (arba) vieno arba daugiau įvestų stop kodonų koduojančioje sekoje,

kur geno susilpninimas yra pasiekiamas antiprasminėmis molekulėmis arba molekulėmis, kurios sąlygoja ląstelėje esančios RNR interferenciją,

kur C12orf35 genas yra genas, koduojantis baltymą, kuris yra mažiausiai 70% identiškas vienai arba daugiau aminorūgščių sekų, pavaizduotų SEQ ID Nr. 1-7, arba baltymą, koduotą SEQ ID Nr. 8, ir kur ląstelė apima mažiausiai vieną heterologinį polinukleotidą, koduojantį dominantį produktą, esantį ekspresijos kasetėje, kur dominantis produktas yra polipeptidas, parinktas iš terapinio polipeptido ir diagnostinio polipeptido.

2. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal 1 punktą, kur eukariotinė ląstelė turi vieną arba daugiau iš šių savybių:

a) C12orf35 genas, kaip geno mutaciją apima vieną arba daugiau mutacijų C12orf35 gene, kuris pateikia nefunkcinį arba mažiau funkcinį raiškos produktą;

b) mažiausiai viena arba visos geno C12orf35 kopijos yra pašalintos arba funkciškai inaktyvuotos eukariotinės ląstelės genome;

c) chromosomos dalis yra pašalinta, kur pašalinta dalis apima C12orf35 geną.

3. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal 1 arba 2 punktą, kur eukariotinė ląstelė yra žinduolio ląstelė, geriau CHO ląstelė.

4. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-3 punktų, kur eukariotinės ląstelė yra pateikta kaip ląstelė klonas arba ląstelių linija.

5. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal 2c) punktą, kur:

a) eukariotinė ląstelė yra žiurkėno ląstelė ir mažiausiai dalis 8 chromosomos telomerinės srities yra pašalinta, kur minėta pašalinta sritis apima C12orf35 geną; arba

b) eukariotinė ląstelė yra palės ląstelė ir mažiausiai dalis 6 chromosomos telomerinės srities yra pašalinta, kur minėta pašalinta sritis apima C12orf35 geną.

6. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal 5 punktą, kur išskirta eukariotinė ląstelė pagal a) arba b) turi vieną arba daugiau iš šių savybių:

i. pašalinta telomerinė sritis apima C12orf35 geną ir apima vieną arba daugiau genų, parinktų iš grupės, susidedančios iš Bicd1, Amn1, metiltransferazės tipo baltymo 20, Dennd5b, FAM60A, Caprin2, Ipo8 ir RPS4Y2;

ii. pašalinimas yra sukuriamas chromosomos trūkiu ir trūkio taškas yra Ipo8 geno centromerinėje srityje;

iii. pašalinimas yra sukuriamas chromosomos trūkiu ir trūkio taškas yra Ipo8 geno centromerinėje srityje Tmtc1 gene;

iv. mažiausiai dalis telomerinės srities yra abejose atitinkamos chromosomų poros chromosomose, kur pašalintos dalys apima C12orf35 geną.

7. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-6 punktų, kur C12orf35 geno promotoriaus funkcija yra sutrikdoma, pasirinktinai įvedant promotoriaus pašalinimą arba įvedant konstruktą tarp promotoriaus ir transkripcijos pradžios.

8. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-7 punktų, kur C12orf35 genas yra genas, koduojantis baltymą, kuris yra mažiausiai 80%, mažiausiai 85%, mažiausiai 90%, mažiausiai 95%, mažiausiai 96%, mažiausiai 97%, mažiausiai 98% arba mažiausiai 99% identiškas vienai arba daugiau iš aminorūgščių sekų, pavaizduotų SEQ ID Nr. 1-7 arba baltymą, koduotą SEQ ID Nr. 8.

9. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-8 punktų, kur FAM60A baltymo poveikis minėtoje ląstelėje yra papildomai sumažintas, kur FAM60A baltymas yra mažiausiai 80%, mažiausiai 85%, mažiausiai 90%, mažiausiai 95%, mažiausiai 96%, mažiausiai 97%, mažiausiai 98% arba mažiausiai 99% identiškas vienai arba daugiau iš aminorūgščių sekų, pavaizduotų SEQ ID Nr. 11-18.

10. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-9 punktų, kur:

a) C12orf35 geno funkcinė raiška yra sumažinta arba eliminuota minėtoje ląstelėje ir kur sumažinimas arba eliminacija duoda tūrinį padidėjimą dominančio rekombinantinio produkto gamyboje, palyginus su atitinkama ląstele, kur C12orf35 geno funkcinė raiška nėra sumažinta arba eliminuota; ir (arba)

b) eukariotinės ląstelės genomas yra pakeistas, siekiant sumažinti C12orf35 geno ekspresijos produkto poveikį minėtoje ląstelėje.

11. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-10 punktų, kur heterologinis polinukleotidas, koduojantis dominantį produktą, yra ekspresijos kasetėje, kuri yra integruota į eukariotinės ląstelės genomą.

12. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-11 punktų, pasižyminti viena arba daugiau iš šių charakteristikų:

a) eukariotinė ląstelė savo genome apima mažiausiai vieną integruotą heterologinį polinukleotidą, koduojantį dominantį produktą, ir mažiausiai vieną heterologinį polinukleotidą, koduojantį pasirenkamą žymenį arba reporterį polipeptidą ir kur minėti heterologiniai polinukleotidai yra tame pačiame arba skirtinguose ekspresijos vektoriuose; ir (arba)

b) eukariotinės ląstelės apima heterologinį polinukleotidą, koduojantį foliato receptorių, kaip pasirenkamą žymenį, ir (arba) apima heterologinį polinukleotidą, koduojantį dihidrofoliato reduktazę (DHFR), kaip pasirenkamą žymenį.

13. Išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-12 punktų, kur eukariotinė ląstelė išskiria dominantį polipeptidą ląstelių kultūros terpėje;

14. Šeimininkės ląstelės, kuri rekombinantiškai ekspresuoja dominantį produktą, kur dominantis produktas yra polipeptidas, atrinkimo būdas, apimantis:
(a) eukariotinių ląstelių pagal vieną arba daugiau iš 1-13 punktų pateikimą kaip šeimininkių ląstelių; ir
(b) vienos arba daugiau šeimininkių ląstelių atrinkimą, ekspresuojant dominantį produktą;

15. Būdas pagal 14 punktą, kur (a) pakopoje pateiktos minėtos šeimininkės ląstelės papildomai apima mažiausiai vieną heterologinį polinukleotidą, koduojantį pasirenkamą žymenį, ir (b) pakopa apima minėtų daugybės šeimininkių ląstelių auginimą sąlygomis, selektyviomis pasirenkamam žymeniui.

16. Būdas pagal 14 arba 15 punktą, kur heterologiniai polinukleotidai yra įvedami į eukariotines ląsteles, transfekuojant vieną arba daugiau ekspresijos vektorių.

17. Būdas pagal vieną arba daugiau iš 14-16 punktų, kur atrinktos šeimininkės ląstelės rekombinantiškai ekspresuoja imunoglobulino molekulę.

18. Dominančio produkto rekombinantinis gavimo būdas, apimantis eukariotinės šeimininkės ląstelės panaudojimą kaip šeimininkės ląstelės, skirtos dominančio produkto rekombinantinei ekspresijai, ir apimantis:
(a) šeimininkės ląstelės auginimą sąlygomis, suteikiančiomis galimybę dominančio produkto raiškai;
(b) dominančio polipeptido išskyrimą iš ląstelių kultūros terpės ir (arba) iš minėtos šeimininkės ląstelės; ir
(c) pasirinktinai išskirto dominančio produkto apdorojimą;
kur eukariotinė šeimininkė ląstelė yra išskirta eukariotinė šeimininkė ląstelė, skirta dominančio produkto rekombinantinei ekspresijai, kur C12orf35 geno ekspresijos produkto poveikis yra sumažintas minėtoje ląstelėje, nes C12orf35 geno funkcinė raiška yra sumažinta arba eliminuota geno išmušimu, geno mutacija, geno pašalinimu, geno slopinimu arba bet kurio iš jų deriniu,
kur geno mutacija yra parinkta iš vienos arba daugiau skaitymo rėmelio poslinkio mutacijų koduojančioje sekoje ir (arba) vieno arba daugiau įvestų stop kodonų koduojančioje sekoje,
kur geno susilpninimas yra pasiekiamas antiprasminėmis molekulėmis arba molekulėmis, kurios sąlygoja ląstelėje esančios RNR interferenciją,
kur C12orf35 genas yra genas, koduojantis baltymą, kuris yra mažiausiai 70% identiškas vienai arba daugiau aminorūgščių sekų, pavaizduotų SEQ ID Nr. 1-7, arba baltymą, koduotą SEQ ID Nr. 8, ir kur ląstelė apima mažiausiai vieną heterologinį polinukleotidą, koduojantį dominantį produktą, esantį ekspresijos kasetėje, kur dominantis produktas yra polipeptidas.

19. Būdas pagal 18 punktą, kur eukariotinė šeimininkė ląstelė yra eukariotinė šeimininkė ląstelė pagal vieną arba daugiau iš 1-13 punktų.

20. Eukariotinės ląstelės pagal vieną arba daugiau iš 1-13 punktų gavimo būdas, apimantis C12orf35 geno ekspresijos produkto poveikio sumažinimą minėtoje ląstelėje, sumažinant arba eliminuojant C12orf35 geno funkcinę raišką geno išmušimu, geno mutacija, geno pašalinimu, geno slopinimu arba bet kurio iš jų deriniu, kur C12orf35 genas yra genas, koduojantis baltymą, kuris yra mažiausiai 70% identiškas vienai arba daugiau iš aminorūgščių sekų, pavaizduotų SEQ ID Nr. 1-7, arba baltymą, koduotą SEQ ID Nr. 8.

21. Būdas, apimantis eukariotinių ląstelių, rekombinantiškai ekspresuojančių dominantį polipeptidą, analizavimą jų tinkamumui kaip šeimininkių ląstelių dominančio produkto rekombinantinei raiškai, tiesiogiai arba netiesiogiai analizuojant ar C12orf35 endogeninio geno ekspresijos produkto poveikis yra sumažintas minėtose ląstelėse, kur C12orf35 genas yra genas, koduojantis baltymą, kuris yra mažiausiai 70% identiškas vienai arba daugiau aminorūgščių sekų, pavaizduotų SEQ ID Nr. 1-7, arba baltymą, koduotą SEQ ID Nr. 8,
kur būdas papildomai apima mažiausiai vienos ląstelės atrinkimą, kur C12orf35 funkcinė ekspresija yra sumažinta, nes C12orf35 geno funkcinė raiška yra sumažinta arba eliminuota geno išmušimu, geno mutacija, geno pašalinimu, geno slopinimu arba bet kurio iš jų deriniu, dominančio produkto rekombinantinei raiškai.

22. Būdas pagal 21 punktą, apimantis vieną arba daugiau iš šių charakteristikų:
a) prieš analizę eukariotinės ląstelės yra apdorojamos agentu, kuris sukelia chromosomos trūkį ir kur analizė apima analizavimą, ar apdorojimas minėtu agentu baigiasi chromosomos dalies, kuri apima C12orf35 geną, pašalinimu;

b) prieš analizę eukariotinės ląstelės yra transfekuotos su heterologiniu polinukleotidu, koduojančiu dominantį produktą, ir heterologiniu polinukleotidu, koduojančiu pasirenkamą žymenį, ir kur prieš analizę mažiausiai viena atrinkimo pakopa yra vykdoma sėkmingam transfekuotų šeimininkių ląstelių identifikavimui;

c) būdas papildomai apima tiesioginį arba netiesioginį analizavimą ar FAM60A poveikis yra sumažintas minėtose ląstelėse, kur FAM60A baltymas yra mažiausiai 80%, mažiausiai 85%, mažiausiai 90%, mažiausiai 95%, mažiausiai 96%, mažiausiai 97%, mažiausiai 98% arba mažiausiai 99% identiškas vienai arba daugiau iš aminorūgščių sekų, pavaizduotų SEQ ID Nr. 11-18;

d) daugybė ląstelių klonų yra analizuojami, suskirstant tarp stabilių ir nestabilių ir (arba) tarp didelės ir mažos gamybos ląstelių klonų ir kur vienas arba daugiau ląstelių klonų yra parinkti kaip produkcijos klonas, kur C12orf35 geno ekspresija ir pasirinktinai FAM60A yra sumažintas arba eliminuotas, kur FAM60A baltymas yra mažiausiai 80%, mažiausiai 85%, mažiausiai 90%, mažiausiai 95%, mažiausiai 96%, mažiausiai 97%, mažiausiai 98% arba mažiausiai 99% identiškas vienai arba daugiau iš aminorūgščių sekų, pavaizduotų SEQ ID Nr. 11-18.

23. Būdas pagal 21 arba 22 punktą, kur eukariotinės ląstelės yra žiurkėno ląstelės ir būdas apima analizavimą, ar vieno arba daugiau genų, esančių chromosomos 8 telomerinėje srityje ir parinktų iš grupės, susidedančios iš Tmtc1 geno, ir genų, esančių Tmtc1 geno telomerinėje srityje, ekspresija yra eliminuota arba sumažinta, tokiu būdu analizuojant ar C12orf35 geno ekspresija yra sumažinta arba eliminuota minėtose ląstelėse.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/18*** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
(11) **2970449**
(13) T
(96) 14718334.7
(96) 2014-03-17
(97) 2016-01-20
(97) 2019-09-25
(86) PCT/EP2014/055223
(86) 2014-03-17
(87) WO 2014/140358
(87) 2014-09-18
(30) 201361792073 P, 2013-03-15, US
(72) KUFER, Peter, DE
LUTTERBUESE, Ralf, DE
HOFFMANN, Patrick, DE
NAHRWOLD, Elisabeth, DE
(73) Amgen Research (Munich) GmbH, 81477 München, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Viengrandės surišančios molekulės, apimančios N galo ABP
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Viengrandis bispecifinis antikūnas, apimantis bent tris surišančius domenus, kur:

(a) pirmas surišantis domenas jungiasi prie žmogaus ir ne žmogaus primato serumo albumino, apimdamas sekas SEQ ID Nr. 2, 4 arba 6, ir yra išdėstytas prie antro surišančio domeno N galo;

(b) antras surišantis domenas jungiasi prie žmogaus ir ne žmogaus primato ląstelės paviršiaus molekulės, kur paviršiaus molekulė yra naviko antigenas; ir

(c) trečias surišantis domenas jungiasi prie žmogaus ir ne žmogaus primato ląstelės T ląstelės CD3 receptoriaus komplekso,

kur šie trys domenai yra išdėstyti nuosekliai polipeptido grandinėje tokia tvarka nuo N galo link C galo:

- pirmas surišantis domenas;
- antras surišantis domenas; ir
- trečias surišantis domenas.

2. Bispecifinis antikūnas pagal 1 punktą, kur bent vienas iš surišančių domenų yra scFv arba vieno domeno antikūnas.

3. Bispecifinis antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, kur bispecifinis antikūnas apima vieną arba kelis papildomus heterologinius polipeptidus.

4. Bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur:
(a) antras surišantis domenas apima iš antikūno kilusią VL ir VH grandinę; ir (arba)
(b) trečias surišantis domenas apima iš antikūno kilusią VL ir VH grandinę.

5. Bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur trečias surišantis domenas, kuris jungiasi prie T ląstelės CD3 receptoriaus komplekso, jungiasi prie žmogaus ir *Callithrix jacchus, Saguinus oedipus arba Saimiri sciureus* CD3ε grandinės epitopo, kur epitopas yra dalis aminorūgščių sekos, apimančios grupę, susidedančią iš Gln-Asp-Gly-Asn-Glu-Glu-Met-Gly-Gly-Ile-Thr-Gln-Thr-Pro-Tyr-Lys-Val-Ser-Ile-Ser-Gly-Thr-Thr-Val-Ile-Leu-Thr, Gln-Asp-Gly-Asn-Glu-Glu-Met-Gly-Asp-Thr-Thr-Gln-Asn-Pro-Tyr-Lys-Val-Ser-Ile-Ser-Gly-Thr-Thr-Val-Thr-Leu-Thr, Gln-Asp-Gly-Asn-Glu-Glu-Met-Gly-Asp-Thr-Thr-Gln-Asn-Pro-Tyr-Lys-Val-Ser-Ile-Ser-Gly-Thr-Thr-Val-Thr-Leu-Thr ir Gln-Asp-Gly-Asn-Glu-Glu-Ile-Gly-Asp-Thr-Thr-Gln-Asn-Pro-Tyr-Lys-Val-Ser-Ile-Ser-Gly-Thr-Thr-Val-Thr-Leu-Thr, ir apima bent aminorūgščių seką Gln-Asp-Gly-Asn-Glu (SEQ ID Nr. 37).

6. Bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, pasižymintis aminorūgščių seka, kaip nurodyta SEQ ID Nr. 8, 12, 16, 20, 24, 26, 30 arba 34.

7. Nukleorūgšties molekulė, turinti seką, koduojančią bispecifinį antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų.

8. Vektorius, apimantis nukleorūgščių seką pagal 7 punktą.

9. Ląstelė šeimininkė, transformuota arba transfekuota nukleorūgščių seka pagal 7 punktą arba vektoriumi pagal 8 punktą.

10. Bispecifinio antikūno pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų gavimo būdas, kur minėtame būde ląstelę šeimininkę pagal 9 punktą kultivuoja sąlygomis, leidžiančiomis ekspresuoti bispecifinį antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų, ir gautą bispecifinį antikūną išskiria iš kultūros.

11. Farmacinė kompozicija, apimanti bispecifinį antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų arba gautą būdu pagal 6 punktą.

12. Bispecifinis antikūnas pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų arba gautas būdu pagal 10 punktą, skirtas naudoti ligos, pasirinktos iš grupės, susidedančios iš proliferacinės ligos, uždegiminės ligos, infekcinės ligos ir autoimuninės ligos, profilaktikai, gydymui arba palengvinimui.

13. Rinkinys, apimantis bispecifinį antikūną pagal bet kurį vieną iš 1-6 punktų arba gautą būdu pagal 10 punktą, nukleorūgšties molekulę pagal 7 punktą, vektorių pagal 8 punktą arba ląstelę šeimininkę pagal 9 punktą.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/26*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
(11) **2780370**
(13) T
(96) 12784632.7
(96) 2012-11-16
(97) 2014-09-24
(97) 2019-09-25
(86) PCT/EP2012/072932
(86) 2012-11-16
(87) WO 2013/072513
(87) 2013-05-23

(30) 11189449, 2011-11-16, EP
12160016, 2012-03-16, EP

(72) BERGMANN, Andreas, DE

(73) AdrenoMed AG, 16761 Hennigsdorf, DE

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Anti-adrenomedulino (ADM) antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, arba anti-ADM ne Ig karkasas, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje kraujotakai stabilizuoti

Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.

(57) 1. Anti-adrenomedulino (ADM) antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino

a) skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje minėto paciento sisteminei kraujotakai stabilizuoti, kur minėtam pacientui reikia stabilizuoti sisteminę kraujotaką, ir jo širdies plakimo dažnis yra > 100 kartų per minutę ir (arba) < 65 mm Hg vidutinis arterinis kraujospūdis, ir kur sisteminės kraujotakos stabilizavimas reiškia vidutinio arterinio kraujospūdžio padidinimą daugiau negu 65 mmHg arba

b) skirtas panaudoti siekiant išvengti širdies plakimo dažnio padidėjimo iki > 100 kartų per minutę ir (arba) vidutinio arterinio kraujospūdžio sumažėjimo iki < 65 mmHg pas pacientus su ūmia liga arba ūmia būkle,

ir kur minėtas antikūnas arba antikūno fragmentas, arba ne Ig karkasas rišasi prie mažiausiai 4 aminorūgščių ilgio srities, esančios suaugusio žmogaus ADM sekoje nuo 1 iki 21 aminorūgšties: YRQSMNNFQGLRSFGCRFGTC (SEQ ID Nr. 23).

2. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal 1 punktą, kur minėtas antikūnas arba fragmentas, arba karkasas sumažina vazopresoriaus poreikį, pvz., minėto paciento katecholamino poreikį.

3. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas antikūnas arba antikūno fragmentas, arba ne Ig karkasas yra ne neutralizuojantis anti-ADM antikūnas arba ne neutralizuojantis anti-adrenomedullino antikūno fragmentas, arba ne neutralizuojantis anti-ADM ne Ig karkasas.

4. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 3 punktų, kur minėtas antikūnas arba antikūno fragmentas, arba ne Ig karkasas yra monospecifinis.

5. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 4 punktų, kur minėtam antikūnui arba fragmentui, arba karkasui būdingas prisirišimo prie ADM gimiringumas, lygus mažiausiai 10^{-7} M, kur minėtas prisirišimo gimiringumas yra nustatytas pagal 1 pavyzdį.

6. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 5 punktų, kur minėtas antikūnas arba fragmentas, arba karkasas yra ne ADM surišantis baltymas 1, komplemento faktorius H.

7. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 6 punktų, kur minėtas antikūnas arba fragmentas, arba karkasas atpažįsta ir rišasi prie epitopo, kuriame yra suaugusio žmogaus ADM N galinė aminorūgštis 1, ir kur minėtas antikūnas arba fragmentas, arba karkasas nepririštų nei prie prailginto N gale, nei prie N gale modifikuoto adrenomedulino, nei prie adrenomedulino su suskaldytu N galu.

8. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 7 punktų, kur minėtas antikūnas arba fragmentas, arba karkasas yra ADM stabilizuojantis antikūnas arba fragmentas, arba karkasas, kuris prailgina adrenomedulino gyvavimo pusperiodį, t1/2 pusinio sulaikymo trukmę serume, kraujyje, plazmoje, mažiausiai 10 %, arba mažiausiai 50 %, arba > 50 %, arba > 100 %.

9. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 8 punktų, kur minėtas antikūnas arba fragmentas, arba karkasas, blokuoja cirkuliuojančio ADM biologinį aktyvumą ne daugiau kaip 80 %, geriau ne daugiau kaip 50 %, kai ADM biologinis aktyvumas nustatomas žmogaus rekombinantinio adrenomedulino receptoriaus cAMP funkciniame tyrime pagal 2 pavyzdį.

10. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 9 punktų, kur minėtas antikūnas arba fragmentas, arba karkasas yra moduliuojantis anti-ADM antikūnas arba moduliuojantis anti-adrenomedulino antikūno fragmentas, arba moduliuojantis anti-ADM ne Ig karkasas, kuris prailgina adrenomedulino gyvavimo pusperiodį, t1/2 pusinio sulaikymo trukmę serume, kraujyje, plazmoje, mažiausiai 10 %, arba mažiausiai 50 %, arba > 50 %, arba > 100 %, ir kuris blokuoja ADM biologinį aktyvumą ne daugiau kaip 80 %, geriau ne daugiau kaip 50 %, kur ADM biologinis aktyvumas yra nustatytas žmogaus rekombinantinio adrenomedulino receptoriaus cAMP funkciniame tyrime pagal 2 pavyzdį.

11. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 10 punktų, kur minėtas antikūnas arba fragmentas yra žmogaus monokloninis antikūnas arba fragmentas, kuris rišasi prie ADM, kur sunkioji grandinė apima sekas

SEQ ID Nr. 1
GYTFSRYW

SEQ ID Nr. 2
ILPGSGST

SEQ ID Nr. 3
TEGYEYDGFDY

ir kur lengvoji grandinė apima sekas

SEQ ID Nr. 4
QSIVYSNGNTY

SEQ ID Nr. 5
RVS

SEQ ID Nr. 6
FQGSHIPYT.

12. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal 11 punktą, kur minėtas antikūnas arba fragmentas apima seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš:

SEQ ID Nr. 7 (AM-VH-C)
QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSRYWIEWVKQRPGHGLEWIGEIL
PGSGSTNYNEKFKGKATITADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTEGYEYDGF
DYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKHHHHHH

SEQ ID Nr. 8 (AM-VH1)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRYWISWVRQAPGQGLEWMGRI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTEGYEYDG
FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKHHHHHH

SEQ ID Nr. 9 (AM-VH2-E40)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRYWIEWVRQAPGQGLEWMGRI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTEGYEYDG
FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKHHHHHH

SEQ ID Nr. 10 (AM-VH3-T26-E55)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKATGYTFSRYWISWVRQAPGQGLEWMGEI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTEGYEYDG
FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKHHHHHH

SEQ ID Nr. 11 (AM-VH4-T26-E40-E55)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKATGYTFSRYWIEWVRQAPGQGLEWMGEI
LPGSGSTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTEGYEYDG
FDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKRVEPKHHHHHH

SEQ ID Nr. 12 (AM-VL-C)
DVLLSQTPLSLPVSLGDQATISCRSSQSIVYSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIY
RVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHIPYTFGGGTK
LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

SEQ ID Nr. 13 (AM-VL1)
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVYSNGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIY
RVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHIPYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

SEQ ID Nr. 14 (AM-VL2-E40)
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVYSNGNTYLEWFQQRPGQSPRRLIY
RVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHIPYTFGQGT
KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC.

13. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 12 punktų, kur minėtas pacientas serga liga, kuri yra parinkta iš grupės, apimančios SUAS, sepsį, diabetą, vėžį, ūmines kraujagyslių ligas, pavyzdžiui, tokias kaip širdies nepakankamumas, šoką, pvz., septinį šoką ir organų disfunkcija, pvz., inkstų funkcijos sutrikimas.

14. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 13 punktų, charakterizuojamas tuo, kad minėtas antikūnas, antikūno fragmentas arba ne Ig karkasas nesiriša prie ADM C galo dalies, ir yra ADM 43 - 52 aminorūgštys (SEQ ID Nr. 25) PRSKISPQGY -NH2 (SEQ ID Nr. 25).

15. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 14 punktų, turi būti vartojami derinyje su katecholaminu ir (arba) skysčiais, leidžiamais į veną.

16. Anti-adrenomedulino antikūnas arba anti-ADM antikūno fragmentas, besirišantis prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasas, besirišantis prie adrenomedulino, skirtas panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 14 punktų, turi būti vartojami derinyje su ADM surišančiu baltymu ir (arba) papildomomis veikliosiomis sudedamosiomis dalimis.

17. Farmacinė kompozicija, apimanti anti-adrenomedulino antikūną arba anti-ADM antikūno fragmentą, besirišantį prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasą, besirišantį prie adrenomedulino, pagal bet kurį vieną iš 1 - 16 punktų, skirta panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 1 - 16 punktų.

18. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, skirta panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal 17 punktą, kur minėta farmacinė kompozicija yra tirpalas arba paruoštas naudoti tirpalas.

19. Farmacinė kompozicija pagal 17 punktą, skirta panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal 17 punktą, kur minėta farmacinė kompozicija yra liofilizuotame būvyje.

20. Farmacinė kompozicija, apimanti anti-adrenomedulino antikūną arba anti-ADM antikūno fragmentą, besirišantį prie adrenomedulino, arba anti-ADM ne Ig karkasą, besirišantį prie adrenomedulino, pagal bet kurį vieną iš 17 - 19 punktų, skirta panaudoti paciento ūmios ligos arba ūmios būklės terapijoje pagal bet kurį vieną iš 17 - 19 punktų, kur minėta farmacinė kompozicija turi būti įvedama pacientui, norint stabilizuoti sisteminę kraujotaką, su sąlyga, kad minėtam pacientui reikia stabilizuoti sisteminę kraujotaką.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
(11) **2948477**
(13) T
(96) 14705293.0
(96) 2014-01-27
(97) 2015-12-02
(97) 2019-10-16
(86) PCT/EP2014/051550
(86) 2014-01-27
(87) WO 2014/114800
(87) 2014-07-31
(30) 201361756991 P, 2013-01-25, US
201361785147 P, 2013-03-14, US
(72) XIAO, Shouhua, US
PAN, Zheng, US
WICKRAMASINGHE, Dineli, US
JEFFRIES, M., Shawn, US
KING, Chadwick Terence, CA
CHAN, Brian Mingtung, CA
KUFER, Peter, DE
LUTTERBUESE, Ralf, DE
RAUM, Tobias, DE
HOFFMANN, Patrick, DE

RAU, Doris, DE
KISCHEL, Roman, DE
LEMON, Bryan, US
WESCHE, Holger, US

(73) Amgen Research (Munich) GmbH, 81477 München, DE
Amgen Inc., Thousand Oaks, California 91320, US

(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) CDH19 ir CD3 antikūnų konstruktai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Išskirtas multispecifinio antikūno konstruktas, apimantis pirmą žmogaus surišantį domeną, galintį jungtis prie žmogaus CDH19 taikinio ląstelės paviršiuje, ir antrą domeną, galintį jungtis prie žmogaus CD3 T ląstelės paviršiuje, kur pirmas surišantis domenas turi VH sritį, apimančią CDR-H1, CDR-H2 ir CDR-H3, ir VL sritį, apimančią CDR-L1, CDR-L2 ir CDR-L3, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 4, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 5, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 6, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 172, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 173, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 174;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 10, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 11, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 12, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 178, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 179, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 180;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 28, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 29, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 30, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 196, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 197, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 198;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 34, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 35, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 36, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 202, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 203, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 204;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 46, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 47, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 48, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 214, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 215, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 216;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 58, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 59, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 60, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 226, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 227, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 228;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 64, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 65, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 66, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 232, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 233, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 234;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 70, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 71, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 72, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 238, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 239, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 240;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 160, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 161, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 162, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 328, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 329, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 330;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 46, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 47, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 48, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 924, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 215, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 216;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 46, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 47, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 902, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 924, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 215, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 216;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 46, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 47, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 903, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 924, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 215, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 216;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 46, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 47, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 48, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 925, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 215, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 216;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 70, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 907, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 72, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 238, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 239, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 240;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 70, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 907, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 908, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 238, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 239. ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 240;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 28, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 901, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 30, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 922, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 197, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 923;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 58, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 905, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 906, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 226, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 227, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 228;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 58, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 905, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 60, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 226, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 227, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 228;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 160, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 161, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 162, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 939, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 329, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 330;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 160, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 921, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 162, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 939, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 329, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 940;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 160, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 161, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 162, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 941, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 329, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 330;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 28, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 29, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 30, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 196, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 197, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 923;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 28, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 29, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 30, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 922, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 197, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 923;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 28, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 901, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 30, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 922, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 197, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 923;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 28, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 29, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 30, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 939, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 329, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 330;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 970, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 971, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 972, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 973, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 974, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 975;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1061, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1062, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1063, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1064, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1065, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1066;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1139, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1140, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1141, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1142, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1143, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1144;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1152, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1153, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1154, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1155, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1156, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1157;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1178, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1179, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1180, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1181, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1182, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1183;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1191, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1192, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1193, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1194, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1195, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1196;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1204, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1205, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1206, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1207, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1208, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1209;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1217, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1218, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1219, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1220, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1221, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1222;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1230, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1231, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1232, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1233, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1234, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1235;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1308, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1309, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1310, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1311, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1312, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1313;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1321, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1322, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1323, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1324, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1325, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1326;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1373, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1374, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1375, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1376, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1377, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1378;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1386, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1387, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1388, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1389, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1390, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1391;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1399, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1400, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1401, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1402, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1403, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1404;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1412, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1413, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1414, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1415, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1416, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1417;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1777, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1778, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1779, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1780, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1781, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1782;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1790, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1791, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1792, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1793, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1794, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1795;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1803, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1804, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1805, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1806, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1807, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1808;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1816, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1817, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1818, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1819, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1820, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1821;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1829, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1830, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1831, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1832, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1833, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1834;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1842, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1843, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1844, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1845, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1846, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1847;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1855, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1856, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1857, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1858, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1859, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1860;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1868, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1869, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1870, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1871, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1872, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1873;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1881, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1882, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1883, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1884, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1885, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 1886;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2063, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2064, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2065, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2066, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2067, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2068;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2076, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2077, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2078, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2079, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2080, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2081;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2089, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2090, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2091, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2092, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2093, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2096;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2102, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2103, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2104, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2105, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2106, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2107;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2115, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2116, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2117, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2118, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2119, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2120;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2128, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2129, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2130, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2131, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2132, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2133;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2141, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2142, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2143, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2144, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2145, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2146;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2154, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2155, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2156, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2157, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2158, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2159;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2180, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2181, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2182, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2183, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2184, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2185;

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2193, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2194, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2195, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2196, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2197, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2198; ir

CDR-H1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2206, CDR-H2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2207, CDR-H3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2208, CDR-L1, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2209, CDR-L2, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2210, ir CDR-L3, kaip atvaizduota sekoje SEQ ID Nr. 2211.

2. Antikūno konstruktas pagal 1 punktą, kur pirmas surišantis domenas apima VH sritį, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš VH sričių, kaip atvaizduota sekose SEQ ID Nr. 352, SEQ ID Nr. 360, SEQ ID Nr. 388, SEQ ID Nr. 386, SEQ ID Nr. 340, SEQ ID Nr. 346, SEQ ID Nr. 374, SEQ ID Nr. 348, SEQ ID Nr. 390, SEQ ID Nr. 463, SEQ ID Nr. 464, SEQ ID Nr. 465, SEQ ID Nr. 466, SEQ ID Nr. 467, SEQ ID Nr. 468, SEQ ID Nr. 469, SEQ ID Nr. 470, SEQ ID Nr. 471, SEQ ID Nr. 472, SEQ ID Nr. 473, SEQ ID Nr. 474, SEQ ID Nr. 475, SEQ ID Nr. 488, SEQ ID Nr. 489, SEQ ID Nr. 490, SEQ ID Nr. 491, SEQ ID Nr. 513, SEQ ID Nr. 514, SEQ ID Nr. 515, SEQ ID Nr. 516, SEQ ID Nr. 540, SEQ ID Nr. 541, SEQ ID Nr. 542, SEQ ID Nr. 543, SEQ ID Nr. 977, SEQ ID Nr. 1068, SEQ ID Nr. 1146, SEQ ID Nr. 1159, SEQ ID Nr. 1185, SEQ ID Nr. 1198, SEQ ID Nr. 1211, SEQ ID Nr. 1224, SEQ ID Nr. 1237, SEQ ID Nr. 1315, SEQ ID Nr. 1328, SEQ ID Nr. 1380, SEQ ID Nr. 1393, SEQ ID Nr. 1406, SEQ ID Nr. 1419, SEQ ID Nr. 1469, SEQ ID Nr. 1478, SEQ ID Nr. 1485, SEQ ID Nr. 1494, SEQ ID Nr. 1501, SEQ ID Nr. 1508, SEQ ID Nr. 1519, SEQ ID Nr. 1526, SEQ ID Nr. 1533, SEQ ID Nr. 1542, SEQ ID Nr. 1549, SEQ ID Nr. 1558, SEQ ID Nr. 1565, SEQ ID Nr. 1784, SEQ ID Nr. 1797, SEQ ID Nr. 1810, SEQ ID Nr. 1823, SEQ ID Nr. 1836, SEQ ID Nr. 1849, SEQ ID Nr. 1862, SEQ ID Nr. 1875, SEQ ID Nr. 1888, SEQ ID Nr. 2070, SEQ ID Nr. 2083, SEQ ID Nr. 2096, SEQ ID Nr. 2109, SEQ ID Nr. 2122, SEQ ID Nr. 2135, SEQ ID Nr. 2148, SEQ ID Nr. 2161, SEQ ID Nr. 2187, SEQ ID Nr. 2200 ir SEQ ID Nr. 2213.

3. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur pirmas surišantis domenas apima VL sritį, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš VL sričių, kaip atvaizduota sekose SEQ ID Nr. 408, SEQ ID Nr. 416, SEQ ID Nr. 444, SEQ ID Nr. 442, SEQ ID Nr. 396, SEQ ID Nr. 402, SEQ ID Nr. 430, SEQ ID Nr. 404, SEQ ID Nr. 446, SEQ ID Nr. 558, SEQ ID Nr. 559, SEQ ID Nr. 560, SEQ ID Nr. 561, SEQ ID Nr. 562, SEQ ID Nr. 563, SEQ ID Nr. 564, SEQ ID Nr. 565, SEQ ID Nr. 566, SEQ ID Nr. 567, SEQ ID Nr. 568, SEQ ID Nr. 569, SEQ ID Nr. 570, SEQ ID Nr. 583, SEQ ID Nr. 584, SEQ ID Nr. 585, SEQ ID Nr. 586, SEQ ID Nr. 608, SEQ ID Nr. 609, SEQ ID Nr. 610, SEQ ID Nr. 611, SEQ ID Nr. 635, SEQ ID Nr. 636, SEQ ID Nr. 637, SEQ ID Nr. 638, SEQ ID Nr. 979, SEQ ID Nr. 1070, SEQ ID Nr. 1148, SEQ ID Nr. 1161, SEQ ID Nr. 1187, SEQ ID Nr. 1200, SEQ ID Nr. 1213, SEQ ID Nr. 1226, SEQ ID Nr. 1239, SEQ ID Nr. 1317, SEQ ID Nr. 1330, SEQ ID Nr. 1382, SEQ ID Nr. 1395, SEQ ID Nr. 1408, SEQ ID Nr. 1421, SEQ ID Nr. 1471, SEQ ID Nr. 1480, SEQ ID Nr. 1487, SEQ ID Nr. 1496, SEQ ID Nr. 1503, SEQ ID Nr. 1510, SEQ ID Nr. 1521, SEQ ID Nr. 1528, SEQ ID Nr. 1535, SEQ ID Nr. 1544, SEQ ID Nr. 1551, SEQ ID Nr. 1560, SEQ ID Nr. 1567, SEQ ID Nr. 1786, SEQ ID Nr. 1799, SEQ ID Nr. 1812, SEQ ID Nr. 1825, SEQ ID Nr. 1838, SEQ ID Nr. 1851, SEQ ID Nr. 1864, SEQ ID Nr. 1877, SEQ ID Nr. 1890, SEQ ID Nr. 2072, SEQ ID Nr. 2085, SEQ ID Nr. 2098, SEQ ID Nr. 2111, SEQ ID Nr. 2124, SEQ ID Nr. 2137, SEQ ID Nr. 2150, SEQ ID Nr. 2163, SEQ ID Nr. 2189, SEQ ID Nr. 2202 ir SEQ ID Nr. 2215.

4. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur pirmas surišantis domenas apima VH sritį ir VL sritį, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

VH srities ir VL srities porų, kaip atvaizduota sekose SEQ ID Nr. 352+408, SEQ ID Nr. 360+416, SEQ ID Nr. 388+444, SEQ ID Nr. 386+442, SEQ ID Nr. 340+396, SEQ ID Nr. 346+402, SEQ ID Nr. 374+430, SEQ ID Nr. 348+404, SEQ ID Nr. 390+446, SEQ ID Nr. 463+558, SEQ ID Nr. 464+559, SEQ ID Nr. 465+560, SEQ ID Nr. 466+561, SEQ ID Nr. 467+562, SEQ ID Nr. 468+563, SEQ ID Nr. 469+564, SEQ ID Nr. 470+565, SEQ ID Nr. 471+566, SEQ ID Nr. 472+567, SEQ ID Nr. 473+568, SEQ ID Nr. 474+569, SEQ ID Nr. 475+570, SEQ ID Nr. 488+583, SEQ ID Nr. 489+584, SEQ ID Nr. 490+585, SEQ ID Nr. 491+586, SEQ ID Nr. 513+608, SEQ ID Nr. 514+609, SEQ ID Nr. 515+610, SEQ ID Nr. 516+611, SEQ ID Nr. 540+635, SEQ ID Nr. 541+636, SEQ ID Nr. 542+637,

SEQ ID Nr. 543+638, SEQ ID Nr. 977+979, SEQ ID Nr. 1068+1070, SEQ ID Nr. 1146+1148, SEQ ID Nr. 1159+1161, SEQ ID Nr. 1185+1187, SEQ ID Nr. 1198+1200, SEQ ID Nr. 1211+1213, SEQ ID Nr. 1224+1226, SEQ ID Nr. 1237+1239, SEQ ID Nr. 1315+1317, SEQ ID Nr. 1328+1330, SEQ ID Nr. 1380+1382, SEQ ID Nr. 1393+1395, SEQ ID Nr. 1406+1408, SEQ ID Nr. 1419+1421, SEQ ID Nr. 1469+1471, SEQ ID Nr. 1478+1480, SEQ ID Nr. 1485+1487, SEQ ID Nr. 1494+1496, SEQ ID Nr. 1501+1503, SEQ ID Nr. 1508+1510, SEQ ID Nr. 1519+1521, SEQ ID Nr. 1526+1528, SEQ ID Nr. 1533+1535, SEQ ID Nr. 1542+1544, SEQ ID Nr. 1549+1551, SEQ ID Nr. 1558+1560, SEQ ID Nr. 1565+1567, SEQ ID Nr. 1784+1786, SEQ ID Nr. 1797+1799, SEQ ID Nr. 1810+1812, SEQ ID Nr. 1823+1825, SEQ ID Nr. 1836+1838, SEQ ID Nr. 1849+1851, SEQ ID Nr. 1862+1864, SEQ ID Nr. 1875+1877, SEQ ID Nr. 1888+1890, SEQ ID Nr. 2070+2072, SEQ ID Nr. 2083+2085, SEQ ID Nr. 2096+2098, SEQ ID Nr. 2109+2111, SEQ ID Nr. 2122+2124, SEQ ID Nr. 2135+2137, SEQ ID Nr. 2148+2150, SEQ ID Nr. 2161+2163, SEQ ID Nr. 2187+2189, SEQ ID Nr. 2200+2202 ir SEQ ID Nr. 2213+2215.

5. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur antikūno konstruktas yra formate, kuris pasirinktas iš grupės, susidedančios iš $(scFv)_2$, scFv-pavienio domeno mAb, diakūnų ir jų oligomerų.

6. Antikūno konstruktas pagal 5 punktą, kur pirmas surišantis domenas apima aminorūgščių seką, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš sekų, atvaizduotų SEQ ID Nr. 981, SEQ ID Nr. 1072, SEQ ID Nr. 1150, SEQ ID Nr. 1163, SEQ ID Nr. 1189, SEQ ID Nr. 1202, SEQ ID Nr. 1215, SEQ ID Nr. 1228, SEQ ID Nr. 1241, SEQ ID Nr. 1319, SEQ ID Nr. 1332, SEQ ID Nr. 1384, SEQ ID Nr. 1397, SEQ ID Nr. 1410, SEQ ID Nr. 1423, SEQ ID Nr. 1473, SEQ ID Nr. 1482, SEQ ID Nr. 1489, SEQ ID Nr. 1498, SEQ ID Nr. 1505, SEQ ID Nr. 1512, SEQ ID Nr. 1523, SEQ ID Nr. 1530, SEQ ID Nr. 1537, SEQ ID Nr. 1546, SEQ ID Nr. 1553, SEQ ID Nr. 1562, SEQ ID Nr. 1569, SEQ ID Nr. 1788, SEQ ID Nr. 1801, SEQ ID Nr. 1814, SEQ ID Nr. 1827, SEQ ID Nr. 1840, SEQ ID Nr. 1853, SEQ ID Nr. 1866, SEQ ID Nr. 1879, SEQ ID Nr. 1892, SEQ ID Nr. 2074, SEQ ID Nr. 2087, SEQ ID Nr. 2100, SEQ ID Nr. 2113, SEQ ID Nr. 2126, SEQ ID Nr. 2139, SEQ ID Nr. 2152, SEQ ID Nr. 2165, SEQ ID Nr. 2191, SEQ ID Nr. 2204 ir SEQ ID Nr. 2217.

7. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur antras surišantis domenas yra galintis jungtis prie žmogaus ir *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* arba *Saimiri sciureus* CD3 epsilon.

8. Antikūno konstruktas pagal 7 punktą, turintis aminorūgščių seką, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš sekų, atvaizduotų SEQ ID Nr. 982, SEQ ID Nr. 1073, SEQ ID Nr. 1151, SEQ ID Nr. 1164, SEQ ID Nr. 1190, SEQ ID Nr. 1203, SEQ ID Nr. 1216, SEQ ID Nr. 1229, SEQ ID Nr. 1242, SEQ ID Nr. 1320, SEQ ID Nr. 1333, SEQ ID Nr. 1385, SEQ ID Nr. 1398, SEQ ID Nr. 1411, SEQ ID Nr. 1424, SEQ ID Nr. 1474, SEQ ID Nr. 1475, SEQ ID Nr. 1476, SEQ ID Nr. 1483, SEQ ID Nr. 1490, SEQ ID Nr. 1491, SEQ ID Nr. 1492, SEQ ID Nr. 1499, SEQ ID Nr. 1506, SEQ ID Nr. 1513, SEQ ID Nr. 1514, SEQ ID Nr. 1515, SEQ ID Nr. 1516, SEQ ID Nr. 1517, SEQ ID Nr. 1524, SEQ ID Nr. 1531, SEQ ID Nr. 1538, SEQ ID Nr. 1539, SEQ ID Nr. 1540, SEQ ID Nr. 1547, SEQ ID Nr. 1554, SEQ ID Nr. 1555, SEQ ID Nr. 1556, SEQ ID Nr. 1563, SEQ ID Nr. 1570, SEQ ID Nr. 1571, SEQ ID Nr. 1572, SEQ ID Nr. 1573, SEQ ID Nr. 1574, SEQ ID Nr. 1575, SEQ ID Nr. 1576, SEQ ID Nr. 1577, SEQ ID Nr. 1578, SEQ ID Nr. 1579, SEQ ID Nr. 1580, SEQ ID Nr. 1581, SEQ ID Nr. 1789, SEQ ID Nr. 1802, SEQ ID Nr. 1815, SEQ ID Nr. 1828, SEQ ID Nr. 1841, SEQ ID Nr. 1854, SEQ ID Nr. 1867, SEQ ID Nr. 1880, SEQ ID Nr. 1893, SEQ ID Nr. 2075, SEQ ID Nr. 2088, SEQ ID Nr. 2101, SEQ ID Nr. 2114, SEQ ID Nr. 2127, SEQ ID Nr. 2140, SEQ ID Nr. 2153, SEQ ID Nr. 2166, SEQ ID Nr. 2192, SEQ ID Nr. 2205 ir SEQ ID Nr. 2218 - 2228.

9. Nukleino rūgščių seka, koduojanti antikūno konstruktą, kaip nurodyta bet kuriame viename iš 1-8 punktų.

10. Vektorius, apimantis nukleino rūgščių seką, kaip nurodyta 9-me punkte.

11. Ląstelė šeimininkė, transformuota arba transfekuota nukleino rūgščių seka pagal 9 punktą, arba vektoriumi pagal 10 punktą.

12. Antikūno konstrukto pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų gavimo būdas, kur minėtame būde ląstelę šeimininkę pagal 11 punktą kultivuoja sąlygomis, leidžiančiomis ekspresuoti antikūno konstruktą pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų ir išskirti gautą antikūno konstruktą iš kultūros.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūno konstruktą pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų arba gautą būdu pagal 12 punktą.

14. Antikūno konstruktas pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų arba gautas būdu pagal 12 punktą, skirtas naudoti melanomos ligos arba metastazinės melanomos ligos profilaktikai arba gydymui.

15. Rinkinys, apimantis antikūno konstruktą pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų arba gautą būdu pagal 12 punktą, vektorių pagal 10 punktą ir/arba ląstelę šeimininkę pagal 11 punktą.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/46*** (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
C12N 9/16 (2006.01)

(11) **3180363**

(13) T

(96) 15750744.3

(96) 2015-08-14

(97) 2017-06-21

(97) 2019-09-25

(86) PCT/EP2015/068798

(86) 2015-08-14

(87) WO 2016/024021

(87) 2016-02-18

(30) 201462038196 P, 2014-08-15, US

(72) LO, Kin-Ming, US
ZIZLSPERGER, Nora, US
SIRCAR, Aroop, US

(73) Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) SIRP-alfa imunoglobulino sulieti baltymai

Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

(57) 1. SIRPα imunoglobulino sulietas baltymas, apimantis:

(i) signalą reguliuojančio baltymo alfa (SIRPα) arba SIRPα varianto IgV neląstelinis domenas, apimantis aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80% yra identiška (a) liekanoms 3-115 sekoje SEQ ID Nr. 6, (b) liekanoms 3-114 sekoje SEQ ID Nr. 8 arba (c) liekanoms 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 190, kur SIRPα variantas apima aminorūgšties modifikaciją vienoje arba daugiau pozicijų, atitinkančių šias pozicijas 6, 27, 31, 37, 54, 56, 66 arba 72 sekoje SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 8 arba SEQ ID Nr. 190, kur modifikacija yra pakeitimas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: V6I; V27I; A27I; 131R; I31T; Q37W; Q37H; E54P; H56P; S66Q; L66Q; ir M72R; ir

(ii) imunoglobulino molekulė arba jos dalis, kuri rišasi prie paviršinio antigeno, esančio ant ligą skatinančios ląstelės.

2. SIRPα imunoglobulino sulietas baltymas pagal 1 punktą, kur

(i) ligą skatinanti ląstelė yra naviko ląstelė, ir paviršinis antigenas yra naviko antigenas;

(ii) SIRPα variantas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 85%, mažiausiai 90%, arba mažiausiai 95% identiška liekanoms 3-115 sekoje SEQ ID Nr. 6, liekanoms 3-114 sekoje SEQ ID Nr. 8 arba liekanoms 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 190;

ir (arba)

(iii) SIRPα variantas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80%, mažiausiai 85%, mažiausiai 90% arba mažiausiai 95% identiška liekanoms 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 6 arba liekanoms 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 8.

3. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal 1 punktą, kur

(i) SIRPα variantas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80%, mažiausiai 85%, mažiausiai 90% arba mažiausiai 95% identiška sekai, pasirinktai iš grupės, susidedančios iš: liekanų 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 193, liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 194, liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 195, liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 196, liekanų 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 197, liekanų 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 198, liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 199, liekanų 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 200 ir liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 190; arba

(ii) IgV neląstelinis domenas apima seką, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 6, liekanų 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 8, 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 193, liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 194, liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 195, liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 196, liekanų 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 197, liekanų 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 198, liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 199, liekanų 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 200 ir liekanų 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 190 arba, kur SIRPα variantas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80%, mažiausiai 85%, mažiausiai 90%, arba mažiausiai 95% identiška liekanoms 1-343 sekoje SEQ ID Nr. 6.

4. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur imunoglobulino molekulė arba jos dalis apima antikūno kintamą domeną arba Fc sritį, sukonstruotą taip, kad joje būtų antigeno surišimo vieta, pasirinktinai, kur Fc sritis sukonstruota taip, kad joje būtų antigeno surišimo vieta, apima Fcab fragmentą.

5. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur imunoglobulino molekulė apima nepažeistą antikūną arba antigeną surišančią antikūno dalį.

6. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur SIRPα arba SIRPα variantas yra prijungtas prie antikūno lengvosios grandinės arba jos dalies, arba prie antikūno sunkiosios grandinės arba jos dalies.

7. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur sulietas baltymas apima dalį imunoglobulino molekulės, apimančios Fab antikūno fragmentą, F(ab')2 antikūno fragmentą, arba viengrandį antikūną arba, kur imunoglobulino molekulė arba jos dalis yra prijungta prie SIRPα arba SIRPα varianto per jungtuką.

8. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kur SIRPα arba SIRPα variantas

(i) yra prijungtas savo N galu prie imunoglobulino molekulės arba jos dalies;

(ii) yra prijungtas savo C galu prie imunoglobulino molekulės arba jos dalies;

(iii) yra prijungtas prie imunoglobulino molekulės arba jos dalies N galo; arba

(iv) yra prijungtas prie imunoglobulino molekulės arba jos dalies C galo.

9. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur naviko antigenas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš HER2, HER3, EGFR, CD20, GD2, PD-L1 ir CD19.

10. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal 5 punktą, kur antikūnas yra anti-EGFR antikūnas, pasirinktinai, kur anti-EGFR antikūnas yra cetuksimabas, arba kur anti-EGFR antikūnas apima cetuksimabo komplementarumą lemiančias sritis.

11. SIRPα imunoglobulino sulietas baltymas, apimantis:

anti-EGFR antikūną arba antigeną surišančią jo sritį; ir

SIRPα arba SIRPα varianto IgV neląstelinį domeną, apimantį aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80% identiška liekanoms 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 6 arba liekanoms 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 8, kur

(i) SIRPα variantas apima aminorūgšties modifikaciją vienoje arba daugiau pozicijų, atitinkančių pozicijoms 6, 27, 31, 37, 54, 56, 66 arba 72 sekoje SEQ ID Nr. 6 arba SEQ ID NO: 8, kur modifikacija yra pakeitimas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš: V6I; V27I; A27I; I31R; I31T; Q37W; Q37H; E54P; H56P; S66Q; L66Q; ir M72R ir (arba)

(ii) SIRPα variantas apima aminorūgšties modifikacija pozicijoje, atitinkančioje poziciją 37 sekoje SEQ ID Nr. 6 arba SEQ ID Nr. 8, kur pakeitimas yra Q37W.

12. SIRPα imunoglobulino sulietas baltymas pagal 11 punktą, kur

(i) anti-EGFR antikūnas apima cetuksimabo sunkiosios grandinės kintamą sritį ir lengvosios grandinės kintamą sritį;

(ii) anti-EGFR antikūnas apima cetuksimabo komplementarumą lemiančias sritis;

(iii) anti-EGFR antikūnas yra cetuksimabas; arba

(iv) anti-EGFR antikūnas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš cetuksimabo, panitumumabo, nimotuzumabo, matuzumabo, futuksimabo, imgatuzumabo ir necitumumabo, pasirinktinai, kur anti-EGFR antikūnas apima komplementarumą nustatančias sritis antikūno, parinkto iš cetuksimabo, panitumumabo, nimotuzumabo, matuzumabo, futuksimabo, imgatuzumabo ir necitumumabo.

13. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal 1 punktą,

kur paviršinis antigenas yra naviko ląstelės antigenas;

kur sulieto baltymo prisirišimo prie raudonųjų kraujo kūnelių (RBC) procentinis vidutinis fluorescencijos intensyvumas (MFI) yra lygus 10% arba mažesnis, kai RBC prisirišimo prie anti-CD47 antikūnų MFI yra nukalibruojamas ties 100%,

kur anti-CD47 antikūnas yra B6H12/hulgG1; ir

kur sulietas baltymas taip pat rišasi prie CD47 antigeno, esančio ne ant raudonosios kraujo ląstelės.

14. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal 13 punktą, kur SIRPα arba SIRPα varianto IgV neląstelinis domenas, apimantis aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 85% yra identiška, mažiausiai 90% identiška, arba mažiausiai 95% identiška liekanoms 3-115 sekoje SEQ ID Nr. 6 arba 3-114 sekoje SEQ ID Nr. 8; ir (arba) kur SIRPα arba SIRPα varianto IgV neląstelinis domenas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 85% identiška, mažiausiai 90% identiška, arba mažiausiai 95% identiška liekanoms 1-115 sekoje SEQ ID Nr. 6 arba liekanoms 1-114 sekoje SEQ ID Nr. 8.

15. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį iš 13 arba 14 punkto, kur naviko ląstelės antigenas yra EGFR ir (arba), kur imunoglobulino molekulė yra nepažeistas antikūnas.

16. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal 15 punktą, kur antikūnas yra anti-EGFR antikūnas, pasirinktinai, kur anti-EGFR antikūnas yra cetuksimabas.

17. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 14-16 punktų, kur sulieto baltymo prisirišimo prie RBC procentinis MFI yra

(i) mažesnis negu 10%, mažesnis negu 5%, mažesnis negu 4%, mažesnis negu 3%, mažesnis negu 2%, arba mažesnis negu 1%;

(ii) tarp 0-1%, 0-2%, 0-3%, 0-4%, 1-2%, 1-3%, 1-4%, 2-3%, 2-4%, 3-4%, 5-10 %, 3-7%, arba 3-10%; arba

(iii) lygus 5% arba mažesnis, lygus 4% arba mažesnis, lygus 3% arba mažesnis, lygus 2% arba mažesnis, arba lygus 1% arba mažesnis.

18. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 14-16 punktų, kur neraudonoji kraujo ląstelė yra naviko ląstelė.

19. Nukleorūgštis arba nukleorūgštys, koduojančios imunoglobulino sulietą baltymą pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų.

20. Ląstelė, apimanti nukleorūgštį arba nukleorūgštis pagal 19 punktą.

21. Imunoglobulino sulieto baltymo gamybos būdas, laikant ląstelę pagal 20 punktą tokiomis sąlygomis, kurios leistų ekspresuoti nukleorūgštį arba nukleorūgštis pagal 19 punktą.

22. Farmacinė kompozicija, apimanti farmaciškai veiksmingą imunoglobulino sulieto baltymo pagal bet kurį vieną iš 1-18 punktų kiekį ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

23. Imunoglobulino sulietas baltymas pagal bet kurį vieną iš 1-18 punktų, skirtas panaudoti gydant vėžį žinduolyje, pasirinktinai, kur vėžys yra krūties, gaubtinės ir tiesiosios žarnos, plaučių, kasos, gimdos gleivinės, kiaušidžių, skrandžio, prostatos, inkstų, gimdos kaklelio, mieloma, limfoma, leukemija, skydliaukės, gimdos, šlapimo pūslės, neuroendokrininės sistemos, galvos ir kaklo, kepenų, nosiaryklės, sėklidžių, smulkialąstelinis plaučių vėžys, nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, melanoma, bazalinių ląstelių odos vėžys, plokščialąstelinis odos vėžys, dermatofibrosarkoma protuberans, Merkelio ląstelių karcinoma, glioblastoma, glioma, sarkoma, mezotelioma arba mielodisplastiniai sindromai.

---

(51) Int.Cl. ***C08J 11/10*** (2006.01)
(11) **2917273**
(13) T
(96) 13802258.7
(96) 2013-11-08
(97) 2015-09-16
(97) 2019-08-28
(86) PCT/EP2013/073430
(86) 2013-11-08
(87) WO 2014/072483
(87) 2014-05-15
(30) 102012220498, 2012-11-09, DE

(72) KARASIAK, Wolf, DE
KARASIAK, Dirk, DE
(73) Aquafil Engineering GmbH, 13469 Berlin, DE
(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, Jono Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT

(54) Polimerų apdorojimo būdas ir prietaisas

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 4.

(57) 1. Nepertraukiamas nehomogeninio polimero mišinio depolimerizacijos ir ištirpinimo būdas, atsižvelgiant į dalelių dydį ir (arba) dalelių storį, susidarant skystam monomerui, ypatingai sudarytam iš monomero, kuriame gali būti bent vienas reagentas arba tirpiklis,

apimantis šiuos etapus:

a) įveda nehomogeninį polimero mišinį su bent vienu reagentu ar tirpikliu arba be jo į bent vieną vertikalųjį arba horizontalųjį reaktorių (3), turintį bent vieną įėjimo į reaktorių angą ir bent vieną išleidimo iš reaktoriaus angą, bei vidaus įrangą, skirtą suformuoti reaktoriuje bent dvi reakcijos zonas,

b) vykdo nepertraukiamą nehomogeninio polimero mišinio depolimerizaciją ir tirpinimą, kad gautų skystą monomerą bent viename vertikaliajame arba horizontaliajame reaktoriuje (3), kur nehomogeninio polimero mišinio dalelių dydis ir (arba) dalelių storis depolimerizacijos būdu nuolat mažinamas išilgai reaktorius (3), nuo įėjimo į reaktorių angos link išleidimo iš reaktoriaus angos,

kur dalelės, turinčios mažą nehomogeninio polimero mišinio dalelių dydį ir (arba) dalelių storį, yra depolimerizuojamos ir ištirpinamos iškart patekusios į reaktorių, o susidaręs skystas monomeras nukreipiamas per vidaus įrangą link išleidimo iš reaktoriaus angos, ir per reaktoriaus išleidimo angą išleidžiamas iš reaktoriaus, ir

kur dalelės, turinčios didelį nehomogeninio polimero mišinio dalelių dydį ir (arba) dalelių storį, po patekimo į reaktorių sulaikomos vidaus įrangos ir lieka reaktoriuje tol, kol šios polimero mišinio dalelės depolimerizuosis ir visiškai ištirps.

2. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nehomogeninis polimero mišinys įvedamas į bent vieną vertikalųjį reaktorių (3), turintį bent dvi reakcijos zonas su bent vienu maišymo įtaisu ir (arba) transportavimo įtaisu, kur nehomogeninis polimero mišinys teka per vertikalųjį reaktorių (3) iš viršaus į apačią.

3. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nehomogeninis polimero mišinys įvedamas į bent vieną vertikalųjį reaktorių (3), kur polimeras teka per vertikalųjį reaktorių (3) iš apačios į viršų.

4. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nehomogeninis polimero mišinys įvedamas į bent vieną vertikalųjį reaktorių (3), kur polimeras per vertikalųjį reaktorių (3), su bent vienu maišymo įtaisu ir (arba) transportavimo įtaisu, kiekvienu teka iš apačios į viršų.

5. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nehomogeninis polimero mišinys įvedamas į bent vieną horizontalųjį reaktorių (3), kuriame yra maišymo ir (arba) transportavimo įtaisas, būtent transportavimo sraigtas, kur nehomogeninis polimero mišinys yra įvedamas į horizontalųjį reaktorių (3) transportavimo įtaisu, veikiančiu srauto kryptimi arba prieš jį, o skystas monomeras išleidžiamas reaktoriaus gale.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nehomogeniniame polimerų mišinyje polimero dalelės, kurių dydis, ypatingai vidutinis, yra intervale tarp 30 mm ir 1 mm, geriau tarp 15 mm ir 3 mm, arba polimero dalelės, kurių dydis, ypatingai vidutinis dalelių dydis, yra tarp 5 μm arba 1mm, ir būtent tarp 10 μm iki 0,5 mm.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip reagentas arba tirpiklis yra organinė medžiaga, būtent organinis tirpiklis, ir ypatingai diolis, toks kaip etilenglikolis, arba vandeninis tirpalas, ir ypatingai naudojamas rūgštus vandeninis tirpalas.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nehomogeninis polimero mišinys yra polimerų mišinio atliekos, ypatingai poliesterio ir (arba) poliamidų iš pramoninių ir (arba) vartotojų atliekų.

9. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nehomogeninio polimero mišinio depolimerizacija ir (arba) ištirpinimas yra atliekamas reaktoriuje (3) esant temperatūrai tarp 50°C ir 350°C, būtent tarp 180°C ir 240°C, o absoliutus slėgis yra nuo 0,05 MPA iki 1 MPa (0,5 baro ir 10 baro), būtent nuo 0,08 MPA iki 0,6 MPa (0,8 baro ir 6 baro).

10. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skystojo monomero spalva pašalinama bent viename spalvos pašalinimo etape, būtent spalvos pašalinimo reaktoriuje (6).

11. Prietaisas nepertraukiamo proceso vykdymui pagal bet kurį iš apibrėžties 1, 5-10 punktų, kur reaktorius (3) yra sumontuotas horizontaliai arba vertikaliai ir apima bent dvi reakcijos zonas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent dvi reakcijos zonas sudaro sraigtas (12), kur sraigtas (12) yra su skylėmis ir kuriame skylių dydis didėja įėjimo į reaktorių (3) angos galo kryptimi.

12. Prietaisas pagal apibrėžties 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad prietaisas turi įtaisą (5) netirpių medžiagų atskyrimui.

13. Prietaisas pagal apibrėžties 11 arba 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skysto monomero spalvos pašalinimui, pasroviui patalpintas bent vienas spalvos pašalinimo reaktorius (6).

14. Prietaisas pagal bent vieną iš apibrėžties 11-13 punktų, b e s i s k i r i a n t i s bent vienu separatoriumi (7), ypatingai skirtu tirštinimui ir (arba) koncentravimui, kad bent dalinai pašalintų reagentą arba tirpiklį iš skysto monomero.

---

(51) Int.Cl. ***C10G 50/00*** (2006.01)
C10L 1/06 (2006.01)
C10G 3/00 (2006.01)
C07C 59/347 (2006.01)
B01J 21/04 (2006.01)
B01J 21/06 (2006.01)
B01J 21/08 (2006.01)
B01J 23/00 (2006.01)
B01J 23/04 (2006.01)
B01J 23/10 (2006.01)
B01J 23/30 (2006.01)
B01J 23/883 (2006.01)
B01J 35/00 (2006.01)
B01J 35/10 (2006.01)
C07C 51/353 (2006.01)
C07D 307/33 (2006.01)
C07C 51/367 (2006.01)
C10L 1/04 (2006.01)
C10L 1/08 (2006.01)

(11) **3132006**
(13) T
(96) 15768372.3
(96) 2015-03-26
(97) 2017-02-22
(97) 2019-10-16
(86) PCT/FI2015/050208
(86) 2015-03-26
(87) WO 2015/144993
(87) 2015-10-01
(30) 14161793, 2014-03-26, EP
(72) MYLLYOJA, Jukka Pekka, FI
PIILOLA, Rami, FI
(73) Neste Oyj, 02150 Espoo, FI
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Ketonorūgščių katalitinės konversijos ir hidrinimo iki angliavandenilių būdas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Ketonorūgščių molekulinės masės padidinimo būdas, kai būdas apima šias pakopas:

a) žaliavos, apimančios bent vieną ketonorūgštį, padavimas į reaktorių; ir

b) vienos arba daugiau C-C-sujungimo reakcijos(ų) atlikimas su žaliava;

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad C-C-sujungimo reakcija(os) atliekamos dalyvaujant vandeniliui; ir dalyvaujant katalitinei sistemai, pasižyminčiai tiek hidrinimo aktyvumu, tiek C-C-sujungimo aktyvumu; esant temperatūrai tarp 200 - 500 °C ir slėgiui tarp 5 - 150 bar, kur katalitinė sistema apima 70 - 90 masės % metalo oksido katalizatoriaus ir 10 – 30 masės % tauriojo metalo katalizatoriaus ir pereinamojo metalo katalizatoriaus; su sąlyga, kad katalitinė sistema nesudaro daugiau kaip 100 %, kur katalitinė sistema apima metalo oksido katalizatorių, pasižymintį C-C-sujugimo aktyvumu, ir kur metalo oksido katalizatoriaus metalas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vieno arba daugiau iš šių metalų oksidų: Na, Mg, K, Ca, Sc, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Sr, Ti, Y, Zr, Mo, Rh, Cd, Sn, La, Pb, Bi, Ti, V, ir kitų retųjų žemės metalų, ir kur katalitinė sistema apima tauriojo metalo katalizatorių ir (arba) pereinamojo metalo katalizatorių, pasižymintį hidrinančiu aktyvumu, ir kur tauriojo metalo katalizatorius ir (arba) pereinamojo metalo katalizatorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš Fe, Pd, Pt, Ni, Mo, Co, Ru, Rh, W arba jų derinių.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur žaliava paduodama į reaktorių skystoje fazėje.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur C-C-sujungimo reakcija(os) atliekama(os) viename reaktoriuje.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktą, kur katalitinė sistema yra mišinys iš vieno arba daugiau katalizatorių, pasižyminčių hidrinimo aktyvumu, ir vieno arba daugiau katalizatorių, pasižyminčių C-C-sujungimo aktyvumu.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktą, kur žaliava, dalyvaujanti vienoje arba daugiau C-C-sujungimo reakcijų, turi vandens kiekį 15 masės % arba mažiau.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktą, kur katalitinė sistema apima K_2O/TiO_2 ir $NiMo/Al_2O_3$.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktą, kur C-C-sujungimo reakcija(os) vykdoma(os) esant temperatūrai tarp 240 - 400 °C, geriau, tarp 250 - 350 °C.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktą, kur C-C-sujungimo reakcija(os) vykdoma(os) esant slėgiui tarp 10 - 60 bar, geriau, tarp 15 - 45 bar.

9. Būdas pagal bet kurį iš 1-8 punktą, kur žaliava apima levulino rūgštį.

10. Būdas pagal bet kurį iš 1-9 punktą, kur bent 60 masės % žaliavos apima ketonorūgštį.

11. Būdas pagal bet kurį iš 1-10 punktą, kur C-C-sujungimo reakcija(os) vykdoma(os) esant vandenilio-anliavandenilio santykiui nuo 100 iki 600 Nl/l.

---

(51) Int.Cl. ***C10J 3/66*** (2006.01)
C07C 29/151 (2006.01)
C10G 2/00 (2006.01)
F01K 23/06 (2006.01)
F02C 3/28 (2006.01)
F23J 15/06 (2006.01)
(11) **2501786**
(13) T
(96) 10777041.4
(96) 2010-11-19
(97) 2012-09-26
(97) 2019-08-07
(86) PCT/EP2010/067847
(86) 2010-11-19
(87) WO 2011/061299
(87) 2011-05-26

(30) 09176684, 2009-11-20, EP
10151481, 2010-01-22, EP
10151473, 2010-01-22, EP
10154449, 2010-02-23, EP

(72) RÜDLINGER, Mikael, CH
(73) RV Lizenz AG, 6330 Cham, CH
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Medžiagų, kurių sudėtyje yra anglies, terminis-cheminis utilizavimas, konkrečiai, skirtas energijos generavimui be teršalų išmetimo

Apibrėžties punktai: 31, brėžiniai: 15.

(57) 1. Energijos (E1, E2, E4) ir (arba) angliavandenilių ir metanolio (M60, M61) generavimo būdas, panaudojant karbonatines medžiagas (M10, M11) be anglies dioksido emisijos į atmosferą,

kurio pirmajame proceso etape (P1) patiekiamos ir pirolizuojamos karbonatinės medžiagos (M10, M11), kur susidaro pirolizės koksas (M21) ir pirolizės dujos (M22);

antrajame proceso etape (P2) pirolizės koksas (M21) iš pirmojo proceso etapo (P1) yra paverčiamas dujomis, kur susidaro sintezės dujos (M24), ir pašalinamas šlakas bei kitos atliekos (M91, M92); ir

trečiajame proceso etape (P3) sintezės dujos (M24) iš antrosios proceso stadijos (P2) Fišerio-Tropšo sintezės arba skystos fazės metanolio sintezės dėka paverčiamos angliavandeniliais ir (arba) metanoliu (M60, M61), kurie yra iškraunami;

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad trys proceso etapai (P1, P2, P3) sudaro uždarą ciklą,

pirmojo proceso etapo (P1) pirolizės dujos (M22) perduodamos į antrąją proceso stadiją (P2),

antrame proceso etape deguonis (M31) ir, jei reikia, proceso garai (M50) pučiami į degantį sluoksnį, suformuotą iš pirolizės kokso (M21),

pirolizės dujos (M22) yra išpučiamos erdviniu požiūriu atskirai nuo deguonies patekimo į dujų fazę virš degančio sluoksnio vietos, kur daugiaatomės molekulės, esančios pirolizės dujose, yra suardytos ir suskaidytos,

temperatūra antrame proceso etape yra lygi 850 °C arba aukštesnė, kur pirolizės koksas ir pirolizės dujos išbūna antrame proceso etape trumpiausiai 2 sekundes,

antrojo proceso etapo (P2) sintezės dujos (M24) perduodamos į trečiąjį proceso etapą (P3), ir

perteklinės dujos (M25) iš trečiojo proceso etapo (P3) perduodamos kaip pakartotinai perdirbamos dujos į pirmąjį proceso etapą (P1).

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandenilis (M32) tiekiamas, pageidautina, trečiajame proceso etape (P3).

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad anglies dioksidas (M33) tiekiamas, pageidautina, pirmame proceso etape (P1) arba antrame proceso etape (P2).

4. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad slėgis krenta viso ciklo metu.

5. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šilumos energija pirolizės reakcijoms pirmajame proceso etape (P1) iš dalies arba visiškai yra tiekiama, grąžinant dalį (M24b) karštų sintezės dujų iš antrojo proceso etapos (P2) į pirmąjį proceso etapą (P1), ir (arba) iš dalies oksiduojant pradinę karbonatinę medžiagą (M11) ir gautą pirolizės koksą (M21).

6. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis proceso etapas (P1) atliekamas esant temperatūrai tarp 300 ir 800 °C, pageidautina, tarp 450 ir 700 °C, ypač pageidautina, tarp 500 ir 600 °C.

7. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pavertimo į dujas reakcijoje antrame proceso etape (P2) kaip dujofikacijos agentas naudojamas deguonis (M31) ir (arba) garas (M50), ir (arba) anglies dioksidas (M33).

8. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad, antrame proceso etape (P2) šiluminė energija, reikalinga pavertimo į dujas reakcijai, yra tiekiama dalinai arba visiškai iš išorės, pavyzdžiui, kaitinimo įtaisų ir (arba) šilumokaičių; ir (arba) generuojama oksiduojant dalį pirolizės kokso (M21) oksiduojančiu agentu, ypač deguonimi (M31).

9. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antrasis proceso etapas (P2) atliekamas esant temperatūrai tarp 600 ir 1600 °C, pageidautina, tarp 700 ir 1400 °C, ypač pageidautina tarp 850 ir 1000 °C.

10. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis proceso etapas (P1) ir (arba) antrasis proceso etapas (P2) yra atliekamas esant slėgiui tarp 1 ir 60 barų, pageidautina, tarp 5 ir 25 barų, ypač pageidautina, tarp 10 ir 15 barų.

11. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pirmasis proceso etapas (P1) ir antrasis proceso etapas (P2) yra vykdomi tame pačiame slėgio reaktoriuje (A24).

12. Būdas pagal vieną iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad elektros ir (arba) mechaninė energija (E2) yra generuojama (C11, C31) trečiojo proceso etapo (P3) angliavandenilius ir (arba) metanolį (M61) oksidavus į oksidacijos dujas (M27), kurios iš esmės susideda iš anglies dioksido ir vandens.

13. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad grynas deguonis (M31) yra naudojamas kaip oksiduojantis agentas.

14. Būdas pagal 12 arba 13 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vanduo yra kondensuojamas ir (arba) atskiriamas nuo oksidacijos dujų (M27).

15. Būdas pagal vieną iš 12-14 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent dalis oksidacinių dujų (M27) yra tiekiama atgal pirmajam utilizavimo proceso etapui (P1) ir (arba) antrajam proceso etapui (P2), ir (arba) trečiajam proceso etapui (P3).

16. Būdas pagal vieną iš 1-15 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad elektros ir (arba) mechaninė energija (E1) yra generuojama aušinant sintezės dujas (M24) šilumokaityje (A44, A46), kur susidaro garai (M50, M50, M51, M52) ir (arba) kitos karštos dujos, iš kurių elektros ir (arba) mechaninė energija (E1) yra generuojama, naudojant šiluminį variklį (A62), pageidautina, garų turbiną.

17. Įranga (Z), skirta energijai (E1, E2, E4) generuoti ir (arba) angliavandeniliams ir metanoliui (M60, M61) gaminti, utilizuojant karbonatines medžiagas (M10, M11), neišmetant į atmosferą anglies dioksido, su utilizavimo įrenginiu (A), apimančiu utilizavimo vienetą (AB)

su pirmuoju subvienetu (AC, P1), skirtu atlikti karbonatinių medžiagų (M11) pirolizę tam, kad susidarytų pirolizės koksas (M21) ir pirolizės dujos (M22);

antrasis subvienetas (AD, P2), skirtas pirolizės kokso (M21) pavertimui dujomis degančiame sluoksnyje, esant 850 °C arba aukštesnei temperatūrai, kad susidarytų sintezės dujos (M24) ir liekanos (M91, M92, M93, M94); ir

trečiasis subvienetas (AE, P3), skirtas atlikti sintezės dujų (M24) konversiją Fišerio-Tropšo sintezės arba skystos fazės metanolio sintezės dėka į angliavandenilius ir (arba) metanolį (M60, M61);

b e s i s k i r i a n t i tuo, kad visi trys utilizavimo įrenginio (AB) subvienetai (AC, AD, AE) yra sandariai uždaryti slėgio atžvilgiu, ir sudaro iš esmės uždarą ciklą;

transportavimo vamzdis, skirtas pirolizės dujoms (M22), sujungia pirmąjį subvienetą (AC, P1) slėgio atžvilgiu sandariai su antruoju subvienetu (AD, P2), kur pirolizės dujų įėjimo į antrąjį subvienetą taškas yra dujų fazėje virš degančio sluoksnio, suformuoto pirolizės kokso (M21);

antrame proceso etape yra pateikiamos priemonės deguonies (M31) ir, jei reikia, garų (M50) pūtimui į degantį sluoksnį, suformuotą iš pirolizės kokso, kur pirolizės dujų įėjimo taškas yra erdviniu požiūriu atskirtas nuo deguonies įėjimo taško;

transportavimo vamzdis, skirtas sintezės dujoms (M24), antrąjį subvienetą (AD, P2) slėgio atžvilgiu sandariai sujungia su trečiuoju subvienetu (AE, P3); ir

pakartotinai panaudojamų dujų (M25) transportavimo vamzdis trečiąjį subvienetą (AE, P3) slėgio atžvilgiu sandariai sujungia su pirmuoju subvienetu (AC, P1).

18. Įranga pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vienas kompresorius (A41, A42, A43) yra išdėstytas išilgai bent vieno iš utilizavimo įrenginio (AB) minėtų transportavimo vamzdžių.

19. Įranga pagal 17 arba 18 punktą,, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kiekvienas iš utilizavimo įrenginio (AB) subvienetų (AC, AD, AE) apima vieną arba daugiau slėgio reaktorių (A14, A22, A24).

20. Įranga pagal vieną iš 17-19 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad utilizavimo įrenginio (AB) pirmasis subvienetas (AC) ir antrasis subvienetas (AD) apima bendrą slėgio reaktorių (A24).

21. Įranga pagal vieną iš 17-20 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad energijos įrenginys (C), skirtas elektros ir (arba) mechaninei energijai (E2), ir (arba) šiluminei energijai generuoti, naudojant kaip kurą (M61) angliavandenilius ir (arba) metanolį iš utilizavimo įrenginio (A).

22. Įranga pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad energijos įrenginys (C) yra aprūpintas pavaros įtaisu (C11), skirtu generuoti (C31) elektros ir (arba) mechaninę energiją (E2) iš kuro (M61), kur minėtas pavaros įtaisas (C11) gauna energiją, reikalingą veikimui, iš degalų (M61) oksidacijos į oksidacijos dujas (M27), iš esmės susidedančių iš anglies dioksido ir vandens, ir apima prietaisą, skirtą oksidacijos dujų (M27) kompresijai (C13) ir (arba) kondensavimui (C12).

23. Įranga pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad energijos įrenginio (C) pavaros įtaisas (C11) gali būti eksploatuojamas, naudojant gryną deguonį (M31) kaip oksiduojantį agentą.

24. Įranga pagal 22 arba 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad energijos įrenginio (C) pavaros įtaisas (C11) apima šilumokaitį (C12), skirtą oksiduojančių dujų srauto (M27) aušinimui, ties įėjimu į prietaisą (C13) ir (arba) ties išėjimu iš prietaiso, skirto oksidacijos dujų (M27) kompresijai ir (arba) kondensavimui.

25. Įranga pagal vieną iš 22-24 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad energijos įrenginio (C) pavaros įtaisas (C11) apima prietaisą, skirtą vandens (M41) kondensavimui ir (arba) atskyrimui nuo oksidacijos dujų (M27).

26. Įranga pagal vieną iš 22-25 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad energijos įrenginio (C) pavaros įtaisas (C11) yra aprūpintas saugykla (BB), skirta, atitinkamai, oksidacijos dujoms (M27) arba likutinėms dujoms (M26) surinkti po oksidacijos dujų (M27) kompresijos ir (arba) kondensacijos.

27. Įranga pagal vieną iš 22-26 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad energijos įrenginio (C) pavaros įtaisas (C11) yra vidaus degimo variklis, turintis mažiausiai vieną degimo kamerą (C21), skirtą skystam arba dujiniam kurui (M61) deginti su deguonimi (M31), su priemonėmis (C21, C30), skirtomis susidarančiam dujų slėgiui arba dujų tūriui paversti mechaniniu darbu, su padavimo įtaisu (C27), skirtu deguonies (M31) įnešimui į degimo kamerą (C21), ir su ventiliacijos įtaisu (C24), skirtu oksidacijos dujoms (M27) pašalinti iš degimo kameros (C21).

28. Įranga pagal 27 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad energijos įrenginio (C) pavaros įtaisas (C11) yra aprūpintas padavimo įtaisu (C28), skirtu vandens (M40) ir (arba) garų (M50) įnešimui į degimo kamerą (C21) ir (arba) į oksidacijos dujų srautą (M27), išėjus iš degimo kameros (C21).

29. Įranga pagal vieną iš 17-28 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad utilizavimo įrenginys (A) apima energijos bloką (AF), skirtą generuoti elektros ir (arba) mechaninę energiją (E1), su mažiausiai vienu pavaros įtaisu (A61), skirtu generuoti (A64) elektros ir (arba) mechaninę energiją (E1) iš garų (M50, M50, M51, M52) ir (arba) kitas karštas dujas, kurios buvo generuotos, arba buvo perkaitintos utilizavimo įrenginyje (AB).

30. Įranga pagal 29 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad utilizavimo įrenginio (A) energijos blokas (AF) apima pavaros įtaisas (A61), skirtą generuoti (A64) elektros ir (arba) mechaninę energiją (E1) iš garų (M50, M50, M51, M52) arba kitų karštų dujų, kurios buvo generuotos, arba buvo perkaitintos utilizavimo įrenginyje (AB); ir tuo, kad utilizavimo įrenginio (AB) cikle yra pateiktas mažiausiai vienas šilumokaitis (A44, A45, A32), skirtas kaitinimo garo (M51, M52) ir (arba) kitų dujų kaitinimui, ir (arba) generuoti garui (M50, M50).

31. Įranga pagal vieną iš 17-30 punktų, , b e s i s k i r i a n t i tuo, kad yra įdiegtas įrenginys (D), skirtas vandeniliui (M32) gaminti, ir priemonės, skirtos vandeniliui tiekti į utilizavimo įrenginį (AB).

---

(51) Int.Cl. ***C12P 21/00*** (2006.01)
C12N 1/12 (2006.01)
C12N 1/14 (2006.01)

(11) **2839012**

(13) T

(96) 13717769.7
(96) 2013-04-17
(97) 2015-02-25
(97) 2019-08-28
(86) PCT/EP2013/057956
(86) 2013-04-17
(87) WO 2013/156504
(87) 2013-10-24
(30) 12164458, 2012-04-17, EP
(72) JOST, Wolfgang, DE
KNAPPENBERGER, Mathias, DE
CLAUSSNITZER, Doreen, DE
SCHAAF, Andreas, DE
(73) Greenovation Biotech GmbH, 79108 Freiburg, DE
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Rekombinantinių baltymų sekrecijos padidinimo būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Rekombinantinio baltymo gamybos būdas augalo ląstelėse, turinčiose ląstelės sienelę, apimantis rekombinantinio baltymo sekrecijos per ląstelės sienelę pakopą, ekspresuojant baltymą augalo ląstelėse kultūros terpėje, turinčioje paviršiaus aktyvaus polimero ir monovalentinio metalo jonų derinį ir turinčioje osmoliariškumą ne mažiau kaip 0,32 osmol/l.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sekrecija į terpę įvyksta iš ląstelės apoplastinės erdvės.

3. Būdas arba pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad augalo ląstelė yra ląstelė augale arba augalo audinyje, ypač pageidautina samanų ląstelė.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ląstelė yra kultivuojama suspensijos kultūroje.

5. Būdas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad metalo jonai yra šarminio metalo jonai, pageidautina natrio, ir (arba) metalo jonų koncentracija terpėje yra mažiausiai 20 mM.

6. Būdas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad paviršiaus aktyvus polimeras yra polialkilglikolis, pageidautina polietilenglikolis, ir (arba) paviršiaus aktyvaus polimero koncentracija terpėje yra mažiausiai 0,05 masės %.

7. Būdas pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad terpė apima nitrato jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,2 mM koncentracijos, fosfato jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,05 mM koncentracijos, sulfato jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,02 mM koncentracijos, kalcio jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,1 mM koncentracijos, kalio jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,1 mM koncentracijos, natrio jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 20 mM koncentracijos arba jų derinius.

8. Būdas pagal bet kurį iš 1-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad prieš minėtą rekombinantinio baltymo sekrecijos į minėtą terpę pakopą ląstelės ankstesniame etape yra auginamos kultūros terpėje, kurios osmoliariškumas yra mažesnis kaip 0,1 osmol/l, ypač be minėtos sekrecijos, sukeliančios baltymo susikaupimą ląstelėje arba ląstelės apoplastinėje erdvėje.

9. Būdas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kultūros terpė, minėtoje ankstesnėje pakopoje, apima nitrato jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,2 mM koncentracijos, fosfato jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,05 mM koncentracijos, sulfato jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,02 mM koncentracijos, kalcio jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,1 mM koncentracijos, kalio jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,1 mM koncentracijos, arba jų derinius; ir (arba) apima natrio jonus dagiausiai 20 mM koncentracijos.

10. Būdas arba pagal 8 arba 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kultūros terpė minėtoje ankstesnėje pakopoje neapima paviršiaus aktyvaus polimero arba apima jį daugiausiai 0,08 masės % koncentracijos.

11. Būdas pagal bet kurį iš 8-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta ankstesnė pakopa atliekama nuo 2 iki 30 dienų laiko tarpą.

12. Būdas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta sekrecijos pakopa atliekama per mažiausiai 2 dienų, pageidautina 3-120 dienų laiko tarpą.

13. Kultūros terpė, tinkama skatinti sekreciją būdo pagal bet kurį iš 1-12 punktų priemonėmis, apimanti paviršiaus aktyvų polimerą mažiausiai 0,05 masės % kiekiu ir monovalentinio metalo jonus mažiausiai 20 mM koncentracijos ir turinti osmoliariškumą mažiausiai 0,32 osmol/l.

14. Kultūros terpė pagal 13 punktą apimanti nitrato jonus, pageidautina ne mažiau kaip 0,2 mM koncentracijos, fosfato jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,05 mM koncentracijos, sulfato jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,02 mM koncentracijos, kalcio jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,1 mM koncentracijos, kalio jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 0,1 mM koncentracijos, natrio jonus, pageidautina, ne mažiau kaip 40 mM koncentracijos, arba jų derinius.

15. Sausas auginimo terpės mišinys, skirtas kultūros terpės atstatymui arba pagal 13 arba 14 punktą.

---

(51) Int.Cl. ***F16F 1/393*** (2006.01)
F16F 1/54 (2006.01)
B63H 21/30 (2006.01)

(11) **3314143**

(13) T

(96) 16735572.6

(96) 2016-06-22

(97) 2018-05-02

(97) 2019-08-14

(86) PCT/EP2016/001062

(86) 2016-06-22

(87) WO 2016/206803

(87) 2016-12-29

(30) UB20151661, 2015-06-25, IT
UB201612831 U, 2016-05-23, IT

(72) VEZZO, Giacomo, IT

(73) Soleco Engineering S.r.l., 20128 Milano, IT

(74) dr. Juozas LAPIENIS, 45, UAB „MSP Europe“, Šeimyniškių g. 21-92, LT-09236 Vilnius, LT

(54) Modulinis varpo formos vibracijos slopinimo blokas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 10.

(57) 1. Modulinis varpo formos vibracijos slopinimo blokas (10), (10'), apimantis:
- apvaliai išdėstytą viršutinį korpusą arba dangtį (12), viduje įgaubtą;
- apvaliai išdėstytą apatinį korpusą arba pagrindą (14) su į išore išgaubta kūgine sritimi (16) ir su integruotu plokščiu rėmu (20), turinčiu skyles (22), kai kurios iš jų yra pailgos;
- minėti korpusai (12) ir (14) yra atitinkamai numatyti su centrine ištisine kiauryme (26), (42);
- elastinius elementus (18), (18‘), turinčius centrinę ištisinę kiaurymę (32) arba (19);
- ir įvorę (23) arba (24), turinčią ašinę skylę (23') arba (36),
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta korpuso (12) centrinė ištisinė kiaurymė (26) apibrėžia daugiakampę formą, pritaikytą tam, kad būtų įterpiama įvorės (24) šešiakampė galvutė (26') arba įvorės (23) viena arba daugiau briaunų (35), minėtos įvorės pakaitomis mechaniniu būdu sujungia tarpusavyje vieną su kitu dangtį (12) ir pagrindą (14) ir ant jų į tarpą įterptą elastinį elementą (18) arba (18'), pagrindo (14) centrinė ištisinė kiaurymė (42) yra apribota periferine briauna (40), suformuota ant žiedinės galvutės (38), esančios pagrindo (14) išgaubtos dalies (16) viršuje ir išlenktos žemyn iš esmės 90° kampu.

2. Vibracijos slopinimo blokas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta įvorė (23) viršutiniame gale apima srieginę dalį (25), kurios skersmuo yra mažesnis, palygus su tos pačios įvorės apatiniu cilindriniu kūnu ar stiebu (27) priešingame apatiniame gale, turinčią vientisą plokštė (29), kurios skersmuo yra didesnis atžvilgiu briaunos (40), apibrėžiančios apatinio korpuso (14) centrinę ištisinę kiaurymę (42).

3. Vibracijos slopinimo blokas pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta įvorė (23) iš apačios yra įkišama į pagrindo (14) skylę (42), praeina pro elastinio elemento (18') skylę (19) ir dangčio (12) skylę (26), iš jos išsikiša sriegine dalimi (25), ant kurios yra užsukama šešiakampė veržlė (31), tokiu būdu atliekamas sujungimas tarp įvorės (23) ir minėtos briaunos, ir, tuo pačiu metu, stabiliai mechaniškai susijungiami pats dangtis, elastinis elementas (18') ir apatinis korpusas (14).

4. Vibracijos slopinimo blokas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta įvorė (24) yra numatyta viršutiniame gale su riebokšlių (30), tuo tarpu tos pačios įvorės (24) priešingas apatinis galas turi dalį (34), kurios skersmuo yra mažesnis, aprūpintą išoriniu sriegiu ir suformuojančią žiedinę sumažintą dalį (24'), minėta dalis (34) yra įsukta į centrinę skylę (52) atitinkamai su sriegių į diską panašaus elemento (50), kuris remiasi į minėto apskritimo briauną (40) su tarpine izoliacine poveržle (44), minėta izoliacinė poveržlė (44), yra numatyta su centrine skyle (46), kurioje yra sumontuota spyruoklinė poveržlė (48), turinti centrinę skylę (48').

5. Modulinis varpo formos vibracijos slopinimo blokas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad įvorė (24) išsikiša iš į diską panašaus elemento (50), turinčio apatinė dalį, ant kurios yra suformuota skersai išdėstyta ištisinė kiaurymė (56), skirta priverstiniam kaiščio (58) ar panašaus elemento įterpimui.

6. Vibracijos slopinimo blokas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad elastinis elementas (18') yra iš esmės nupjauto kūgio formos centrinėje viršutinės pusės dalyje (21), suformuotoje papildomai prie vidinio paviršiaus, apibrėžto dangčio (12) vidiniu paviršiumi, tuo metu kai apatinės pusės dalyje, kuri lieka atidengta, tarp minėto dangčio ir pagrindo (16) elastinis elementas (18') apibrėžia įgaubtą profilio žiedą (33).

7. Vibracijos slopinimo blokas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plokščias rėmas (20) pagal pakraštį ir šalia minėto apskritimo arba išpjautų skylių (22) turi abėcėlinių arba galbūt raidinių ir skaitmeninių nuorodų (39), tinkamų apibrėžti kaip galima daugiau elastinių elementų (18), (18') identifikavimo kodų.

---

(51) Int.Cl. ***G01K 1/08*** (2006.01)
G01N 27/07 (2006.01)
G01F 23/24 (2006.01)
G01F 23/26 (2006.01)

(11) **3115757**

(13) T

(96) 16176041.8

(96) 2016-06-23

(97) 2017-01-11

(97) 2019-09-04

(30) 102015212655, 2015-07-07, DE

(72) Klattenhoff, Jürgen, DE
Schröter, Holger, DE

(73) Gestra AG, 28215 Bremen, DE

(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT

(54) Matavimo zondas, skirtas bent vienam matuojamam skysčio dydžiui nustatyti
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 5.

(57) 1. Matavimo zondas (18), skirtas bent vienam matuojamam skysčio dydžiui nustatyti įrenginyje, ypač talpykloje, su bent vienu matavimo kūnu (20), kur matavimo kūnas (20) apima vieną ar daugiau laidininkų (36, 38, 40, 42) išmatuotam dydžiui aptikti ir/arba matavimo signalui, reiškiančiam išmatuotą dydį, įvesti, kur matavimo kūnas (20) apima pagrindinį kūną (44), pagamintą iš keraminės medžiagos, kuris bent dalinai laiko laidininką arba laidininkus (36, 38, 40, 42), kur pagrindinis kūnas pagamintas iš keraminės medžiagos suformuoja matavimo kūno išorinį kontūrą, kontaktuojantį su skysčiu, ir laidininkas (36, 38, 40, 42) yra sukepintas pagrindinio kūno (44) viduje, kur laidininkas arba laidininkai turi laidininko sekciją, kuri yra sukepinta bent beveik per visą pagrindinio kūno ilgį, kur laidininkas arba laidininkai (36, 38, 40, 42) yra pagaminti iš kompozicinės medžiagos arba juose yra kompozicinė medžiaga keramikos pagrindu, ir kur bent vienas laidininkas (36) yra sumontuotas maksimaliam užpildymo skysčiu (2) lygiui nustatyti ir/arba laidininkas (42) yra sumontuotas minimaliam užpildymo skysčiu (2) lygiui nustatyti ir/arba laidininkas (40) yra sumontuotas nenutrūkstamam užpildymo skysčiu (2) lygiui įrenginyje nustatyti.

2. Matavimo zondas pagal punktą 1, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad laidininkai (36, 38, 40, 42) matavimo kūne yra sumontuoti skysčio laidumui įrenginio viduje nustatyti.

3. Matavimo zondas pagal bet kurį iš punktų 1 ir 2, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas laidininkas (74) yra sukonstruotas kaip temperatūros jutiklis, geriau kaip varžinis termometras, skirtas temperatūrai įrenginyje nustatyti ir/arba yra skirtas nenutrūkstamam užpildymo skysčiu (2) lygiui įrenginyje nustatyti.

4. Matavimo zondas pagal bet kurį iš punktų 1-3, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pagrindinio kūno (44) viduje bent vienas laidininkas (74) yra sukonstruotas iš esmės U-pavidalo, kur geriau laidininko galai baigiasi matavimo kūno (20') galinėje pusėje (52'), ir/arba b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas laidininkas (36, 38, 40, 42) tęsiasi iš esmės dalinai lygiagrečiai matavimo kūno (20) centrinei ašiai (46).

5. Matavimo zondas pagal bet kurį iš punktų 1-4, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas laidininkas (36, 38, 40, 42) yra išdėstytas bendraašiai su matavimo kūno (20) centrine ašimi (46) ir/arba b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vienas ar daugiau laidininkų (36, 38, 40, 42) yra išdėstyti per atstumą nuo centrinės ašies (46).

6. Matavimo zondas pagal bet kurį iš punktų 1-5, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas laidininkas (36, 38, 42) baigiasi matavimo kūno (20) paviršiuje kontaktuojant su skysčiu (2) ir/arba b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad matavimo kūnas (20) yra sukonstruotas strypo pavidalo.

7. Matavimo zondas pagal bet kurį iš punktų 1-6, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad laidininkas arba laidininkai (36, 38, 40, 42) strypo pavidalo matavimo kūno (20) sekcijos (56) gale yra prijungti elektrai laidžiu būdu atitinkamai prie jungiamojo laidininko (54, 54'), skirto išmatuotam dydžiui ir/arba matavimo signalui perduoti.

8. Matavimo zondas pagal bet kurį iš punktų 1-7, b e s i s k i r i a n t i s matavimo kūno laikikliu (24) su matavimo kūnui (20) skirtu priėmikliu (58), kuriame matavimo kūnas (20) yra dalinai sumontuotas, geriau matavimo kūno (20) viena iš galinių sekcijų (56) ir/arba b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad matavimo kūno laikiklis (24) turi vamzdžio pavidalo korpusą, kurio laisvame gale yra išdėstytas priėmiklis (58), skirtas matavimo kūnui (20).

9. Matavimo zondas pagal punktą 8, b e s i s k i r i a n t i s sandarikliu (64), ypač riebokšliu, skirtu sandarinimui tarp laikiklio (24) matavimo kūno (20).

10. Matavimo zondas pagal bet kurį iš punktų 1-9, b e s i s k i r i a n t i s temperatūros jutikliu (72), sukonstruotu atskirai nuo matavimo kūno (20), skirtu, ypač skysčio (2) skystos fazės arba dujinės fazės arba garų fazės, temperatūrai įrenginio viduje nustatyti.

11. Matavimo zondas pagal punktą 8, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad temperatūros jutiklis (72) yra sumontuotas bent dalinai matavimo kūno laikiklio (24) viduje.

12. Matavimo zondas pagal bet kurį iš punktų 1–11, turintis zondo pagrindą (26) su tvirtinamuoju flanšu (28), skirtu įrenginio sieniniai daliai angos (16) plote tvirtinti, kur matavimo kūno laikiklis (24) su matavimo kūnu (20) įsikiša į įrenginį, zondo pagrindo (26) dalis išdėstyta įrenginio išorėje ir anga (16) yra uždaryta zondo pagrindu (26).

13. Talpykla (1) ypač boileris, suspaustai skystai terpei laikyti, su
- iš esmės uždaryta talpyklos siena ir
- matavimo zondu (18) pagal bet kurį iš punktų 1-12, išsikišančiu per talpyklos sienoje esančią angą (16) į talpyklos vidų.

---

(51) Int.Cl. ***G02F 1/11*** (2006.01)
G01N 21/63 (2006.01)
G01N 21/3581 (2014.01)

(11) **2629142**

(13) T

(96) 12155266.5

(96) 2012-02-14

(97) 2013-08-21

(97) 2019-05-08

(72) Huber, Rupert, DE
Schubert, Olaf, DE
Kaplan, Daniel, FR

(73) Fastlite, 06600 Antibes, FR

(74) Valters GENCS, 66, J. Basanavičiaus g. 26, Vilnius, LT

(54) Greitas optinės delsos skenavimo būdas ir aparatas, naudojantis akustinės-optinės difrakcijos priklausomybę nuo laiko
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 4.

(57) 1. Būdas, skirtas skenuoti laiko delsą tarp tuo pačiu metu generuojamų ultra trumpų optinių impulsų (12), kurių trukmė yra trumpesnė nei 10 ps, porų ir iš eilės einančių antrųjų ultra trumpų optinių impulsų (15), kurių trukmė trumpesnė nei 10 ps, kai pirmasis ir antrasis optiniai impulsai turi tą patį pasikartojimo dažnį, kai minėtieji iš eilės einantys antrieji ultra trumpi impulsai perduodami teikiami akustinei-optinei Bragg difrakcijai vienu akustiniu impulsu, sklindančiu per visą akustinės-optinės medžiagos ilgį akustiniame-optiniame difrakcijos įrenginyje (16,101) apytiksliai vienoje tiesėje su minėtų antrųjų ultra trumpų optinių impulsų optinio pluošto sklidimo kryptimi, kai delsos skenavimas gaunamas sklindant minėtam vienam akustiniam impulsui minėtoje akustinėje-optinėje medžiagoje per laikotarpį, kada vienas akustinis impulsas sklinda per akustinę-optinę medžiaga ir sąveikauja su paskesniais antraisiais ultra trumpais optiniais impulsais.

2. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, kai paeiliui sklindantys antrieji ultra trumpi optiniai impulsai teikiami į antrąją akustinę-optinę difrakciją antrojoje akustinėje-optinėje medžiagoje, kur antrojo ultra trumpo impulso laiko formos kitimas dėl antrosios akustinės-optinės difrakcijos dalinai arba visiškai kompensuoja antrojo ultra trumpo impulso laiko kitimo laiko formą, kurią sukelia apibrėžties 1 punkte nurodyta akustinė-optinė difrakcija.

3. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, kur paskesni antriniai ultra trumpi optiniai impulsai teikiami po minėto delsos skenavimo į išplėtimo įtaisą, skirtą padidinti impulso pralaidumą, minėtam išplėtimo įtaisui pasiekiant minėtą pralaidumo padidinimą netiesine sąveika.

4. Būdas pagal apibrėžties 1 punktą, kur keletas minėtų paeiliui einančių ultra trumpų optinių impulsų lygiagrečių optinių kelių su nepriklausomais akustinės-optinės difrakcijos įtaisais, pagal nurodytuosius apibrėžties 1 punkte, naudojami nuosekliai laiko atžvilgiu, siekiant sumažinti arba pašalinti nejautrumo laiką, kai iš eilės sklindantys antrieji ultra trumpi optiniai impulsai nesąveikauja su vienu akustiniu impulsu.

5. Aparatas, skirtas skenuoti laiko delsą tarp tuo pačiu metu generuojamų paeiliui einančių pirmųjų ultra trumpų optinių impulsų (12) porų ir po to sklindančių antrųjų ultra trumpų optinių impulsų (15) , trumpesnių nei 10 ps, kai pirmasis ir antrasis optiniai impulsai turi tą patį pasikartojimo dažnį, kurį sudaro:

- akustinių impulsų generatorius (17), turintis akustinius dažnius, atitinkančius optinių impulsų optinius dažnius;
- akustinės-optinės difrakcijos įtaisas su (16, 101) su akustine-optine medžiaga, kurioje paeiliui einantys antrieji ultra trumpi impulsai teikiami akustinei-optinei Bragg difrakcijai vienu akustiniu impulsu, sklindančiu per visą akustinės-optinės medžiagos ilgį, kai delsos skenavimas atliekamas minėtam akustiniam impulsui sklindant per minėtą medžiagą per laikotarpį, per kurį vienas akustinis impulsas pereina per akustinę-optinę medžiagą ir sąveikauja su iš eilės sklindančiais antraisiais ultra trumpais optiniais impulsais, ir akustinės-optinės difrakcijos įtaisas (16,101) su akustine-optine medžiaga, sukonfigūruotas taip, kad pasiektų apytikrį lygiagretumą tarp minėtų paeiliui einančių ultra trumpų optinių impulsų optinio spindulio sklidimo krypties ir minėto akustinio impulso akustinio spindulio sklidimo krypties, ir kur aparatas sudaro keletą minėtų paeiliui einančių ultra trumų optinių impulsų lygiagrečių optinių kelių su nepriklausomais akustinės-optinės difrakcijos įtaisais (16, 101), pagal pirmiau pateiktą aprašymą, naudojami nuosekliai laiko atžvilgiu siekiant sumažinti arba pašalinti nejautrumo laiką, kai iš eilės sklindantys antrieji ultra trumpi optiniai impulsai nesąveikauja su vienu akustiniu impulsu.

6. Aparatas pagal apibrėžties 5 punktą, kuriame kanalų šakotuvas naudojamas nuosekliai siųsti iš eilės sklindančius antruosius ultra trumpus optinius impulsus į minėtus kelis optinius kelius, dėl ko minėti akustiniai difrakcijos įtaisai ima sąveikauti.

7. Aparatas pagal apibrėžties 5 arba 6 punktus, kuriame kanalų tankintuvas naudojamas nuosekliai siųsti iš eilės sklindančius antruosius ultra trumpus optinius impulsus iš minėtų keleto optinių kelių.

8. Aparatas pagal bet kurį apibrėžties 5-7 punktus, sudarantis optinį stiprintuvą, skirtą sustiprinti iš eilės sklindančius antruosius ultra trumpus optinius impulsus, siekiant kompensuoti optinius nuostolius.

9. Aparatas pagal bet kurią apibrėžties 5-8 punktus, taip pat sudarantis išplėtimo įtaisą, skirtą padidinti impulso pralaidumą po minėto delsos skenavimo, kai minėtas išplėtimo įtaisas pasiekia minėtą pralaidumo padidėjimą netiesine sąveika.

10. Siurblių ir zondų tyrimų sistema, kuriai būdinta tai, jog ji sudaro aparatą pagal apibrėžties 5-9 punktus ir apimanti:

- lazerį (11), generuojantį ultra trumpų šviesos impulsų seriją,

- impulsų dalytuvą, skirtą suskaidyti ultra trumpų šviesos impulsų seriją į minėtus iš eilės sklindančius pirmuosius ir antruosius ultra trumpus optinius impulsus, kai kiekvienas iš minėtų iš eilės sklindančių pirmųjų ir antrųjų ultra trumpų optinių impulsų gali būti arba siurblio (12), arba zondo (15) impulsais.

11. Sistema pagal apibrėžtį 10, kurioje minėtas aparatas, skirtas skenuoti laiko delsą, yra aparatas pagal apibrėžties 9 punktą.

12. Sistema pagal apibrėžties 11 punktą, kurioje mechaninė impulso delsos fazė (14) yra pridėta į siurblio optinį kelią arba zondo optinį kelią.

13. Sistema, skirta tirti tyrimo objektų elektromagnetines savybes THz dažnių diapazone, naudojant posistemį pagal apibrėžties 11 punktą, kurioje siurblio impulsas yra naudojamas generuoti terahercų bangą naudojant elektrooptinės kartos įtaisą, o zondo impulsas yra naudojamas generuoti minėtą terahercų bangą, pateiktą sąveikauti su tyrimo objektu, per minėtą delsos laikotarpį po terahercų bangos generavimo, naudojant elektrooptinį detektorių.

---

(51) Int.Cl. ***G06Q 10/08*** (2012.01)
G06K 7/10 (2006.01)
G06K 17/00 (2006.01)

(11) **3400562**

(13) T

(96) 17701795.1

(96) 2017-01-05

(97) 2018-11-14

(97) 2019-07-31

(86) PCT/EP2017/050197

(86) 2017-01-05

(87) WO 2017/118691

(87) 2017-07-13

(30) 16382002, 2016-01-05, EP

(72) ALVAREZ GONZALEZ, Mario, ES

(73) Tisular Safety, S.L.U., 24007 Le n, ES

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Aukštadažnė profesinės rizikos prevencijos valdymo sistema

Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 2.

(57) 1. Aukštadažnė darbo saugos protokolų valdymo ir vieno ar daugiau darbuotojų (1) sukeltų nelaimingų atsitikimų atvejų tyrimo sistema, apimanti ryšio tinklą, jungiantį minėtus darbuotojus (1) su vienu ar daugiau vadovų (2) per interneto arba mobiliojo ryšio tinklą (3), ir vieną ar daugiau serverių (4) bei duomenų bazių (5), prijungtų prie minėto ryšio tinklo, papildomai apimanti:

- daugybę radijo dažnio žymenų (6), pritaisytų prie daiktų ir įrankių, kuriuos darbuotojai (1) naudoja darbo metu, kur minėtos radijo dažnio žymenos (6) apima priemones duomenims perduoti radijo dažniu;

- vieną ar daugiau mobiliųjų galinių įrenginių (7), pritaikytų naudoti darbuotojams (1) ir radijo dažnio žymenų (6) perduodamiems duomenims priimti, kur minėti mobilieji galiniai įrenginiai (7) gali būti prijungiami prie interneto arba mobiliojo ryšio tinklo (3);

- vieną ar daugiau administravimo įtaisų (9, 9', 9“), prijungtų prie interneto arba mobiliojo ryšio tinklo (3) mobiliųjų galinių įrenginių (7) perduodamiems ir (arba) serverių (4) registruojamiems ar analizuojamiems duomenims priimti, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad radijo dažnio žymenos (6) apima vieną ar daugiau akselerometų, pritaikytų duomenims, susijusiems su darbuotojų (1) veiksmais ir (arba) minėtų darbuotojų (1) naudojamais daiktais bei įrankiais generuoti.

2. Sistema pagal ankstesnį punktą, papildomai apimanti vieną ar daugiau nešiojamųjų radijo dažnio nuskaitymo įtaisų (8), pritaikytų naudoti darbuotojams ir su radijo dažnio žymenomis (6) susijusiems duomenims registruoti, kur minėti radijo dažnių nuskaitymo įtaisai (8) apima priemones duomenims radijo dažniu perduoti į radijo dažnio žymenas (6) ir nešiojamus mobiliuosius galinius įrenginius (7).

3. Sistema pagal ankstesnį punktą, kur duomenų perdavimo tarp radijo dažnio žymenų (6) ir mobiliųjų galinių įrenginių (7) priemonės apima „Bluetooth“ ir (arba) RFID ryšio technologijas.

4. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur radijo dažnio žymenų (6) nuskaitymo dažnių juosta yra 800–1000 MHz, 2400–2483,5 MHz arba 2402–2480 MHz.

5. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur mobilieji galiniai įrenginiai (7) yra mobilieji telefonai.

6. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur radijo dažnio žymenos (6) apima ilgai veikiančias arba iš naujo įkraunamas baterijas.

7. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur radijo dažnio žymenos (6) ir (arba) radijo dažnio nuskaitymo įtaisai (8) apima izoliavimo arba apsaugos nuo drėgmės, temperatūros, smūgių ir (arba) dulkių priemones.

8. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur administravimo įtaisai (9, 9’, 9“) apima kompiuterius (9), planšetinius kompiuterius (9’) ir (arba) mobiliuosius telefonus (9“).

9. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur mobilieji galiniai įrenginiai (8) apima priemones geolokaciniams duomenims perduoti į serverius (4) per interneto arba mobiliojo ryšio tinklą (3).

10. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur mobiliuosiuose galiniuose įrenginiuose (8) ir (arba) serveriuose (4) įdiegta viena ar daugiau taikomųjų programų su radijo dažnio žymenomis (6) susijusių administravimo duomenų ataskaitoms arba vadovams (2) ir (arba) darbuotojams (1) skirtiems įspėjamiesiems pranešimams generuoti.

11. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur mobilieji galiniai įrenginiai (7) apima priemones radijo dažnio žymenų (6) ir (arba) minėtų mobiliųjų galinių įrenginių (7) generuojamiems duomenims sinchroniškai arba asinchroniškai perduoti į serverius (4).

12. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur radijo dažnio žymenos (6) apima sutvirtinimo priemones joms apsaugoti nuo gadinamojo poveikio, kuris kyla, darbuotojams (1) darbo metu naudojant įrangą arba įrankius ar atliekant jų techninės priežiūros darbus.

---

(51) Int.Cl. ***H01J 37/32*** (2006.01)
H01J 37/34 (2006.01)
C23C 14/56 (2006.01)
(11) **2534277**
(13) T
(96) 11702234.3
(96) 2011-02-07
(97) 2012-12-19
(97) 2019-05-08
(86) PCT/EP2011/051715
(86) 2011-02-07
(87) WO 2011/095619
(87) 2011-08-11
(30) 10152960, 2010-02-08, EP
(72) WIAME, Hugues, BE
DEBELLE, Thomas, BE
BELLET, Philippe, BE
(73) AGC Glass Europe, 1348 Louvain-la-Neuve, BE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Modulinis padengimo įrenginys
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 0.

(57) 1. Modulinis vakuuminio padengimo įrenginys, turintis bent vieną modulį, apimantį bent vieną padengimo zoną su bent viena tikslinės medžiagos šaltinio sekcija ir bent vieną

siurbimo zoną su siurbimo priemonėmis, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siurbimo zona apima bent vieną tikslinės medžiagos šaltinio sekciją, siekiant naudoti šią siurbimo zoną kaip papildomą padengimo zoną, ir tuo, kad prie siurbimo zonos yra prijungtas bent vienas turbomolekulinis siurblys.

2. Modulinis vakuuminio padengimo įrenginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad padengimo įrenginio kiekvieno modulio bent viena siurbimo zona apima bent vieną tikslinės medžiagos šaltinio sekciją.

3. Modulinis vakuuminio padengimo įrenginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turbomolekulinis siurblys yra pritvirtintas prie šaltinio sekcijos katodo dangčio.

4. Modulinis vakuuminio padengimo įrenginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta siurbimo zona apima dujų įpurškimo priemones.

5. Esamo modulinio vakuuminio padengimo įrenginio, turinčio bent vieną modulį, apimantį bent vieną padengimo zoną su bent viena tikslinės medžiagos šaltinio sekcija ir bent vieną siurbimo zoną su siurbimo priemonėmis, efektyvumo pagerinimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vieną tikslinės medžiagos šaltinio sekciją įterpia į siurbimo zoną, siekiant naudoti šią siurbimo zoną kaip papildomą padengimo zoną, ir tuo, kad bent vieną turbomolekulinį siurblį įterpia į siurbimo zoną kartu su šaltinio sekcija.

6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siurbimo zoną išsiurbia, naudojant siurbimo priemones, kol yra išpurškiama tikslinė medžiaga.

7. Modulinio vakuuminio padengimo įrenginio pagal bet kurį iš 1-4 punktų panaudojimas, siekiant gauti daugiasluoksnę dangą, apimančią bent tris sluoksnius sidabro pagrindu ant stiklinio pagrindo.

Patento perleidimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **2430041**
(51) Int.Cl. ***C07K 14/37*** (2006.01)
(13) T
(54) Prie vėžinių ląstelių prisirišantys rekombinantiniai lektinai su priešnavikiniu aktyvumu, ir gavimo būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Unichem Laboratories Limited, Mumbai - 100102, Maharashtra, IN
2019-11-12

---

(11) **2499161**
(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
(13) T
(54) Specifiniai antikūnai, skirti klaudinui 6 (CLDN6)
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Astellas Pharma Inc., Tokyo 103-8411, JP
TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gemeinnützige GmbH, 55131 Mainz, DE
2019-11-07

---

(11) **2824070**
(51) Int.Cl. ***C01B 33/037*** (2006.01)
C30B 11/00 (2006.01)
C30B 29/06 (2006.01)
H01L 31/0288 (2006.01)
C01B 33/021 (2006.01)
(13) T
(54) Didelio grynumo silicio gamybos būdas
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) FERROSOLAR R&D, S.L., 28046 Madrid, ES
2019-11-07

---

(11) **2824071**
(51) Int.Cl. ***C01B 33/037*** (2006.01)
B01J 6/00 (2006.01)
C30B 29/06 (2006.01)
F27D 1/00 (2006.01)
F27D 1/18 (2006.01)
F27B 14/08 (2006.01)
(13) T
(54) Silicio valymo įrenginys

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) FERROSOLAR R&D, S.L., 28046 Madrid, ES
2019-11-07

---

(11) **3106148**

(51) Int.Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)

(13) T

(54) Burnoje disperguojamos dozės vienetas, turintis estetrolio komponentą

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) Estetra SPRL, BE-4000 Liege, BE
2019-11-13

Europos patento pakeitimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) **2383418**

(51) Int.Cl. ***E06C 1/12*** (2006.01)
E06C 9/08 (2006.01)
E06C 9/14 (2006.01)
E06C 7/08 (2006.01)

(13) T

(54) Sustumiamos pakabinamos kopėčios

(73) Piristeel OY, Metallitie 4, 62200 Kauhava, FI

(46) 2017-03-10
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Piristeel Oy, Teollisuustie 5, 62100 Lapua, FI
2019-11-11

---

(11) **2430041**

(51) Int.Cl. ***C07K 14/37*** (2006.01)

(13) T

(54) Prie vėžinių ląstelių prisirišantys rekombinantiniai lektinai su priešnavikiniu aktyvumu, ir gavimo būdas

(46) 2019-02-25

(74) Aušra PAKĖNIENĖ, 50, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio/atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Reda ŽABOLIENĖ, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
2019-11-12

Europos patentų išplėtimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 75 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1292612	2019-05-01
1624869	2019-05-07
1756372	2019-05-05
1880744	2019-05-02
2316454	2019-05-07

Europos patentai,
laikomi negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos patentų
įstatymo 71 straipsnio 5 dalį

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1352537	2019-07-03
1540655	2019-07-03
1643895	2019-07-10

Europos patentai, pripažinti negaliojančiais pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1853250	2019-08-12
2180128	2019-09-04
2276744	2019-07-20
2424514	2019-05-09
2646470	2019-06-11

Europos patentų galiojimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 81 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1747023	2019-05-03
1753440	2019-05-04
1771206	2019-05-06
1854555	2019-05-08
1877105	2019-04-28
1879623	2019-05-02
2012833	2019-05-01
2021328	2019-05-04
2155717	2019-05-07
2275414	2019-04-27
2276795	2019-04-28
2279256	2019-04-28
2280618	2019-04-27
2285972	2019-04-28
2300904	2019-05-08
2304100	2019-04-28
2424991	2019-04-27
2427654	2019-05-05
2427711	2019-04-27
2501540	2019-05-04
2517765	2019-04-27
2647717	2019-04-28
2704822	2019-05-03
2705049	2019-05-01

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
2801555	2019-05-07
2847846	2019-05-08
2849730	2019-05-01
2990421	2019-04-29
2997016	2019-05-05
3137093	2019-04-29
3150199	2019-05-01

Europos patentai,
laikomi ab initio negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 79 straipsnio 5 dalį

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1587111	2019-07-03	1811923	2019-07-10
1624534	2019-07-10	1812905	2019-07-03
1684521	2019-07-03	1814564	2019-07-03
1720389	2019-07-03	1824395	2019-07-03
1725172	2019-07-03	1824786	2019-07-10
1725358	2019-07-10	1827714	2019-07-10
1729727	2019-07-03	1835642	2019-07-10
1732001	2019-07-10	1836522	2019-07-10
1733362	2019-07-10	1836753	2019-07-03
1738112	2019-07-03	1838843	2019-07-10
1742566	2019-07-03	1840026	2019-07-10
1750009	2019-07-03	1844172	2019-07-03
1751333	2019-07-10	1849119	2019-07-10
1751537	2019-07-10	1852430	2019-07-03
1756477	2019-07-10	1853400	2019-07-03
1770953	2019-07-10	1857825	2019-07-10
1775548	2019-07-10	1859356	2019-07-10
1779146	2019-07-03	1866865	2019-07-10
1791314	2019-07-10	1869982	2019-07-10
1794747	2019-07-10	1872193	2019-07-03
1794933	2019-07-03	1878278	2019-07-10
1803118	2019-07-03	1878524	2019-07-03
1806990	2019-07-10	1879475	2019-07-10
1807656	2019-07-03	1880406	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1880569	2019-07-10	1951854	2019-07-03
1882125	2019-07-03	1954905	2019-07-03
1886391	2019-07-03	1963547	2019-07-03
1888602	2019-07-10	1963771	2019-07-10
1888819	2019-07-10	1966248	2019-07-10
1895494	2019-07-03	1966389	2019-07-10
1903900	2019-07-10	1969340	2019-07-10
1906098	2019-07-03	1969346	2019-07-10
1911883	2019-07-03	1974225	2019-07-03
1914875	2019-07-10	1976237	2019-07-10
1915208	2019-07-10	1976940	2019-07-10
1917787	2019-07-10	1978782	2019-07-03
1918650	2019-07-10	1978875	2019-07-10
1919404	2019-07-03	1982075	2019-07-03
1919546	2019-07-10	1986459	2019-07-10
1924223	2019-07-03	1991963	2019-07-03
1929207	2019-07-10	1993575	2019-07-03
1929227	2019-07-03	1993718	2019-07-03
1931147	2019-07-10	1996063	2019-07-03
1932489	2019-07-03	1996127	2019-07-03
1934801	2019-07-03	1997344	2019-07-10
1937606	2019-07-10	1998730	2019-07-03
1938199	2019-07-10	2000387	2019-07-03
1945148	2019-07-03	2001409	2019-07-10
1948932	2019-07-03	2005547	2019-07-03
1949137	2019-07-10	2011678	2019-07-03
1949148	2019-07-03	2014262	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2016476	2019-07-10	2080315	2019-07-03
2016612	2019-07-03	2081374	2019-07-03
2017998	2019-07-03	2081545	2019-07-03
2018446	2019-07-10	2082315	2019-07-10
2020910	2019-07-10	2083965	2019-07-03
2021875	2019-07-10	2086307	2019-07-10
2023026	2019-07-03	2086782	2019-07-10
2023777	2019-07-03	2087472	2019-07-10
2023864	2019-07-10	2087513	2019-07-10
2024084	2019-07-10	2088976	2019-07-03
2024714	2019-07-03	2089531	2019-07-10
2032924	2019-07-10	2089802	2019-07-03
2033833	2019-07-03	2092621	2019-07-03
2038809	2019-07-03	2095214	2019-07-10
2051333	2019-07-10	2097287	2019-07-03
2053952	2019-07-03	2100713	2019-07-03
2056255	2019-07-03	2102775	2019-07-03
2063937	2019-07-03	2103542	2019-07-03
2063945	2019-07-03	2104490	2019-07-03
2066346	2019-07-03	2107599	2019-07-03
2069679	2019-07-03	2111095	2019-07-10
2070153	2019-07-03	2112743	2019-07-03
2072936	2019-07-03	2113112	2019-07-03
2075890	2019-07-03	2114264	2019-07-03
2076280	2019-07-10	2114870	2019-07-03
2079921	2019-07-10	2115112	2019-07-03
2080167	2019-07-03	2116694	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2117191	2019-07-10	2155159	2019-07-10
2117219	2019-07-10	2155421	2019-07-03
2118725	2019-07-10	2155497	2019-07-10
2123612	2019-07-10	2156122	2019-07-03
2124088	2019-07-10	2156671	2019-07-10
2125286	2019-07-10	2158302	2019-07-10
2127272	2019-07-10	2158752	2019-07-10
2127419	2019-07-03	2158992	2019-07-03
2127877	2019-07-03	2161341	2019-07-03
2129066	2019-07-03	2162758	2019-07-10
2129068	2019-07-03	2163302	2019-07-03
2129473	2019-07-03	2163341	2019-07-10
2130074	2019-07-03	2164379	2019-07-03
2131892	2019-07-10	2164797	2019-07-03
2138838	2019-07-03	2173197	2019-07-03
2142383	2019-07-10	2173512	2019-07-10
2144619	2019-07-03	2173558	2019-07-03
2145375	2019-07-03	2176032	2019-07-03
2147334	2019-07-03	2176165	2019-07-10
2147573	2019-07-03	2176759	2019-07-10
2149014	2019-07-10	2177803	2019-07-10
2150701	2019-07-10	2179532	2019-07-10
2154149	2019-07-10	2181254	2019-07-03
2154354	2019-07-03	2181791	2019-07-03
2154578	2019-07-03	2183109	2019-07-03
2154596	2019-07-03	2183523	2019-07-10
2155122	2019-07-10	2185219	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2185693	2019-07-03
2187106	2019-07-03
2187852	2019-07-03
2188972	2019-07-10
2190875	2019-07-10
2191177	2019-07-10
2192041	2019-07-10
2195597	2019-07-03
2198955	2019-07-10
2201415	2019-07-03
2201461	2019-07-10
2202468	2019-07-03
2202758	2019-07-03
2202855	2019-07-10
2209743	2019-07-03
2209856	2019-07-10
2210623	2019-07-10
2211283	2019-07-10
2211721	2019-07-10
2213764	2019-07-03
2214573	2019-07-03
2215734	2019-07-03
2216729	2019-07-10
2217255	2019-07-03
2217541	2019-07-03
2218010	2019-07-03
2219806	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2220649	2019-07-03
2222210	2019-07-03
2224504	2019-07-03
2225684	2019-07-03
2225782	2019-07-03
2227706	2019-07-10
2229645	2019-07-03
2230752	2019-07-10
2232151	2019-07-03
2234153	2019-07-03
2236375	2019-07-10
2236731	2019-07-03
2237044	2019-07-03
2237396	2019-07-03
2238528	2019-07-03
2239457	2019-07-10
2239465	2019-07-03
2241398	2019-07-03
2241721	2019-07-03
2242815	2019-07-03
2242877	2019-07-03
2243276	2019-07-10
2244776	2019-07-03
2244943	2019-07-03
2245383	2019-07-10
2245894	2019-07-10
2247204	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2247414	2019-07-10	2271840	2019-07-10
2248594	2019-07-10	2271945	2019-07-03
2249008	2019-07-03	2274703	2019-07-10
2249307	2019-07-03	2276408	2019-07-10
2249426	2019-07-10	2277578	2019-07-10
2249626	2019-07-03	2278274	2019-07-03
2249745	2019-07-10	2278826	2019-07-03
2250716	2019-07-03	2278871	2019-07-10
2251060	2019-07-03	2278933	2019-07-10
2251495	2019-07-03	2279291	2019-07-03
2253219	2019-07-10	2279421	2019-07-03
2253847	2019-07-03	2279433	2019-07-03
2254387	2019-07-10	2280225	2019-07-10
2255516	2019-07-03	2281352	2019-07-10
2256447	2019-07-03	2282247	2019-07-10
2256506	2019-07-03	2282612	2019-07-10
2259091	2019-07-10	2283258	2019-07-03
2259307	2019-07-03	2283580	2019-07-10
2259346	2019-07-03	2284725	2019-07-10
2259475	2019-07-03	2285872	2019-07-03
2262209	2019-07-03	2286441	2019-07-10
2262474	2019-07-03	2287486	2019-07-10
2265376	2019-07-10	2287686	2019-07-10
2265690	2019-07-03	2289095	2019-07-03
2266706	2019-07-10	2289143	2019-07-03
2269043	2019-07-03	2289222	2019-07-03
2271798	2019-07-03	2290131	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2290694	2019-07-10	2310687	2019-07-10
2291048	2019-07-03	2312306	2019-07-03
2291119	2019-07-03	2313966	2019-07-03
2291121	2019-07-10	2314063	2019-07-10
2291588	2019-07-03	2314273	2019-07-10
2292996	2019-07-03	2314973	2019-07-10
2294380	2019-07-10	2315487	2019-07-03
2294718	2019-07-03	2319265	2019-07-03
2296089	2019-07-03	2319393	2019-07-10
2298049	2019-07-10	2320875	2019-07-03
2298453	2019-07-10	2321987	2019-07-10
2299163	2019-07-10	2322489	2019-07-03
2299547	2019-07-10	2323171	2019-07-03
2299556	2019-07-03	2323612	2019-07-10
2300757	2019-07-03	2323947	2019-07-03
2301150	2019-07-03	2324091	2019-07-03
2302448	2019-07-03	2324587	2019-07-03
2302743	2019-07-10	2324619	2019-07-03
2303499	2019-07-03	2324647	2019-07-10
2304126	2019-07-03	2325662	2019-07-03
2304504	2019-07-03	2326182	2019-07-03
2305628	2019-07-03	2328294	2019-07-03
2305954	2019-07-03	2328349	2019-07-03
2306001	2019-07-10	2331048	2019-07-10
2306564	2019-07-03	2331777	2019-07-03
2307994	2019-07-03	2332089	2019-07-10
2309188	2019-07-03	2333588	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2333617	2019-07-10	2359247	2019-07-10
2334110	2019-07-03	2359974	2019-07-03
2335033	2019-07-10	2360851	2019-07-03
2336053	2019-07-10	2360887	2019-07-10
2336702	2019-07-03	2361411	2019-07-10
2337120	2019-07-10	2363820	2019-07-03
2338010	2019-07-10	2363937	2019-07-03
2339448	2019-07-03	2364379	2019-07-03
2339829	2019-07-10	2364650	2019-07-03
2340151	2019-07-10	2365017	2019-07-03
2340975	2019-07-03	2366238	2019-07-03
2342303	2019-07-03	2367659	2019-07-10
2344222	2019-07-10	2367660	2019-07-10
2345859	2019-07-10	2367688	2019-07-03
2346234	2019-07-03	2368031	2019-07-03
2346351	2019-07-03	2368116	2019-07-03
2348255	2019-07-03	2368527	2019-07-03
2349856	2019-07-10	2369460	2019-07-03
2350894	2019-07-03	2370455	2019-07-03
2350908	2019-07-10	2371448	2019-07-03
2351285	2019-07-03	2372366	2019-07-03
2353110	2019-07-10	2373871	2019-07-10
2353490	2019-07-10	2375374	2019-07-03
2354728	2019-07-03	2376011	2019-07-03
2355236	2019-07-10	2376150	2019-07-03
2355812	2019-07-10	2376173	2019-07-03
2358768	2019-07-03	2376897	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2378057	2019-07-10	2390497	2019-07-10
2380223	2019-07-10	2390517	2019-07-03
2380465	2019-07-03	2390711	2019-07-10
2380506	2019-07-03	2392015	2019-07-03
2380773	2019-07-10	2392451	2019-07-03
2380948	2019-07-03	2392852	2019-07-03
2381111	2019-07-10	2393245	2019-07-10
2381543	2019-07-10	2393421	2019-07-03
2382693	2019-07-10	2394387	2019-07-10
2382746	2019-07-03	2395566	2019-07-10
2382841	2019-07-10	2395807	2019-07-03
2383064	2019-07-03	2396723	2019-07-03
2383320	2019-07-10	2398138	2019-07-10
2383360	2019-07-03	2398596	2019-07-03
2383906	2019-07-10	2399722	2019-07-10
2384479	2019-07-10	2401186	2019-07-10
2385318	2019-07-03	2401651	2019-07-03
2385798	2019-07-03	2401775	2019-07-03
2385994	2019-07-03	2402399	2019-07-10
2386090	2019-07-03	2405120	2019-07-10
2387273	2019-07-03	2405891	2019-07-03
2387870	2019-07-10	2406292	2019-07-03
2388401	2019-07-10	2406828	2019-07-10
2388570	2019-07-03	2408006	2019-07-03
2388666	2019-07-03	2409089	2019-07-10
2389009	2019-07-10	2412438	2019-07-10
2389204	2019-07-03	2413207	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2413992	2019-07-03	2430198	2019-07-03
2414013	2019-07-03	2430726	2019-07-03
2414669	2019-07-10	2430818	2019-07-03
2415140	2019-07-10	2431132	2019-07-03
2415610	2019-07-03	2431252	2019-07-10
2416406	2019-07-03	2431685	2019-07-03
2416462	2019-07-03	2432148	2019-07-03
2416491	2019-07-10	2432270	2019-07-10
2418599	2019-07-10	2432292	2019-07-10
2419997	2019-07-10	2433007	2019-07-10
2421185	2019-07-03	2433336	2019-07-10
2422402	2019-07-03	2433374	2019-07-10
2422527	2019-07-10	2433414	2019-07-03
2422888	2019-07-10	2433436	2019-07-10
2423795	2019-07-03	2433540	2019-07-03
2424123	2019-07-03	2433915	2019-07-10
2424926	2019-07-03	2433980	2019-07-10
2424952	2019-07-10	2433988	2019-07-03
2426438	2019-07-10	2434233	2019-07-03
2426609	2019-07-10	2434246	2019-07-10
2427044	2019-07-03	2435048	2019-07-03
2427779	2019-07-10	2435776	2019-07-03
2428855	2019-07-03	2436069	2019-07-10
2429146	2019-07-10	2436114	2019-07-10
2429331	2019-07-10	2436990	2019-07-03
2429719	2019-07-10	2437068	2019-07-03
2430122	2019-07-03	2438438	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2438511	2019-07-03
2438613	2019-07-03
2439064	2019-07-10
2439920	2019-07-03
2440349	2019-07-03
2441154	2019-07-10
2441181	2019-07-10
2442252	2019-07-03
2444933	2019-07-10
2444966	2019-07-10
2446640	2019-07-10
2447519	2019-07-10
2447631	2019-07-10
2448082	2019-07-03
2449490	2019-07-10
2450381	2019-07-03
2450908	2019-07-03
2451653	2019-07-03
2451991	2019-07-03
2453044	2019-07-10
2453223	2019-07-03
2453810	2019-07-03
2456149	2019-07-03
2456682	2019-07-03
2457339	2019-07-10
2458681	2019-07-03
2459073	2019-07-03
2460435	2019-07-03
2461589	2019-07-10
2461990	2019-07-10
2462729	2019-07-03
2462730	2019-07-03
2462867	2019-07-03
2464106	2019-07-10
2465025	2019-07-03
2465172	2019-07-03
2465443	2019-07-03
2466921	2019-07-03
2467897	2019-07-03
2469398	2019-07-10
2470763	2019-07-10
2470818	2019-07-10
2471347	2019-07-10
2471612	2019-07-10
2472154	2019-07-10
2472716	2019-07-10
2473277	2019-07-03
2473882	2019-07-10
2474091	2019-07-03
2474162	2019-07-03
2474299	2019-07-10
2475218	2019-07-03
2475301	2019-07-10
2475435	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2475893	2019-07-03	2492462	2019-07-03
2476046	2019-07-10	2492914	2019-07-10
2477403	2019-07-03	2493532	2019-07-10
2477586	2019-07-10	2494292	2019-07-10
2478730	2019-07-10	2494486	2019-07-10
2479701	2019-07-03	2495073	2019-07-10
2479894	2019-07-03	2495574	2019-07-10
2479941	2019-07-03	2495699	2019-07-10
2480013	2019-07-10	2495791	2019-07-10
2481363	2019-07-10	2497215	2019-07-03
2482230	2019-07-10	2498318	2019-07-03
2483911	2019-07-10	2498518	2019-07-10
2484150	2019-07-03	2498793	2019-07-10
2485058	2019-07-03	2499008	2019-07-10
2485115	2019-07-10	2499098	2019-07-03
2485807	2019-07-03	2499405	2019-07-03
2485989	2019-07-10	2499717	2019-07-10
2486666	2019-07-03	2499757	2019-07-03
2487574	2019-07-03	2500194	2019-07-03
2487742	2019-07-03	2500676	2019-07-03
2489160	2019-07-10	2500689	2019-07-03
2489226	2019-07-03	2503607	2019-07-03
2489244	2019-07-03	2504642	2019-07-03
2490397	2019-07-03	2505482	2019-07-10
2491167	2019-07-10	2507938	2019-07-03
2491228	2019-07-10	2509083	2019-07-10
2491915	2019-07-03	2509162	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2509218	2019-07-10
2509542	2019-07-10
2510643	2019-07-03
2511029	2019-07-03
2511235	2019-07-10
2511666	2019-07-03
2512911	2019-07-10
2513282	2019-07-10
2514324	2019-07-03
2514862	2019-07-03
2515639	2019-07-03
2516099	2019-07-03
2516868	2019-07-03
2517255	2019-07-03
2517292	2019-07-03
2517665	2019-07-03
2520329	2019-07-10
2521055	2019-07-10
2521151	2019-07-03
2521343	2019-07-03
2521378	2019-07-10
2521526	2019-07-03
2522093	2019-07-10
2522450	2019-07-10
2522560	2019-07-03
2522574	2019-07-03
2522809	2019-07-10
2522898	2019-07-03
2522919	2019-07-10
2523203	2019-07-03
2524469	2019-07-03
2524569	2019-07-03
2524914	2019-07-03
2525093	2019-07-03
2525146	2019-07-10
2525492	2019-07-10
2525610	2019-07-10
2525907	2019-07-10
2526330	2019-07-10
2527733	2019-07-10
2527741	2019-07-03
2527744	2019-07-03
2528155	2019-07-10
2528418	2019-07-03
2528534	2019-07-03
2529143	2019-07-10
2529844	2019-07-03
2529936	2019-07-10
2530408	2019-07-03
2530551	2019-07-10
2530580	2019-07-10
2530912	2019-07-03
2530926	2019-07-03
2531128	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2531458	2019-07-10	2547730	2019-07-10
2532078	2019-07-03	2548182	2019-07-10
2532200	2019-07-03	2548989	2019-07-03
2533505	2019-07-03	2549336	2019-07-03
2534565	2019-07-03	2549534	2019-07-03
2535195	2019-07-10	2549555	2019-07-03
2536555	2019-07-03	2550235	2019-07-03
2536586	2019-07-03	2550580	2019-07-03
2537275	2019-07-03	2550632	2019-07-10
2538863	2019-07-03	2551340	2019-07-03
2538907	2019-07-10	2551853	2019-07-03
2539171	2019-07-10	2552130	2019-07-03
2539646	2019-07-03	2552642	2019-07-10
2540704	2019-07-03	2553894	2019-07-10
2541298	2019-07-03	2555227	2019-07-03
2541609	2019-07-03	2555391	2019-07-03
2541626	2019-07-03	2555664	2019-07-03
2544333	2019-07-03	2556407	2019-07-10
2544668	2019-07-10	2556472	2019-07-10
2545341	2019-07-10	2558809	2019-07-10
2546284	2019-07-10	2559157	2019-07-10
2546331	2019-07-03	2559176	2019-07-03
2546824	2019-07-03	2559240	2019-07-10
2547234	2019-07-10	2560255	2019-07-10
2547288	2019-07-03	2561184	2019-07-03
2547479	2019-07-10	2562108	2019-07-10
2547640	2019-07-10	2562384	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2562722	2019-07-10
2563508	2019-07-10
2564044	2019-07-03
2564194	2019-07-10
2564657	2019-07-03
2566409	2019-07-03
2566516	2019-07-03
2566671	2019-07-03
2567135	2019-07-10
2567217	2019-07-03
2567290	2019-07-10
2567440	2019-07-10
2568698	2019-07-10
2568853	2019-07-03
2569422	2019-07-03
2569698	2019-07-10
2569922	2019-07-03
2570013	2019-07-10
2570906	2019-07-10
2571169	2019-07-03
2571188	2019-07-10
2571189	2019-07-10
2571945	2019-07-10
2572758	2019-07-03
2572811	2019-07-03
2573346	2019-07-03
2573545	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2573929	2019-07-10
2573968	2019-07-10
2575683	2019-07-03
2576269	2019-07-10
2576803	2019-07-10
2577162	2019-07-10
2577163	2019-07-10
2577474	2019-07-10
2577507	2019-07-03
2577679	2019-07-03
2577753	2019-07-10
2577949	2019-07-10
2578643	2019-07-10
2579027	2019-07-03
2579180	2019-07-03
2581286	2019-07-10
2581806	2019-07-03
2582534	2019-07-03
2583067	2019-07-03
2586968	2019-07-10
2586975	2019-07-03
2587001	2019-07-03
2587046	2019-07-03
2587060	2019-07-10
2587169	2019-07-03
2587358	2019-07-03
2587359	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2587561	2019-07-03	2598291	2019-07-10
2587782	2019-07-03	2598996	2019-07-10
2589737	2019-07-10	2600107	2019-07-03
2590112	2019-07-10	2600108	2019-07-03
2590288	2019-07-03	2600117	2019-07-10
2591073	2019-07-03	2600220	2019-07-03
2591886	2019-07-03	2600235	2019-07-03
2591918	2019-07-10	2601822	2019-07-10
2592437	2019-07-10	2602581	2019-07-03
2592563	2019-07-03	2602592	2019-07-03
2592628	2019-07-03	2603021	2019-07-03
2592651	2019-07-10	2603944	2019-07-03
2594299	2019-07-03	2604822	2019-07-10
2594745	2019-07-03	2604913	2019-07-10
2594793	2019-07-03	2605300	2019-07-03
2594874	2019-07-10	2605722	2019-07-03
2595673	2019-07-10	2606222	2019-07-03
2595747	2019-07-03	2606977	2019-07-03
2596619	2019-07-10	2607160	2019-07-03
2597140	2019-07-03	2607594	2019-07-03
2597171	2019-07-10	2607748	2019-07-10
2597270	2019-07-10	2609372	2019-07-03
2597452	2019-07-10	2610395	2019-07-03
2597540	2019-07-03	2611019	2019-07-10
2597835	2019-07-10	2611133	2019-07-10
2597918	2019-07-10	2611582	2019-07-03
2597993	2019-07-03	2612534	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2612812	2019-07-10	2621777	2019-07-10
2612982	2019-07-10	2623086	2019-07-10
2613440	2019-07-10	2623137	2019-07-03
2613930	2019-07-03	2623355	2019-07-10
2613933	2019-07-10	2623811	2019-07-03
2614026	2019-07-03	2625004	2019-07-03
2614475	2019-07-03	2625476	2019-07-03
2614703	2019-07-10	2625908	2019-07-03
2615816	2019-07-03	2626402	2019-07-10
2616404	2019-07-10	2626606	2019-07-03
2616572	2019-07-10	2626888	2019-07-10
2616924	2019-07-03	2626970	2019-07-03
2617156	2019-07-03	2627143	2019-07-03
2617218	2019-07-10	2627149	2019-07-03
2617229	2019-07-10	2627239	2019-07-10
2617376	2019-07-03	2627909	2019-07-10
2617998	2019-07-03	2628575	2019-07-03
2618135	2019-07-03	2628594	2019-07-10
2618245	2019-07-03	2628636	2019-07-10
2618913	2019-07-03	2628859	2019-07-03
2618931	2019-07-03	2628860	2019-07-03
2619476	2019-07-10	2629451	2019-07-10
2619626	2019-07-10	2629891	2019-07-10
2620758	2019-07-10	2629942	2019-07-10
2620892	2019-07-10	2630776	2019-07-10
2621043	2019-07-10	2630822	2019-07-10
2621752	2019-07-10	2631766	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2632146	2019-07-03	2643153	2019-07-03
2632237	2019-07-10	2643370	2019-07-03
2632359	2019-07-03	2643738	2019-07-03
2632717	2019-07-03	2644419	2019-07-10
2633040	2019-07-10	2645108	2019-07-03
2633099	2019-07-03	2646085	2019-07-10
2633122	2019-07-10	2646792	2019-07-10
2633976	2019-07-10	2647873	2019-07-10
2635174	2019-07-03	2647907	2019-07-03
2635640	2019-07-10	2648212	2019-07-03
2636449	2019-07-03	2648532	2019-07-03
2636785	2019-07-03	2648561	2019-07-03
2637331	2019-07-03	2648842	2019-07-03
2637393	2019-07-10	2649804	2019-07-10
2637869	2019-07-03	2649859	2019-07-10
2638081	2019-07-03	2650694	2019-07-03
2638324	2019-07-10	2651179	2019-07-10
2638865	2019-07-10	2651568	2019-07-10
2638926	2019-07-10	2651581	2019-07-03
2639518	2019-07-10	2651859	2019-07-03
2640143	2019-07-10	2651958	2019-07-03
2641487	2019-07-10	2652211	2019-07-03
2641891	2019-07-03	2652523	2019-07-03
2642031	2019-07-10	2653179	2019-07-10
2642322	2019-07-10	2653652	2019-07-10
2642892	2019-07-03	2653895	2019-07-10
2643012	2019-07-10	2654601	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2654798	2019-07-03
2654971	2019-07-03
2655086	2019-07-03
2655689	2019-07-03
2655883	2019-07-03
2656389	2019-07-10
2657791	2019-07-10
2658777	2019-07-03
2658840	2019-07-03
2658906	2019-07-03
2659236	2019-07-03
2659350	2019-07-03
2659601	2019-07-10
2660122	2019-07-03
2660249	2019-07-10
2660863	2019-07-10
2661109	2019-07-03
2661155	2019-07-03
2661879	2019-07-10
2661907	2019-07-03
2662605	2019-07-03
2662890	2019-07-03
2663016	2019-07-10
2663064	2019-07-03
2663783	2019-07-10
2663919	2019-07-03
2663995	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2664457	2019-07-03
2664843	2019-07-10
2664955	2019-07-10
2665168	2019-07-10
2665687	2019-07-03
2666079	2019-07-03
2666320	2019-07-03
2666582	2019-07-03
2666591	2019-07-03
2666829	2019-07-10
2667303	2019-07-03
2667353	2019-07-10
2667565	2019-07-10
2667569	2019-07-10
2667890	2019-07-03
2668662	2019-07-03
2668674	2019-07-10
2668912	2019-07-03
2669132	2019-07-03
2669184	2019-07-10
2669186	2019-07-10
2669196	2019-07-03
2669320	2019-07-10
2669635	2019-07-10
2669705	2019-07-10
2669802	2019-07-03
2670598	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2670599	2019-07-03	2678424	2019-07-03
2671065	2019-07-10	2678480	2019-07-03
2671794	2019-07-03	2678779	2019-07-10
2671795	2019-07-03	2679066	2019-07-10
2672133	2019-07-10	2679099	2019-07-10
2672134	2019-07-10	2679360	2019-07-10
2672636	2019-07-03	2680632	2019-07-03
2672783	2019-07-10	2680782	2019-07-10
2672800	2019-07-10	2680877	2019-07-10
2673055	2019-07-10	2681017	2019-07-03
2673125	2019-07-10	2681034	2019-07-03
2673146	2019-07-10	2681300	2019-07-03
2673286	2019-07-03	2681303	2019-07-10
2673879	2019-07-10	2681623	2019-07-10
2674217	2019-07-10	2681662	2019-07-10
2674224	2019-07-03	2681686	2019-07-03
2674440	2019-07-03	2681822	2019-07-03
2674624	2019-07-03	2681882	2019-07-10
2675207	2019-07-10	2682123	2019-07-03
2675342	2019-07-03	2683330	2019-07-03
2675390	2019-07-10	2683450	2019-07-10
2676126	2019-07-03	2683491	2019-07-10
2677800	2019-07-03	2684147	2019-07-03
2677923	2019-07-10	2685280	2019-07-10
2677957	2019-07-03	2685307	2019-07-10
2678128	2019-07-10	2686017	2019-07-03
2678182	2019-07-03	2686641	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2687075	2019-07-03
2687238	2019-07-10
2687685	2019-07-03
2688083	2019-07-03
2688245	2019-07-10
2688354	2019-07-10
2689012	2019-07-03
2689265	2019-07-03
2689346	2019-07-10
2690158	2019-07-10
2690173	2019-07-03
2690551	2019-07-03
2691171	2019-07-03
2692065	2019-07-03
2692739	2019-07-03
2692796	2019-07-10
2692993	2019-07-10
2694555	2019-07-10
2694580	2019-07-10
2695047	2019-07-03
2695346	2019-07-03
2695864	2019-07-03
2696766	2019-07-03
2696878	2019-07-10
2697263	2019-07-03
2697942	2019-07-10
2698018	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2698473	2019-07-03
2698963	2019-07-10
2699034	2019-07-10
2699587	2019-07-03
2699671	2019-07-10
2701274	2019-07-10
2701321	2019-07-03
2702665	2019-07-03
2702820	2019-07-03
2703960	2019-07-10
2704192	2019-07-10
2704347	2019-07-03
2704537	2019-07-10
2704688	2019-07-10
2704785	2019-07-10
2704848	2019-07-03
2704892	2019-07-03
2705730	2019-07-03
2705832	2019-07-03
2705834	2019-07-03
2706110	2019-07-03
2706237	2019-07-10
2706260	2019-07-10
2706739	2019-07-03
2706795	2019-07-03
2706908	2019-07-10
2707006	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2707049	2019-07-03	2711682	2019-07-10
2707069	2019-07-03	2711833	2019-07-03
2707079	2019-07-10	2712159	2019-07-03
2707100	2019-07-10	2712707	2019-07-03
2707172	2019-07-10	2713021	2019-07-10
2707245	2019-07-03	2713620	2019-07-03
2707266	2019-07-03	2713670	2019-07-03
2707342	2019-07-03	2713891	2019-07-03
2707474	2019-07-10	2714327	2019-07-03
2707583	2019-07-10	2714543	2019-07-03
2707964	2019-07-10	2715256	2019-07-10
2707968	2019-07-10	2715520	2019-07-10
2708021	2019-07-10	2715521	2019-07-10
2708123	2019-07-03	2715560	2019-07-10
2708648	2019-07-03	2715599	2019-07-03
2708766	2019-07-03	2715953	2019-07-10
2708799	2019-07-03	2715963	2019-07-03
2709174	2019-07-03	2716460	2019-07-03
2709573	2019-07-03	2716866	2019-07-03
2709814	2019-07-03	2716926	2019-07-10
2709964	2019-07-10	2717024	2019-07-03
2710103	2019-07-03	2717143	2019-07-10
2710279	2019-07-10	2717281	2019-07-10
2710331	2019-07-03	2718001	2019-07-03
2710345	2019-07-10	2718164	2019-07-10
2710372	2019-07-10	2718599	2019-07-10
2710477	2019-07-10	2719164	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2719508	2019-07-10
2719734	2019-07-10
2719911	2019-07-10
2720249	2019-07-10
2721429	2019-07-10
2722182	2019-07-03
2722319	2019-07-03
2724521	2019-07-03
2725457	2019-07-03
2727731	2019-07-10
2727866	2019-07-03
2729745	2019-07-10
2729782	2019-07-10
2730036	2019-07-03
2730754	2019-07-10
2731236	2019-07-03
2731312	2019-07-10
2732098	2019-07-03
2732670	2019-07-03
2733459	2019-07-10
2734016	2019-07-03
2735094	2019-07-03
2735330	2019-07-10
2736116	2019-07-03
2736302	2019-07-10
2736444	2019-07-10
2736694	2019-07-10
2736755	2019-07-10
2736808	2019-07-03
2736974	2019-07-10
2737247	2019-07-03
2738157	2019-07-10
2738252	2019-07-10
2738579	2019-07-10
2738652	2019-07-10
2738879	2019-07-03
2739189	2019-07-03
2739360	2019-07-03
2740064	2019-07-03
2740162	2019-07-03
2740249	2019-07-03
2740298	2019-07-10
2740501	2019-07-03
2741222	2019-07-03
2741706	2019-07-03
2742288	2019-07-10
2743611	2019-07-10
2743680	2019-07-03
2744512	2019-07-03
2744555	2019-07-10
2744601	2019-07-03
2745357	2019-07-03
2745358	2019-07-10
2745399	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2746117	2019-07-10	2754953	2019-07-03
2746160	2019-07-03	2755127	2019-07-10
2746499	2019-07-03	2755823	2019-07-10
2746611	2019-07-03	2756586	2019-07-03
2746630	2019-07-10	2756654	2019-07-03
2746690	2019-07-10	2757109	2019-07-10
2747060	2019-07-10	2757153	2019-07-03
2747122	2019-07-03	2757710	2019-07-03
2748255	2019-07-10	2758245	2019-07-03
2748464	2019-07-03	2758260	2019-07-10
2748535	2019-07-10	2758573	2019-07-10
2749142	2019-07-03	2758778	2019-07-03
2749242	2019-07-03	2758788	2019-07-03
2749549	2019-07-03	2759515	2019-07-03
2749655	2019-07-03	2759641	2019-07-10
2749738	2019-07-03	2759720	2019-07-10
2749994	2019-07-10	2759779	2019-07-03
2750192	2019-07-03	2761633	2019-07-03
2750205	2019-07-10	2761773	2019-07-10
2750294	2019-07-03	2762002	2019-07-03
2750873	2019-07-10	2762802	2019-07-03
2751386	2019-07-10	2762814	2019-07-10
2751780	2019-07-03	2762925	2019-07-03
2752355	2019-07-03	2762951	2019-07-10
2752449	2019-07-03	2763365	2019-07-10
2754379	2019-07-03	2764272	2019-07-03
2754713	2019-07-10	2764895	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2765618	2019-07-03
2765762	2019-07-10
2765770	2019-07-03
2765924	2019-07-10
2765966	2019-07-10
2766642	2019-07-03
2766781	2019-07-03
2767260	2019-07-03
2767767	2019-07-03
2768785	2019-07-10
2769124	2019-07-03
2769452	2019-07-03
2769480	2019-07-03
2769879	2019-07-10
2770077	2019-07-10
2770775	2019-07-03
2771171	2019-07-03
2771250	2019-07-03
2772328	2019-07-03
2772744	2019-07-03
2772987	2019-07-03
2774207	2019-07-03
2774530	2019-07-10
2774685	2019-07-10
2775166	2019-07-10
2775256	2019-07-10
2775393	2019-07-10
2775421	2019-07-03
2775461	2019-07-03
2775471	2019-07-03
2775718	2019-07-10
2775792	2019-07-10
2775906	2019-07-03
2776259	2019-07-10
2777080	2019-07-03
2777318	2019-07-10
2778352	2019-07-03
2778881	2019-07-03
2778988	2019-07-03
2779420	2019-07-03
2779665	2019-07-10
2779675	2019-07-10
2779752	2019-07-03
2780363	2019-07-03
2781339	2019-07-10
2781346	2019-07-03
2782114	2019-07-10
2782241	2019-07-03
2782263	2019-07-03
2782408	2019-07-10
2782540	2019-07-10
2783459	2019-07-03
2783738	2019-07-03
2783874	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2784646	2019-07-03	2793353	2019-07-10
2785616	2019-07-03	2793408	2019-07-03
2785973	2019-07-10	2794519	2019-07-03
2786151	2019-07-03	2794929	2019-07-10
2786214	2019-07-03	2794962	2019-07-03
2786222	2019-07-03	2795279	2019-07-03
2786295	2019-07-10	2796187	2019-07-10
2786586	2019-07-03	2796366	2019-07-03
2787174	2019-07-03	2796387	2019-07-03
2788004	2019-07-03	2796757	2019-07-03
2788155	2019-07-10	2796998	2019-07-03
2788307	2019-07-03	2797050	2019-07-10
2788372	2019-07-10	2797069	2019-07-10
2788754	2019-07-03	2797187	2019-07-10
2788800	2019-07-03	2797371	2019-07-03
2789502	2019-07-03	2797424	2019-07-10
2789566	2019-07-10	2797626	2019-07-03
2789953	2019-07-03	2797641	2019-07-10
2790563	2019-07-03	2797963	2019-07-03
2791142	2019-07-03	2798096	2019-07-03
2791362	2019-07-03	2798358	2019-07-10
2791457	2019-07-03	2798366	2019-07-10
2791690	2019-07-03	2798458	2019-07-03
2791758	2019-07-10	2798871	2019-07-03
2792073	2019-07-03	2799118	2019-07-10
2792750	2019-07-03	2799209	2019-07-03
2792811	2019-07-03	2799294	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2799567	2019-07-03	2804529	2019-07-03
2799599	2019-07-10	2805218	2019-07-10
2799898	2019-07-10	2805226	2019-07-03
2800200	2019-07-03	2805404	2019-07-03
2800283	2019-07-10	2805458	2019-07-03
2800363	2019-07-03	2805659	2019-07-10
2800596	2019-07-03	2805786	2019-07-10
2801461	2019-07-10	2806230	2019-07-03
2801584	2019-07-10	2806286	2019-07-10
2801764	2019-07-03	2806299	2019-07-03
2801765	2019-07-03	2806606	2019-07-03
2801836	2019-07-10	2806630	2019-07-10
2801885	2019-07-10	2806694	2019-07-03
2801970	2019-07-10	2806766	2019-07-10
2802083	2019-07-10	2807191	2019-07-10
2802192	2019-07-03	2807816	2019-07-03
2802307	2019-07-03	2807887	2019-07-10
2802673	2019-07-03	2808192	2019-07-10
2803297	2019-07-03	2808200	2019-07-10
2803347	2019-07-10	2808257	2019-07-03
2803516	2019-07-10	2808410	2019-07-03
2803750	2019-07-03	2808418	2019-07-10
2803952	2019-07-10	2808582	2019-07-10
2804060	2019-07-03	2808745	2019-07-03
2804122	2019-07-10	2808819	2019-07-10
2804411	2019-07-10	2808944	2019-07-10
2804440	2019-07-10	2809122	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2809286	2019-07-10	2817180	2019-07-10
2809472	2019-07-03	2817436	2019-07-03
2809523	2019-07-03	2817716	2019-07-03
2809916	2019-07-03	2817971	2019-07-10
2810171	2019-07-03	2818729	2019-07-03
2810486	2019-07-10	2819561	2019-07-03
2810563	2019-07-03	2819598	2019-07-03
2810733	2019-07-03	2820784	2019-07-03
2810846	2019-07-10	2820970	2019-07-03
2811259	2019-07-03	2821039	2019-07-10
2811394	2019-07-03	2822116	2019-07-10
2811654	2019-07-03	2822305	2019-07-10
2812750	2019-07-10	2822629	2019-07-03
2813102	2019-07-03	2822938	2019-07-03
2813513	2019-07-03	2823995	2019-07-10
2813515	2019-07-10	2824225	2019-07-03
2814000	2019-07-03	2824532	2019-07-03
2814201	2019-07-10	2824559	2019-07-03
2814465	2019-07-03	2824827	2019-07-03
2815577	2019-07-03	2824905	2019-07-03
2815898	2019-07-10	2825420	2019-07-03
2816180	2019-07-03	2826106	2019-07-03
2816690	2019-07-03	2826620	2019-07-03
2816814	2019-07-03	2826710	2019-07-10
2816927	2019-07-03	2826987	2019-07-03
2817024	2019-07-10	2827276	2019-07-03
2817029	2019-07-10	2827474	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2828113	2019-07-10
2828983	2019-07-10
2829017	2019-07-03
2829090	2019-07-10
2829205	2019-07-03
2829287	2019-07-03
2829580	2019-07-10
2829899	2019-07-03
2830070	2019-07-10
2830126	2019-07-03
2830141	2019-07-03
2830293	2019-07-03
2830654	2019-07-03
2830876	2019-07-10
2831264	2019-07-10
2831284	2019-07-03
2831510	2019-07-10
2831982	2019-07-03
2833492	2019-07-10
2833498	2019-07-03
2833956	2019-07-10
2834475	2019-07-10
2834504	2019-07-03
2834670	2019-07-03
2834684	2019-07-10
2834702	2019-07-10
2834920	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2835167	2019-07-10
2836253	2019-07-03
2836999	2019-07-10
2837041	2019-07-03
2837058	2019-07-03
2838288	2019-07-03
2838298	2019-07-10
2838692	2019-07-03
2839239	2019-07-10
2839727	2019-07-10
2839963	2019-07-10
2840182	2019-07-03
2840255	2019-07-10
2840266	2019-07-03
2840688	2019-07-03
2841115	2019-07-10
2841736	2019-07-03
2842036	2019-07-03
2842049	2019-07-03
2842335	2019-07-10
2843266	2019-07-03
2843320	2019-07-03
2843379	2019-07-03
2843808	2019-07-10
2843893	2019-07-10
2843979	2019-07-10
2844203	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2844437	2019-07-10	2848858	2019-07-03
2844557	2019-07-10	2849050	2019-07-03
2844966	2019-07-10	2849359	2019-07-03
2845407	2019-07-10	2849810	2019-07-03
2845419	2019-07-03	2849960	2019-07-03
2845447	2019-07-10	2850008	2019-07-10
2845566	2019-07-03	2850368	2019-07-03
2845845	2019-07-03	2850445	2019-07-10
2846621	2019-07-10	2850476	2019-07-10
2846934	2019-07-10	2850592	2019-07-10
2847112	2019-07-10	2850607	2019-07-10
2847231	2019-07-10	2850619	2019-07-10
2847242	2019-07-10	2850625	2019-07-03
2847355	2019-07-10	2850727	2019-07-03
2847434	2019-07-03	2850780	2019-07-10
2847442	2019-07-10	2851114	2019-07-10
2847581	2019-07-03	2851826	2019-07-10
2847643	2019-07-10	2852080	2019-07-03
2847682	2019-07-03	2852093	2019-07-10
2847683	2019-07-03	2852132	2019-07-03
2847710	2019-07-03	2852136	2019-07-03
2847937	2019-07-10	2852157	2019-07-10
2847964	2019-07-10	2852361	2019-07-03
2847986	2019-07-10	2852701	2019-07-03
2848296	2019-07-03	2852713	2019-07-10
2848599	2019-07-10	2852844	2019-07-10
2848632	2019-07-10	2852899	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2853028	2019-07-10
2853817	2019-07-03
2854060	2019-07-10
2854158	2019-07-10
2854196	2019-07-03
2854380	2019-07-10
2854513	2019-07-03
2854559	2019-07-10
2854679	2019-07-10
2854888	2019-07-10
2854898	2019-07-10
2855159	2019-07-03
2855173	2019-07-10
2855876	2019-07-03
2855878	2019-07-03
2855888	2019-07-03
2856060	2019-07-10
2856108	2019-07-10
2856321	2019-07-10
2856393	2019-07-10
2856449	2019-07-10
2856526	2019-07-10
2856528	2019-07-03
2856652	2019-07-10
2856715	2019-07-03
2856716	2019-07-10
2856837	2019-07-10
2857108	2019-07-10
2857335	2019-07-03
2857634	2019-07-10
2857694	2019-07-10
2857740	2019-07-10
2858087	2019-07-03
2858169	2019-07-10
2858455	2019-07-03
2858652	2019-07-10
2858753	2019-07-03
2858849	2019-07-10
2859048	2019-07-03
2859204	2019-07-03
2860211	2019-07-10
2860422	2019-07-10
2860508	2019-07-03
2861381	2019-07-03
2861471	2019-07-03
2861475	2019-07-10
2862329	2019-07-10
2862616	2019-07-10
2862967	2019-07-10
2863104	2019-07-10
2863572	2019-07-03
2864712	2019-07-10
2866098	2019-07-03
2866388	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2866421	2019-07-03	2878688	2019-07-03
2868429	2019-07-03	2878993	2019-07-10
2868475	2019-07-03	2879129	2019-07-03
2868718	2019-07-10	2879842	2019-07-03
2869663	2019-07-10	2880185	2019-07-03
2872041	2019-07-03	2880200	2019-07-03
2872091	2019-07-03	2880499	2019-07-10
2872355	2019-07-03	2881065	2019-07-03
2873527	2019-07-10	2881190	2019-07-03
2873987	2019-07-03	2881330	2019-07-10
2874077	2019-07-03	2881644	2019-07-03
2875008	2019-07-10	2882425	2019-07-10
2875270	2019-07-03	2882620	2019-07-03
2875957	2019-07-03	2882985	2019-07-03
2876399	2019-07-03	2883488	2019-07-10
2876480	2019-07-03	2883914	2019-07-10
2876524	2019-07-03	2884202	2019-07-03
2876926	2019-07-03	2884332	2019-07-03
2877090	2019-07-10	2884655	2019-07-03
2877124	2019-07-10	2884687	2019-07-03
2877255	2019-07-03	2884725	2019-07-03
2877284	2019-07-10	2884736	2019-07-03
2877344	2019-07-03	2885073	2019-07-10
2877669	2019-07-03	2885182	2019-07-10
2877856	2019-07-10	2885187	2019-07-10
2877904	2019-07-03	2886349	2019-07-03
2878041	2019-07-03	2887274	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2887561	2019-07-03
2887692	2019-07-10
2887964	2019-07-03
2888118	2019-07-10
2888128	2019-07-10
2889708	2019-07-10
2889934	2019-07-03
2889941	2019-07-03
2890099	2019-07-10
2890748	2019-07-10
2891395	2019-07-03
2891701	2019-07-03
2891851	2019-07-03
2892332	2019-07-10
2892410	2019-07-10
2892560	2019-07-03
2893075	2019-07-03
2893076	2019-07-03
2893344	2019-07-03
2893767	2019-07-10
2893885	2019-07-03
2893977	2019-07-03
2894060	2019-07-10
2894378	2019-07-10
2895100	2019-07-03
2895185	2019-07-10
2895318	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2895365	2019-07-10
2895655	2019-07-10
2895760	2019-07-10
2895765	2019-07-10
2895876	2019-07-10
2896137	2019-07-10
2897103	2019-07-03
2897801	2019-07-10
2898495	2019-07-03
2898865	2019-07-10
2899034	2019-07-03
2899199	2019-07-03
2899203	2019-07-10
2899253	2019-07-03
2899331	2019-07-03
2900131	2019-07-03
2900417	2019-07-10
2900532	2019-07-10
2900554	2019-07-03
2900681	2019-07-10
2901036	2019-07-03
2901302	2019-07-03
2901357	2019-07-03
2901596	2019-07-10
2902103	2019-07-03
2902108	2019-07-03
2902459	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2902863	2019-07-03	2909774	2019-07-10
2903058	2019-07-03	2910528	2019-07-03
2903194	2019-07-03	2910782	2019-07-10
2903195	2019-07-03	2911017	2019-07-03
2903594	2019-07-03	2911191	2019-07-10
2903612	2019-07-10	2911224	2019-07-03
2903629	2019-07-10	2911383	2019-07-03
2903682	2019-07-10	2912294	2019-07-10
2904152	2019-07-03	2912822	2019-07-03
2904321	2019-07-03	2912879	2019-07-03
2905139	2019-07-03	2913979	2019-07-03
2905425	2019-07-10	2914160	2019-07-10
2905643	2019-07-03	2914221	2019-07-10
2905786	2019-07-10	2914381	2019-07-10
2906308	2019-07-03	2914400	2019-07-10
2906749	2019-07-03	2914465	2019-07-03
2906846	2019-07-03	2914546	2019-07-10
2906870	2019-07-03	2914606	2019-07-03
2907245	2019-07-10	2914631	2019-07-03
2907280	2019-07-10	2914900	2019-07-10
2907497	2019-07-03	2915576	2019-07-03
2908143	2019-07-10	2915610	2019-07-10
2908252	2019-07-10	2916029	2019-07-10
2908287	2019-07-10	2916289	2019-07-10
2908389	2019-07-03	2916537	2019-07-10
2908899	2019-07-10	2916543	2019-07-03
2909218	2019-07-10	2916819	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2917056	2019-07-03
2917162	2019-07-10
2917358	2019-07-10
2917359	2019-07-03
2917625	2019-07-03
2917653	2019-07-10
2917818	2019-07-03
2917979	2019-07-10
2917980	2019-07-10
2918132	2019-07-10
2918162	2019-07-03
2918305	2019-07-03
2918860	2019-07-10
2918861	2019-07-03
2918987	2019-07-03
2919276	2019-07-10
2919284	2019-07-03
2919332	2019-07-10
2919618	2019-07-10
2919685	2019-07-10
2919709	2019-07-10
2919823	2019-07-03
2920397	2019-07-10
2920463	2019-07-10
2920605	2019-07-10
2920882	2019-07-03
2921816	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2922320	2019-07-03
2922379	2019-07-03
2922836	2019-07-10
2923222	2019-07-03
2923412	2019-07-03
2924099	2019-07-03
2924291	2019-07-10
2924759	2019-07-03
2925048	2019-07-03
2925337	2019-07-03
2925413	2019-07-03
2925872	2019-07-10
2926073	2019-07-10
2926806	2019-07-03
2926851	2019-07-10
2927506	2019-07-03
2927775	2019-07-03
2928037	2019-07-03
2928086	2019-07-03
2929651	2019-07-03
2929670	2019-07-03
2930226	2019-07-10
2931071	2019-07-03
2931689	2019-07-10
2931701	2019-07-03
2931842	2019-07-03
2932125	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2932176	2019-07-10	2939470	2019-07-03
2932195	2019-07-10	2939745	2019-07-10
2932555	2019-07-10	2939759	2019-07-10
2932594	2019-07-03	2939802	2019-07-03
2932949	2019-07-03	2940236	2019-07-10
2933069	2019-07-03	2940242	2019-07-10
2933355	2019-07-03	2940302	2019-07-10
2933997	2019-07-10	2940367	2019-07-10
2934245	2019-07-10	2940566	2019-07-03
2934371	2019-07-10	2940864	2019-07-10
2935020	2019-07-03	2941396	2019-07-10
2935927	2019-07-03	2941557	2019-07-10
2936222	2019-07-03	2941901	2019-07-03
2936244	2019-07-10	2942142	2019-07-10
2936309	2019-07-10	2942529	2019-07-10
2936336	2019-07-03	2942595	2019-07-10
2936494	2019-07-03	2942598	2019-07-03
2936630	2019-07-03	2942693	2019-07-10
2937085	2019-07-10	2942837	2019-07-03
2937338	2019-07-10	2942847	2019-07-03
2937380	2019-07-10	2942932	2019-07-10
2937462	2019-07-10	2943007	2019-07-10
2937697	2019-07-03	2943325	2019-07-10
2937844	2019-07-03	2943622	2019-07-03
2938199	2019-07-03	2943742	2019-07-10
2938914	2019-07-03	2943750	2019-07-10
2939086	2019-07-03	2944554	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2944731	2019-07-10
2944760	2019-07-03
2944774	2019-07-03
2944966	2019-07-10
2945082	2019-07-10
2945125	2019-07-10
2945162	2019-07-10
2945578	2019-07-10
2945966	2019-07-03
2946248	2019-07-10
2946803	2019-07-03
2946858	2019-07-10
2946970	2019-07-10
2946972	2019-07-10
2947180	2019-07-03
2947287	2019-07-03
2947301	2019-07-10
2947304	2019-07-03
2947557	2019-07-03
2947560	2019-07-10
2947561	2019-07-10
2947603	2019-07-10
2947863	2019-07-03
2947944	2019-07-03
2948349	2019-07-03
2948560	2019-07-03
2948586	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2948855	2019-07-10
2949110	2019-07-03
2949505	2019-07-10
2949940	2019-07-10
2950043	2019-07-03
2950059	2019-07-10
2950072	2019-07-03
2950275	2019-07-03
2950288	2019-07-03
2950301	2019-07-10
2950397	2019-07-03
2950453	2019-07-03
2950770	2019-07-03
2950996	2019-07-10
2950998	2019-07-10
2951130	2019-07-10
2951928	2019-07-03
2951941	2019-07-10
2952042	2019-07-03
2952269	2019-07-03
2952362	2019-07-10
2952817	2019-07-10
2952821	2019-07-10
2952862	2019-07-10
2952864	2019-07-03
2952884	2019-07-03
2952922	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2953217	2019-07-10	2959507	2019-07-03
2953475	2019-07-03	2959593	2019-07-10
2953917	2019-07-03	2959594	2019-07-03
2953973	2019-07-10	2959726	2019-07-10
2954168	2019-07-03	2960136	2019-07-10
2954997	2019-07-10	2960397	2019-07-10
2955038	2019-07-10	2960601	2019-07-10
2955059	2019-07-10	2960638	2019-07-10
2955162	2019-07-03	2961386	2019-07-10
2955816	2019-07-03	2961460	2019-07-10
2955945	2019-07-10	2961528	2019-07-03
2956225	2019-07-03	2961992	2019-07-03
2956240	2019-07-03	2962010	2019-07-10
2956304	2019-07-03	2962316	2019-07-03
2956342	2019-07-10	2962464	2019-07-10
2956780	2019-07-10	2962477	2019-07-10
2956992	2019-07-03	2964338	2019-07-03
2957100	2019-07-10	2964557	2019-07-03
2957346	2019-07-10	2964822	2019-07-03
2957813	2019-07-10	2964903	2019-07-03
2957991	2019-07-10	2964972	2019-07-03
2958726	2019-07-10	2965050	2019-07-10
2958757	2019-07-10	2965083	2019-07-03
2958935	2019-07-03	2965729	2019-07-10
2959117	2019-07-03	2966328	2019-07-10
2959269	2019-07-03	2966375	2019-07-03
2959479	2019-07-03	2966388	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2966507	2019-07-03
2967081	2019-07-03
2967257	2019-07-10
2967554	2019-07-10
2968106	2019-07-10
2968495	2019-07-03
2968615	2019-07-03
2968668	2019-07-03
2969382	2019-07-10
2969512	2019-07-03
2969518	2019-07-03
2969644	2019-07-03
2969691	2019-07-10
2969695	2019-07-03
2969867	2019-07-10
2969881	2019-07-10
2970017	2019-07-10
2970392	2019-07-10
2970519	2019-07-03
2970527	2019-07-03
2970673	2019-07-03
2970812	2019-07-03
2970914	2019-07-03
2971037	2019-07-10
2971330	2019-07-10
2971593	2019-07-03
2971600	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2971722	2019-07-03
2971736	2019-07-10
2971770	2019-07-10
2971842	2019-07-10
2971996	2019-07-10
2972275	2019-07-10
2972601	2019-07-03
2973237	2019-07-10
2973634	2019-07-10
2973728	2019-07-10
2973892	2019-07-03
2974038	2019-07-10
2974184	2019-07-03
2974359	2019-07-10
2974454	2019-07-10
2975295	2019-07-03
2975312	2019-07-03
2975542	2019-07-10
2975793	2019-07-10
2976298	2019-07-10
2976599	2019-07-03
2976737	2019-07-03
2976871	2019-07-03
2977192	2019-07-10
2977326	2019-07-03
2977418	2019-07-03
2977448	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2977508	2019-07-03	2981314	2019-07-03
2977517	2019-07-10	2981612	2019-07-03
2977626	2019-07-03	2981625	2019-07-03
2977670	2019-07-03	2981734	2019-07-10
2977736	2019-07-10	2981987	2019-07-03
2978246	2019-07-03	2982129	2019-07-03
2978271	2019-07-10	2982130	2019-07-10
2978403	2019-07-03	2982231	2019-07-10
2978498	2019-07-03	2982602	2019-07-03
2978508	2019-07-10	2982623	2019-07-03
2978603	2019-07-03	2983100	2019-07-10
2978632	2019-07-10	2983171	2019-07-10
2978839	2019-07-10	2983294	2019-07-03
2978944	2019-07-03	2984874	2019-07-03
2979310	2019-07-03	2984924	2019-07-10
2979420	2019-07-03	2984999	2019-07-10
2979440	2019-07-10	2985111	2019-07-10
2979532	2019-07-03	2985372	2019-07-10
2979627	2019-07-03	2985390	2019-07-03
2979823	2019-07-10	2985401	2019-07-03
2980224	2019-07-03	2985430	2019-07-03
2980461	2019-07-10	2985467	2019-07-03
2980467	2019-07-03	2985491	2019-07-10
2980761	2019-07-10	2985566	2019-07-03
2980869	2019-07-03	2985640	2019-07-10
2981089	2019-07-10	2986141	2019-07-03
2981113	2019-07-03	2987071	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2987255	2019-07-03
2987508	2019-07-03
2987903	2019-07-03
2988149	2019-07-03
2988181	2019-07-03
2988389	2019-07-10
2988444	2019-07-10
2988765	2019-07-03
2988998	2019-07-03
2989430	2019-07-03
2989443	2019-07-10
2989512	2019-07-03
2989750	2019-07-03
2989805	2019-07-03
2989834	2019-07-10
2989866	2019-07-10
2990570	2019-07-10
2991642	2019-07-03
2991670	2019-07-03
2991902	2019-07-10
2991933	2019-07-10
2991934	2019-07-10
2992200	2019-07-03
2992229	2019-07-10
2992358	2019-07-10
2992414	2019-07-10
2992698	2019-07-10
2992728	2019-07-10
2992732	2019-07-03
2992784	2019-07-03
2992828	2019-07-10
2993194	2019-07-03
2993305	2019-07-10
2993460	2019-07-03
2993662	2019-07-03
2993969	2019-07-10
2994241	2019-07-10
2994318	2019-07-03
2994337	2019-07-10
2994385	2019-07-03
2994503	2019-07-03
2994514	2019-07-03
2994557	2019-07-03
2994603	2019-07-10
2994677	2019-07-10
2994680	2019-07-10
2994710	2019-07-10
2994736	2019-07-10
2995045	2019-07-10
2995099	2019-07-10
2995126	2019-07-10
2995164	2019-07-10
2995604	2019-07-10
2995683	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2995684	2019-07-03	2999285	2019-07-03
2995795	2019-07-10	2999294	2019-07-10
2996064	2019-07-03	2999433	2019-07-10
2996256	2019-07-10	2999468	2019-07-03
2996347	2019-07-03	2999495	2019-07-03
2996368	2019-07-10	2999584	2019-07-03
2996749	2019-07-10	2999671	2019-07-10
2996817	2019-07-03	2999727	2019-07-10
2997069	2019-07-10	2999734	2019-07-03
2997102	2019-07-10	2999836	2019-07-03
2997166	2019-07-03	2999912	2019-07-03
2997180	2019-07-03	2999935	2019-07-10
2997185	2019-07-03	3000124	2019-07-10
2997198	2019-07-03	3000158	2019-07-10
2997308	2019-07-10	3000169	2019-07-03
2997342	2019-07-10	3000185	2019-07-03
2997743	2019-07-10	3000604	2019-07-03
2997804	2019-07-03	3000793	2019-07-03
2998061	2019-07-10	3001092	2019-07-10
2998157	2019-07-03	3001274	2019-07-10
2998180	2019-07-10	3001466	2019-07-03
2998449	2019-07-10	3001526	2019-07-03
2998615	2019-07-03	3001548	2019-07-03
2998628	2019-07-10	3001698	2019-07-03
2998631	2019-07-03	3002020	2019-07-10
2998788	2019-07-10	3002061	2019-07-10
2998878	2019-07-10	3002093	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3002257	2019-07-03
3002267	2019-07-03
3002803	2019-07-03
3003152	2019-07-10
3003251	2019-07-10
3003348	2019-07-10
3003352	2019-07-03
3003356	2019-07-03
3003361	2019-07-03
3003463	2019-07-10
3003637	2019-07-10
3003741	2019-07-03
3004568	2019-07-03
3004901	2019-07-03
3004930	2019-07-10
3005160	2019-07-10
3005331	2019-07-10
3005354	2019-07-03
3005381	2019-07-10
3005511	2019-07-03
3005614	2019-07-03
3005659	2019-07-10
3005691	2019-07-03
3005746	2019-07-10
3006109	2019-07-03
3006129	2019-07-10
3006395	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3006409	2019-07-03
3006569	2019-07-10
3006624	2019-07-03
3006771	2019-07-03
3006887	2019-07-10
3006952	2019-07-10
3007394	2019-07-03
3007483	2019-07-10
3007892	2019-07-10
3007994	2019-07-03
3008343	2019-07-10
3008365	2019-07-10
3008460	2019-07-03
3008728	2019-07-03
3008787	2019-07-10
3009505	2019-07-03
3009712	2019-07-10
3009816	2019-07-03
3009912	2019-07-03
3010163	2019-07-10
3010662	2019-07-03
3011554	2019-07-03
3012123	2019-07-10
3012505	2019-07-10
3012727	2019-07-03
3012975	2019-07-03
3013372	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3013667	2019-07-10	3020468	2019-07-03
3014852	2019-07-10	3020696	2019-07-03
3015842	2019-07-03	3020721	2019-07-03
3016065	2019-07-10	3020878	2019-07-03
3016226	2019-07-10	3020978	2019-07-10
3016360	2019-07-10	3021185	2019-07-10
3016751	2019-07-03	3021253	2019-07-03
3017550	2019-07-10	3021379	2019-07-03
3017649	2019-07-03	3021495	2019-07-10
3017956	2019-07-10	3021557	2019-07-10
3018112	2019-07-03	3021613	2019-07-03
3018184	2019-07-10	3021954	2019-07-03
3018295	2019-07-03	3022021	2019-07-03
3018356	2019-07-03	3022107	2019-07-03
3018393	2019-07-03	3022341	2019-07-03
3018822	2019-07-03	3022611	2019-07-10
3018847	2019-07-03	3022788	2019-07-03
3019047	2019-07-03	3022918	2019-07-10
3019089	2019-07-10	3022931	2019-07-10
3019163	2019-07-03	3023374	2019-07-03
3019345	2019-07-03	3023413	2019-07-03
3019347	2019-07-10	3023452	2019-07-03
3019349	2019-07-10	3023615	2019-07-03
3019455	2019-07-03	3023823	2019-07-03
3019592	2019-07-03	3024142	2019-07-10
3019964	2019-07-10	3024448	2019-07-03
3020250	2019-07-10	3024730	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3024785	2019-07-10	3032767	2019-07-03
3024918	2019-07-03	3032788	2019-07-10
3024941	2019-07-03	3032853	2019-07-03
3025098	2019-07-10	3032962	2019-07-10
3025807	2019-07-03	3032982	2019-07-03
3026136	2019-07-03	3033121	2019-07-03
3026305	2019-07-03	3033242	2019-07-03
3026341	2019-07-03	3033569	2019-07-10
3026549	2019-07-03	3033687	2019-07-03
3026582	2019-07-03	3033811	2019-07-03
3027116	2019-07-03	3033945	2019-07-10
3027291	2019-07-03	3034370	2019-07-10
3027681	2019-07-03	3034457	2019-07-03
3027765	2019-07-10	3034672	2019-07-03
3027942	2019-07-03	3035030	2019-07-10
3028076	2019-07-10	3035088	2019-07-03
3028428	2019-07-10	3035525	2019-07-03
3028648	2019-07-10	3035960	2019-07-03
3028941	2019-07-10	3036055	2019-07-03
3029448	2019-07-10	3036372	2019-07-10
3029478	2019-07-10	3036545	2019-07-03
3030034	2019-07-03	3036761	2019-07-10
3030036	2019-07-10	3036869	2019-07-03
3031631	2019-07-03	3036991	2019-07-03
3031818	2019-07-03	3037373	2019-07-03
3031856	2019-07-10	3037851	2019-07-03
3031935	2019-07-03	3037998	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3038266	2019-07-10	3043582	2019-07-03
3038308	2019-07-10	3043850	2019-07-03
3038995	2019-07-10	3043994	2019-07-03
3039362	2019-07-03	3044385	2019-07-10
3039615	2019-07-10	3044470	2019-07-10
3039661	2019-07-10	3044839	2019-07-10
3039833	2019-07-10	3044878	2019-07-10
3039855	2019-07-10	3044942	2019-07-10
3040103	2019-07-10	3045536	2019-07-10
3040231	2019-07-03	3045749	2019-07-10
3040411	2019-07-03	3045759	2019-07-03
3040520	2019-07-03	3045817	2019-07-10
3040805	2019-07-03	3045837	2019-07-03
3040843	2019-07-10	3045897	2019-07-03
3041376	2019-07-03	3045978	2019-07-03
3041655	2019-07-10	3046024	2019-07-03
3041820	2019-07-03	3046168	2019-07-03
3042418	2019-07-03	3046403	2019-07-10
3042450	2019-07-03	3046710	2019-07-03
3042753	2019-07-03	3046792	2019-07-03
3042782	2019-07-03	3046940	2019-07-03
3042832	2019-07-03	3047012	2019-07-03
3042926	2019-07-03	3047019	2019-07-03
3043036	2019-07-03	3047161	2019-07-03
3043400	2019-07-03	3047331	2019-07-10
3043450	2019-07-03	3047601	2019-07-10
3043455	2019-07-03	3047686	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3048065	2019-07-03
3048169	2019-07-10
3048565	2019-07-03
3048604	2019-07-03
3048925	2019-07-03
3049143	2019-07-10
3049170	2019-07-03
3049494	2019-07-03
3049558	2019-07-10
3049676	2019-07-10
3049992	2019-07-03
3050237	2019-07-03
3050387	2019-07-03
3050701	2019-07-03
3050728	2019-07-10
3050833	2019-07-03
3050987	2019-07-10
3051628	2019-07-10
3051762	2019-07-10
3051870	2019-07-03
3051943	2019-07-03
3051994	2019-07-03
3052085	2019-07-03
3052153	2019-07-03
3052226	2019-07-03
3052406	2019-07-10
3052644	2019-07-10
3052682	2019-07-03
3053073	2019-07-03
3053141	2019-07-03
3053304	2019-07-10
3053459	2019-07-03
3053657	2019-07-10
3053672	2019-07-03
3053994	2019-07-03
3054146	2019-07-10
3054548	2019-07-03
3055120	2019-07-03
3055135	2019-07-10
3055943	2019-07-10
3056321	2019-07-03
3056431	2019-07-10
3056529	2019-07-03
3056559	2019-07-10
3056745	2019-07-10
3056812	2019-07-03
3056826	2019-07-03
3057387	2019-07-03
3057512	2019-07-03
3057550	2019-07-10
3058696	2019-07-03
3058732	2019-07-10
3058976	2019-07-03
3059202	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3059334	2019-07-03	3062160	2019-07-10
3059651	2019-07-03	3062176	2019-07-03
3059838	2019-07-03	3062192	2019-07-03
3059965	2019-07-10	3062225	2019-07-03
3060060	2019-07-03	3062489	2019-07-03
3060224	2019-07-03	3062535	2019-07-03
3060269	2019-07-10	3062555	2019-07-03
3060275	2019-07-03	3062629	2019-07-03
3060329	2019-07-03	3062650	2019-07-03
3060354	2019-07-10	3062710	2019-07-03
3060387	2019-07-10	3062754	2019-07-03
3060670	2019-07-10	3062845	2019-07-10
3060700	2019-07-03	3063176	2019-07-10
3060780	2019-07-03	3063386	2019-07-03
3060916	2019-07-10	3063390	2019-07-03
3061066	2019-07-10	3063617	2019-07-03
3061100	2019-07-03	3063871	2019-07-03
3061311	2019-07-10	3063907	2019-07-03
3061500	2019-07-10	3064257	2019-07-10
3061626	2019-07-03	3064312	2019-07-03
3061663	2019-07-03	3064407	2019-07-10
3061821	2019-07-10	3064520	2019-07-03
3061850	2019-07-03	3064638	2019-07-03
3061894	2019-07-03	3064805	2019-07-10
3061906	2019-07-10	3064940	2019-07-03
3061947	2019-07-03	3065444	2019-07-10
3062078	2019-07-03	3065481	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3065886	2019-07-10
3065982	2019-07-03
3066040	2019-07-10
3066162	2019-07-03
3066286	2019-07-03
3066349	2019-07-03
3066591	2019-07-10
3066722	2019-07-03
3066906	2019-07-10
3066949	2019-07-03
3067106	2019-07-03
3067514	2019-07-03
3067779	2019-07-03
3067965	2019-07-10
3068123	2019-07-03
3068491	2019-07-03
3068535	2019-07-10
3068625	2019-07-03
3068748	2019-07-03
3068977	2019-07-10
3068988	2019-07-03
3069357	2019-07-03
3069483	2019-07-10
3069548	2019-07-10
3069629	2019-07-03
3069864	2019-07-10
3069926	2019-07-03
3069954	2019-07-03
3070208	2019-07-03
3070362	2019-07-03
3070479	2019-07-03
3070839	2019-07-10
3071005	2019-07-10
3071023	2019-07-10
3071033	2019-07-10
3071053	2019-07-10
3071056	2019-07-03
3071274	2019-07-10
3071281	2019-07-03
3071336	2019-07-10
3071502	2019-07-03
3071505	2019-07-10
3071621	2019-07-03
3071636	2019-07-10
3071728	2019-07-03
3071783	2019-07-10
3071828	2019-07-10
3071875	2019-07-03
3072128	2019-07-10
3072189	2019-07-03
3072333	2019-07-10
3072500	2019-07-10
3072639	2019-07-03
3072806	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3072845	2019-07-10	3077573	2019-07-10
3072957	2019-07-10	3078089	2019-07-03
3072993	2019-07-03	3078127	2019-07-03
3073164	2019-07-10	3078211	2019-07-10
3073182	2019-07-03	3078809	2019-07-03
3073193	2019-07-10	3079091	2019-07-10
3073239	2019-07-03	3079165	2019-07-03
3073441	2019-07-10	3079338	2019-07-10
3073489	2019-07-10	3079396	2019-07-03
3073630	2019-07-10	3079461	2019-07-03
3073666	2019-07-03	3079474	2019-07-03
3073690	2019-07-10	3079990	2019-07-03
3074007	2019-07-03	3079998	2019-07-10
3074118	2019-07-03	3080110	2019-07-10
3074212	2019-07-03	3080133	2019-07-10
3074615	2019-07-03	3080241	2019-07-03
3074691	2019-07-03	3080263	2019-07-03
3074751	2019-07-03	3080315	2019-07-03
3075053	2019-07-03	3080851	2019-07-03
3075365	2019-07-03	3080962	2019-07-03
3075577	2019-07-03	3081273	2019-07-03
3075843	2019-07-03	3081393	2019-07-10
3076174	2019-07-10	3081492	2019-07-10
3076212	2019-07-03	3081564	2019-07-10
3076603	2019-07-10	3081727	2019-07-10
3076939	2019-07-03	3081736	2019-07-10
3077406	2019-07-10	3081836	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3081940	2019-07-03	3086812	2019-07-03
3082123	2019-07-03	3087154	2019-07-03
3082137	2019-07-10	3087184	2019-07-03
3082357	2019-07-03	3087201	2019-07-03
3082578	2019-07-10	3087280	2019-07-10
3083057	2019-07-10	3087746	2019-07-03
3083275	2019-07-10	3087902	2019-07-03
3083454	2019-07-03	3088202	2019-07-03
3083764	2019-07-03	3088261	2019-07-10
3083859	2019-07-03	3088484	2019-07-03
3083965	2019-07-10	3088528	2019-07-03
3084081	2019-07-10	3088725	2019-07-03
3084102	2019-07-03	3088842	2019-07-10
3084105	2019-07-10	3088872	2019-07-10
3084120	2019-07-03	3089378	2019-07-03
3084128	2019-07-03	3089940	2019-07-10
3084183	2019-07-10	3089998	2019-07-03
3084243	2019-07-03	3090643	2019-07-10
3084429	2019-07-10	3090741	2019-07-10
3084523	2019-07-03	3090787	2019-07-03
3085185	2019-07-10	3090926	2019-07-03
3085606	2019-07-03	3090963	2019-07-10
3085902	2019-07-03	3091043	2019-07-03
3086008	2019-07-03	3091071	2019-07-03
3086262	2019-07-10	3091099	2019-07-03
3086281	2019-07-03	3091104	2019-07-03
3086763	2019-07-03	3091228	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3091248	2019-07-03	3093667	2019-07-10
3091266	2019-07-03	3093773	2019-07-10
3091333	2019-07-03	3093818	2019-07-10
3091553	2019-07-10	3093826	2019-07-10
3091635	2019-07-03	3094050	2019-07-03
3091667	2019-07-10	3094262	2019-07-03
3091678	2019-07-10	3094432	2019-07-10
3091690	2019-07-10	3094565	2019-07-10
3091992	2019-07-03	3095363	2019-07-03
3092020	2019-07-03	3095369	2019-07-10
3092065	2019-07-10	3095437	2019-07-03
3092206	2019-07-03	3095528	2019-07-10
3092307	2019-07-03	3095690	2019-07-03
3092329	2019-07-10	3095703	2019-07-03
3092526	2019-07-10	3095728	2019-07-03
3092749	2019-07-10	3095753	2019-07-03
3092859	2019-07-10	3095774	2019-07-03
3092889	2019-07-10	3095788	2019-07-03
3092893	2019-07-10	3095795	2019-07-10
3092948	2019-07-10	3096040	2019-07-03
3093261	2019-07-03	3096059	2019-07-03
3093286	2019-07-10	3096085	2019-07-10
3093363	2019-07-10	3096096	2019-07-03
3093365	2019-07-03	3096384	2019-07-03
3093416	2019-07-03	3096471	2019-07-03
3093441	2019-07-10	3096494	2019-07-03
3093544	2019-07-03	3096538	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3097159	2019-07-03	3100942	2019-07-10
3097302	2019-07-03	3101042	2019-07-03
3097485	2019-07-03	3101228	2019-07-10
3097853	2019-07-03	3101237	2019-07-03
3097867	2019-07-03	3101705	2019-07-03
3098033	2019-07-10	3101752	2019-07-10
3098081	2019-07-03	3101754	2019-07-03
3098208	2019-07-03	3101760	2019-07-03
3098345	2019-07-03	3102278	2019-07-10
3098579	2019-07-03	3102408	2019-07-10
3098687	2019-07-03	3102419	2019-07-03
3098785	2019-07-10	3102558	2019-07-03
3098918	2019-07-10	3102793	2019-07-10
3099011	2019-07-03	3103018	2019-07-03
3099052	2019-07-10	3103025	2019-07-10
3099090	2019-07-10	3103253	2019-07-03
3099104	2019-07-03	3103660	2019-07-10
3099132	2019-07-10	3103693	2019-07-10
3099427	2019-07-03	3103783	2019-07-10
3099500	2019-07-03	3103920	2019-07-10
3099739	2019-07-10	3104347	2019-07-10
3100058	2019-07-10	3104439	2019-07-03
3100110	2019-07-03	3104544	2019-07-03
3100236	2019-07-10	3104760	2019-07-03
3100615	2019-07-10	3105087	2019-07-10
3100878	2019-07-03	3105161	2019-07-03
3100881	2019-07-03	3105305	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3105334	2019-07-03	3110746	2019-07-03
3105435	2019-07-03	3110757	2019-07-03
3105570	2019-07-10	3111420	2019-07-03
3105693	2019-07-10	3111924	2019-07-10
3105778	2019-07-03	3111961	2019-07-10
3106222	2019-07-03	3111962	2019-07-10
3106550	2019-07-10	3112159	2019-07-10
3106758	2019-07-10	3112249	2019-07-03
3106808	2019-07-03	3113183	2019-07-03
3106827	2019-07-10	3113325	2019-07-03
3106920	2019-07-10	3113758	2019-07-03
3107126	2019-07-10	3113795	2019-07-10
3107461	2019-07-03	3113895	2019-07-03
3108086	2019-07-03	3113913	2019-07-10
3108318	2019-07-10	3114082	2019-07-10
3108710	2019-07-03	3114618	2019-07-03
3108817	2019-07-10	3114878	2019-07-03
3108946	2019-07-03	3115017	2019-07-03
3108965	2019-07-10	3115232	2019-07-10
3109068	2019-07-10	3115382	2019-07-10
3109153	2019-07-03	3115423	2019-07-03
3109717	2019-07-10	3116002	2019-07-03
3110377	2019-07-03	3116266	2019-07-03
3110433	2019-07-10	3116316	2019-07-10
3110467	2019-07-10	3117057	2019-07-10
3110559	2019-07-10	3117485	2019-07-03
3110628	2019-07-03	3117764	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3118097	2019-07-03
3118250	2019-07-03
3118434	2019-07-03
3118581	2019-07-03
3118595	2019-07-03
3118834	2019-07-03
3119038	2019-07-03
3119335	2019-07-03
3119494	2019-07-03
3119532	2019-07-03
3119767	2019-07-10
3119884	2019-07-10
3120026	2019-07-10
3120301	2019-07-10
3120573	2019-07-10
3120952	2019-07-10
3121067	2019-07-03
3121424	2019-07-10
3121463	2019-07-10
3121523	2019-07-10
3121586	2019-07-03
3121680	2019-07-03
3121790	2019-07-03
3121792	2019-07-03
3121905	2019-07-10
3122361	2019-07-03
3122411	2019-07-10
3122499	2019-07-03
3122872	2019-07-03
3122990	2019-07-03
3122998	2019-07-10
3123629	2019-07-10
3123853	2019-07-10
3123919	2019-07-10
3123934	2019-07-10
3124302	2019-07-03
3124374	2019-07-10
3124514	2019-07-10
3124888	2019-07-10
3125057	2019-07-03
3125158	2019-07-10
3125434	2019-07-03
3125511	2019-07-10
3125617	2019-07-03
3125856	2019-07-03
3126273	2019-07-10
3126486	2019-07-03
3126595	2019-07-03
3126597	2019-07-03
3126841	2019-07-03
3126989	2019-07-03
3127766	2019-07-03
3127962	2019-07-10
3127993	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3128246	2019-07-03	3133009	2019-07-10
3128346	2019-07-03	3133554	2019-07-10
3128454	2019-07-03	3133595	2019-07-03
3128866	2019-07-03	3133599	2019-07-10
3128868	2019-07-10	3133784	2019-07-03
3129417	2019-07-03	3133824	2019-07-10
3129458	2019-07-10	3133885	2019-07-10
3129649	2019-07-10	3133918	2019-07-10
3129762	2019-07-03	3133998	2019-07-03
3129911	2019-07-03	3134102	2019-07-03
3130876	2019-07-10	3134132	2019-07-03
3130978	2019-07-10	3134191	2019-07-03
3131090	2019-07-10	3134230	2019-07-03
3131250	2019-07-03	3134315	2019-07-03
3131261	2019-07-03	3134407	2019-07-10
3131281	2019-07-10	3134547	2019-07-10
3131305	2019-07-03	3134667	2019-07-03
3131310	2019-07-03	3134739	2019-07-10
3131319	2019-07-10	3134800	2019-07-03
3131438	2019-07-10	3134944	2019-07-03
3131686	2019-07-10	3135110	2019-07-10
3131952	2019-07-03	3135154	2019-07-03
3132108	2019-07-03	3135401	2019-07-03
3132245	2019-07-03	3135551	2019-07-03
3132330	2019-07-03	3135627	2019-07-03
3132862	2019-07-10	3135762	2019-07-10
3132963	2019-07-10	3135794	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3136002	2019-07-03
3136245	2019-07-03
3136286	2019-07-10
3136374	2019-07-10
3136496	2019-07-03
3136550	2019-07-10
3136626	2019-07-03
3136639	2019-07-03
3136721	2019-07-10
3136797	2019-07-10
3136802	2019-07-10
3136898	2019-07-10
3136941	2019-07-10
3136952	2019-07-10
3137131	2019-07-10
3137140	2019-07-10
3137226	2019-07-10
3137227	2019-07-10
3137328	2019-07-03
3137373	2019-07-03
3137755	2019-07-03
3137757	2019-07-10
3138041	2019-07-10
3138584	2019-07-03
3138666	2019-07-03
3138671	2019-07-03
3139917	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3139987	2019-07-10
3139991	2019-07-03
3140059	2019-07-03
3140096	2019-07-10
3140154	2019-07-10
3140156	2019-07-10
3140186	2019-07-03
3140222	2019-07-03
3140227	2019-07-10
3140282	2019-07-10
3140340	2019-07-10
3140362	2019-07-10
3140409	2019-07-10
3140518	2019-07-10
3140584	2019-07-03
3140696	2019-07-10
3140813	2019-07-10
3140889	2019-07-10
3140895	2019-07-10
3140909	2019-07-03
3140914	2019-07-10
3140927	2019-07-03
3140940	2019-07-10
3141382	2019-07-03
3141387	2019-07-10
3141514	2019-07-03
3141574	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3141744	2019-07-03	3143411	2019-07-03
3141879	2019-07-03	3143422	2019-07-03
3142274	2019-07-03	3143536	2019-07-10
3142326	2019-07-10	3143557	2019-07-03
3142421	2019-07-03	3143589	2019-07-10
3142487	2019-07-03	3143657	2019-07-10
3142508	2019-07-10	3143701	2019-07-10
3142532	2019-07-10	3143738	2019-07-03
3142587	2019-07-10	3143784	2019-07-10
3142595	2019-07-10	3143813	2019-07-03
3142596	2019-07-10	3143849	2019-07-03
3142825	2019-07-10	3143891	2019-07-10
3142851	2019-07-10	3144214	2019-07-03
3142859	2019-07-10	3144242	2019-07-10
3142922	2019-07-10	3144261	2019-07-10
3142949	2019-07-03	3144392	2019-07-10
3142969	2019-07-03	3144490	2019-07-03
3143027	2019-07-10	3144512	2019-07-10
3143054	2019-07-10	3144553	2019-07-10
3143110	2019-07-03	3144636	2019-07-03
3143169	2019-07-03	3144660	2019-07-10
3143195	2019-07-10	3144673	2019-07-10
3143216	2019-07-03	3144761	2019-07-03
3143240	2019-07-03	3145047	2019-07-03
3143262	2019-07-10	3145127	2019-07-10
3143318	2019-07-10	3145349	2019-07-03
3143372	2019-07-10	3145430	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3145554	2019-07-10
3145568	2019-07-03
3145581	2019-07-03
3145789	2019-07-10
3145800	2019-07-03
3145926	2019-07-03
3145963	2019-07-10
3145985	2019-07-10
3146024	2019-07-10
3146034	2019-07-10
3146042	2019-07-10
3146044	2019-07-10
3146141	2019-07-10
3146266	2019-07-10
3146441	2019-07-03
3146553	2019-07-03
3146613	2019-07-10
3146643	2019-07-10
3146648	2019-07-10
3146663	2019-07-10
3146746	2019-07-03
3146854	2019-07-10
3146936	2019-07-03
3147155	2019-07-03
3147299	2019-07-10
3147325	2019-07-03
3147349	2019-07-10
3147448	2019-07-10
3147629	2019-07-10
3147711	2019-07-03
3147714	2019-07-10
3147910	2019-07-10
3148118	2019-07-10
3148161	2019-07-10
3148417	2019-07-10
3148475	2019-07-03
3148507	2019-07-10
3148607	2019-07-10
3148692	2019-07-10
3148745	2019-07-03
3148761	2019-07-10
3148840	2019-07-10
3149112	2019-07-03
3149312	2019-07-03
3149353	2019-07-10
3149369	2019-07-10
3149378	2019-07-03
3149382	2019-07-10
3149447	2019-07-10
3149626	2019-07-03
3149733	2019-07-10
3149852	2019-07-10
3149853	2019-07-03
3149881	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3149957	2019-07-03	3152606	2019-07-10
3149981	2019-07-03	3152696	2019-07-03
3150009	2019-07-10	3152797	2019-07-10
3150030	2019-07-03	3152824	2019-07-03
3150050	2019-07-03	3152877	2019-07-03
3150130	2019-07-03	3152925	2019-07-10
3150159	2019-07-10	3152985	2019-07-10
3150213	2019-07-03	3153333	2019-07-10
3150332	2019-07-03	3153412	2019-07-03
3150437	2019-07-10	3153534	2019-07-03
3150481	2019-07-03	3153743	2019-07-10
3150497	2019-07-03	3153827	2019-07-10
3150541	2019-07-03	3154308	2019-07-03
3150576	2019-07-10	3154453	2019-07-10
3150588	2019-07-03	3154470	2019-07-10
3150706	2019-07-10	3154481	2019-07-10
3150727	2019-07-10	3155231	2019-07-03
3150779	2019-07-03	3155323	2019-07-03
3150809	2019-07-03	3155892	2019-07-03
3151019	2019-07-03	3155924	2019-07-10
3151024	2019-07-10	3156321	2019-07-03
3151054	2019-07-10	3156580	2019-07-10
3151415	2019-07-10	3156690	2019-07-03
3151439	2019-07-03	3156715	2019-07-03
3151649	2019-07-10	3156760	2019-07-10
3152478	2019-07-10	3157051	2019-07-10
3152504	2019-07-03	3157217	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3157242	2019-07-03
3158145	2019-07-10
3158166	2019-07-10
3158705	2019-07-10
3158905	2019-07-10
3158917	2019-07-03
3159185	2019-07-10
3159878	2019-07-03
3161252	2019-07-10
3161289	2019-07-03
3161394	2019-07-10
3162249	2019-07-03
3162583	2019-07-10
3162596	2019-07-03
3162740	2019-07-10
3163401	2019-07-03
3163816	2019-07-03
3165125	2019-07-10
3165166	2019-07-03
3165232	2019-07-10
3165341	2019-07-10
3165617	2019-07-03
3165920	2019-07-03
3166174	2019-07-10
3166220	2019-07-03
3166269	2019-07-10
3166279	2019-07-03
3166280	2019-07-03
3166281	2019-07-10
3166292	2019-07-03
3166655	2019-07-03
3167094	2019-07-10
3167183	2019-07-03
3167241	2019-07-03
3167329	2019-07-10
3167405	2019-07-03
3167703	2019-07-10
3167819	2019-07-03
3167942	2019-07-03
3168066	2019-07-03
3168330	2019-07-03
3168354	2019-07-03
3168373	2019-07-10
3168574	2019-07-10
3168856	2019-07-03
3168928	2019-07-03
3168931	2019-07-10
3168967	2019-07-03
3169081	2019-07-10
3169392	2019-07-03
3169553	2019-07-03
3169817	2019-07-03
3170160	2019-07-03
3170330	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3170583	2019-07-10	3176400	2019-07-10
3170673	2019-07-03	3176468	2019-07-03
3170677	2019-07-10	3176665	2019-07-10
3170682	2019-07-10	3176894	2019-07-03
3170819	2019-07-10	3176947	2019-07-03
3170932	2019-07-03	3176953	2019-07-03
3170951	2019-07-10	3177042	2019-07-10
3171274	2019-07-10	3177052	2019-07-10
3171615	2019-07-03	3177169	2019-07-10
3171972	2019-07-10	3177337	2019-07-10
3172051	2019-07-10	3177341	2019-07-10
3172064	2019-07-10	3177568	2019-07-10
3172211	2019-07-03	3177657	2019-07-10
3172476	2019-07-10	3177691	2019-07-10
3172877	2019-07-10	3177821	2019-07-10
3173190	2019-07-10	3178146	2019-07-10
3173808	2019-07-03	3178261	2019-07-10
3174757	2019-07-10	3178399	2019-07-10
3174959	2019-07-03	3178446	2019-07-03
3175674	2019-07-03	3178705	2019-07-10
3175984	2019-07-03	3178990	2019-07-03
3176004	2019-07-10	3179092	2019-07-03
3176085	2019-07-10	3179130	2019-07-03
3176224	2019-07-10	3179447	2019-07-03
3176302	2019-07-10	3179607	2019-07-10
3176335	2019-07-10	3179613	2019-07-10
3176344	2019-07-03	3179664	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3179771	2019-07-03
3179809	2019-07-10
3180051	2019-07-10
3180357	2019-07-03
3180965	2019-07-10
3181119	2019-07-10
3181479	2019-07-03
3181639	2019-07-03
3181736	2019-07-03
3181747	2019-07-10
3181845	2019-07-03
3181906	2019-07-03
3182163	2019-07-03
3182209	2019-07-03
3182241	2019-07-10
3182718	2019-07-10
3182858	2019-07-03
3183083	2019-07-03
3184058	2019-07-10
3184063	2019-07-10
3184228	2019-07-10
3184628	2019-07-03
3184686	2019-07-10
3184767	2019-07-03
3185212	2019-07-03
3185378	2019-07-03
3185440	2019-07-10
3185462	2019-07-03
3185479	2019-07-10
3186058	2019-07-03
3186231	2019-07-10
3186276	2019-07-10
3186543	2019-07-03
3186590	2019-07-03
3186739	2019-07-10
3186877	2019-07-03
3186936	2019-07-10
3187352	2019-07-03
3187413	2019-07-03
3187493	2019-07-10
3187534	2019-07-03
3187569	2019-07-03
3187594	2019-07-10
3187731	2019-07-10
3187748	2019-07-03
3187841	2019-07-03
3188318	2019-07-03
3188780	2019-07-03
3188783	2019-07-10
3188983	2019-07-03
3189092	2019-07-10
3189209	2019-07-03
3189560	2019-07-03
3189564	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3189805	2019-07-10	3194820	2019-07-10
3189869	2019-07-03	3195308	2019-07-03
3190183	2019-07-10	3195463	2019-07-10
3190836	2019-07-10	3195765	2019-07-03
3190862	2019-07-03	3195793	2019-07-03
3190923	2019-07-03	3195882	2019-07-03
3191067	2019-07-03	3195902	2019-07-10
3191143	2019-07-03	3196009	2019-07-10
3191167	2019-07-03	3196063	2019-07-10
3191457	2019-07-10	3196192	2019-07-03
3191494	2019-07-03	3196238	2019-07-03
3191714	2019-07-10	3196288	2019-07-03
3191718	2019-07-10	3196484	2019-07-03
3191867	2019-07-03	3196940	2019-07-10
3192183	2019-07-03	3196984	2019-07-10
3192232	2019-07-10	3197260	2019-07-10
3192278	2019-07-03	3197354	2019-07-03
3192544	2019-07-03	3197414	2019-07-10
3192545	2019-07-03	3197442	2019-07-03
3192758	2019-07-10	3197756	2019-07-03
3192963	2019-07-03	3198299	2019-07-03
3193031	2019-07-10	3198505	2019-07-03
3193490	2019-07-03	3198676	2019-07-03
3194352	2019-07-10	3198707	2019-07-10
3194444	2019-07-10	3198804	2019-07-03
3194489	2019-07-10	3198826	2019-07-03
3194776	2019-07-03	3198948	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3198975	2019-07-10
3199376	2019-07-10
3199393	2019-07-10
3199424	2019-07-03
3199588	2019-07-03
3199705	2019-07-10
3199735	2019-07-03
3199867	2019-07-10
3200033	2019-07-10
3200233	2019-07-03
3200262	2019-07-10
3200268	2019-07-10
3200310	2019-07-03
3200381	2019-07-10
3200520	2019-07-03
3200766	2019-07-03
3200847	2019-07-03
3200947	2019-07-03
3201239	2019-07-03
3201364	2019-07-03
3201408	2019-07-03
3201414	2019-07-10
3201633	2019-07-03
3202186	2019-07-03
3202468	2019-07-10
3202776	2019-07-03
3202778	2019-07-03
3203065	2019-07-03
3203131	2019-07-03
3203199	2019-07-03
3203336	2019-07-10
3203353	2019-07-10
3203550	2019-07-03
3203582	2019-07-10
3203657	2019-07-10
3203823	2019-07-10
3204111	2019-07-10
3204509	2019-07-10
3204518	2019-07-10
3204669	2019-07-03
3205220	2019-07-03
3205279	2019-07-03
3205487	2019-07-03
3205913	2019-07-03
3206040	2019-07-03
3206101	2019-07-03
3206219	2019-07-03
3206251	2019-07-10
3206362	2019-07-10
3206365	2019-07-10
3206445	2019-07-03
3206613	2019-07-03
3206634	2019-07-03
3207025	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3207106	2019-07-10	3210041	2019-07-03
3207439	2019-07-03	3210123	2019-07-03
3207743	2019-07-10	3210279	2019-07-03
3207916	2019-07-03	3210439	2019-07-10
3208168	2019-07-03	3210503	2019-07-03
3208215	2019-07-03	3210560	2019-07-03
3208273	2019-07-10	3210634	2019-07-10
3208334	2019-07-03	3210648	2019-07-10
3208475	2019-07-10	3211305	2019-07-10
3208604	2019-07-10	3211433	2019-07-10
3208646	2019-07-10	3211455	2019-07-03
3208679	2019-07-03	3211752	2019-07-03
3208746	2019-07-03	3212204	2019-07-03
3208856	2019-07-10	3212261	2019-07-03
3208955	2019-07-10	3212282	2019-07-10
3208957	2019-07-10	3212324	2019-07-03
3209027	2019-07-03	3212335	2019-07-03
3209273	2019-07-10	3212415	2019-07-03
3209296	2019-07-10	3212532	2019-07-03
3209347	2019-07-03	3212618	2019-07-10
3209524	2019-07-10	3212787	2019-07-10
3209640	2019-07-10	3212906	2019-07-03
3209850	2019-07-10	3212943	2019-07-10
3209881	2019-07-10	3212977	2019-07-10
3209909	2019-07-03	3212979	2019-07-10
3209911	2019-07-03	3213071	2019-07-10
3209992	2019-07-03	3213348	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3213616	2019-07-10
3213930	2019-07-10
3214071	2019-07-03
3214253	2019-07-10
3214583	2019-07-03
3214675	2019-07-10
3214855	2019-07-10
3214984	2019-07-03
3215125	2019-07-03
3215334	2019-07-03
3215394	2019-07-03
3215637	2019-07-03
3215708	2019-07-03
3215766	2019-07-03
3215850	2019-07-03
3215899	2019-07-10
3215985	2019-07-03
3215986	2019-07-03
3216016	2019-07-03
3216141	2019-07-10
3216266	2019-07-10
3216407	2019-07-10
3216619	2019-07-03
3216694	2019-07-03
3216905	2019-07-03
3216957	2019-07-03
3217411	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3218070	2019-07-10
3218129	2019-07-03
3218254	2019-07-10
3218336	2019-07-10
3218420	2019-07-10
3218464	2019-07-03
3218612	2019-07-10
3218906	2019-07-10
3219016	2019-07-10
3219215	2019-07-10
3219432	2019-07-03
3219542	2019-07-03
3219578	2019-07-10
3219666	2019-07-03
3219757	2019-07-10
3219758	2019-07-10
3220037	2019-07-03
3220221	2019-07-10
3220706	2019-07-03
3221156	2019-07-03
3221314	2019-07-03
3221428	2019-07-03
3221585	2019-07-03
3222456	2019-07-03
3222521	2019-07-03
3222574	2019-07-03
3222666	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3222827	2019-07-03	3227394	2019-07-03
3222954	2019-07-10	3227552	2019-07-03
3223275	2019-07-10	3227596	2019-07-10
3223967	2019-07-10	3227644	2019-07-10
3224112	2019-07-10	3227901	2019-07-10
3224325	2019-07-03	3228280	2019-07-10
3224431	2019-07-10	3228470	2019-07-10
3225016	2019-07-03	3228582	2019-07-10
3225152	2019-07-03	3228612	2019-07-03
3225164	2019-07-03	3228641	2019-07-03
3225169	2019-07-03	3228970	2019-07-03
3225191	2019-07-03	3229259	2019-07-10
3225336	2019-07-10	3229419	2019-07-03
3225363	2019-07-03	3229953	2019-07-03
3225431	2019-07-03	3230020	2019-07-10
3225432	2019-07-03	3230110	2019-07-10
3225592	2019-07-10	3230342	2019-07-03
3225800	2019-07-10	3230841	2019-07-03
3225870	2019-07-03	3230948	2019-07-03
3225996	2019-07-10	3231120	2019-07-03
3226522	2019-07-03	3231163	2019-07-03
3226962	2019-07-03	3231216	2019-07-03
3227096	2019-07-03	3231224	2019-07-10
3227213	2019-07-03	3231368	2019-07-03
3227261	2019-07-03	3231396	2019-07-10
3227274	2019-07-03	3231463	2019-07-10
3227320	2019-07-03	3231688	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3231732	2019-07-10
3231845	2019-07-10
3232335	2019-07-10
3232357	2019-07-03
3232456	2019-07-10
3232500	2019-07-03
3233277	2019-07-03
3233281	2019-07-10
3233631	2019-07-03
3233689	2019-07-03
3233988	2019-07-10
3234132	2019-07-10
3234146	2019-07-10
3234282	2019-07-03
3234359	2019-07-10
3234446	2019-07-03
3234458	2019-07-03
3234605	2019-07-03
3234847	2019-07-10
3235191	2019-07-10
3235762	2019-07-03
3235776	2019-07-03
3235884	2019-07-03
3236032	2019-07-03
3236158	2019-07-10
3236245	2019-07-10
3236317	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3236436	2019-07-03
3236613	2019-07-10
3236749	2019-07-03
3236792	2019-07-10
3236836	2019-07-03
3236952	2019-07-03
3237164	2019-07-03
3237216	2019-07-10
3237245	2019-07-10
3237262	2019-07-10
3237388	2019-07-03
3237396	2019-07-03
3237442	2019-07-10
3237507	2019-07-03
3237725	2019-07-10
3237791	2019-07-10
3237877	2019-07-10
3237911	2019-07-03
3238011	2019-07-03
3238334	2019-07-03
3238556	2019-07-03
3238596	2019-07-03
3238842	2019-07-10
3238916	2019-07-10
3238944	2019-07-10
3238953	2019-07-03
3238983	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3239003	2019-07-10	3241953	2019-07-10
3239070	2019-07-03	3242027	2019-07-03
3239102	2019-07-10	3242080	2019-07-10
3239142	2019-07-03	3242243	2019-07-03
3239265	2019-07-10	3242399	2019-07-10
3239492	2019-07-03	3242463	2019-07-03
3240031	2019-07-10	3242499	2019-07-10
3240058	2019-07-03	3242514	2019-07-03
3240082	2019-07-03	3242610	2019-07-10
3240086	2019-07-10	3242807	2019-07-10
3240193	2019-07-03	3242872	2019-07-03
3240225	2019-07-10	3243001	2019-07-03
3240267	2019-07-03	3243402	2019-07-10
3240445	2019-07-03	3243403	2019-07-03
3240924	2019-07-10	3243410	2019-07-03
3241296	2019-07-10	3243601	2019-07-10
3241330	2019-07-10	3243679	2019-07-10
3241332	2019-07-10	3243691	2019-07-10
3241471	2019-07-03	3243705	2019-07-10
3241475	2019-07-03	3243738	2019-07-03
3241595	2019-07-10	3243745	2019-07-10
3241668	2019-07-10	3243747	2019-07-10
3241718	2019-07-03	3243777	2019-07-10
3241766	2019-07-03	3243815	2019-07-10
3241789	2019-07-03	3243896	2019-07-03
3241901	2019-07-10	3243951	2019-07-03
3241904	2019-07-03	3244053	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3244077	2019-07-03
3244118	2019-07-03
3244258	2019-07-10
3244282	2019-07-03
3244292	2019-07-03
3244341	2019-07-10
3244350	2019-07-10
3244493	2019-07-03
3244543	2019-07-10
3244584	2019-07-03
3244705	2019-07-03
3245126	2019-07-10
3245138	2019-07-03
3245197	2019-07-03
3245376	2019-07-03
3245418	2019-07-10
3245445	2019-07-10
3245513	2019-07-10
3245514	2019-07-10
3245578	2019-07-10
3245579	2019-07-03
3245652	2019-07-10
3245892	2019-07-10
3245905	2019-07-10
3245976	2019-07-03
3246042	2019-07-10
3246088	2019-07-10
3246124	2019-07-10
3246147	2019-07-10
3246168	2019-07-03
3246184	2019-07-10
3246256	2019-07-10
3246280	2019-07-03
3246332	2019-07-10
3246540	2019-07-10
3246549	2019-07-03
3246610	2019-07-03
3247007	2019-07-03
3247044	2019-07-03
3247067	2019-07-10
3247491	2019-07-10
3247520	2019-07-03
3247730	2019-07-03
3247962	2019-07-10
3248232	2019-07-03
3248294	2019-07-10
3248361	2019-07-03
3248420	2019-07-10
3248459	2019-07-10
3248522	2019-07-03
3248546	2019-07-03
3248781	2019-07-03
3248786	2019-07-10
3248793	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3248795	2019-07-10	3251764	2019-07-03
3248801	2019-07-10	3252192	2019-07-03
3248864	2019-07-03	3252226	2019-07-03
3248870	2019-07-03	3252227	2019-07-10
3248874	2019-07-03	3252335	2019-07-10
3249058	2019-07-03	3252370	2019-07-10
3249089	2019-07-10	3252374	2019-07-10
3249093	2019-07-10	3252409	2019-07-10
3249094	2019-07-03	3252530	2019-07-03
3249139	2019-07-03	3252547	2019-07-03
3249186	2019-07-10	3252753	2019-07-03
3249348	2019-07-03	3253242	2019-07-03
3249584	2019-07-10	3253505	2019-07-10
3249624	2019-07-10	3253607	2019-07-10
3249655	2019-07-10	3253643	2019-07-10
3250156	2019-07-03	3253863	2019-07-10
3250529	2019-07-03	3254625	2019-07-03
3250544	2019-07-03	3254731	2019-07-03
3250565	2019-07-03	3254849	2019-07-03
3250814	2019-07-03	3254881	2019-07-03
3250827	2019-07-10	3254903	2019-07-03
3250848	2019-07-03	3254971	2019-07-03
3251094	2019-07-10	3254973	2019-07-10
3251135	2019-07-03	3255062	2019-07-03
3251372	2019-07-03	3255196	2019-07-03
3251502	2019-07-03	3255258	2019-07-03
3251611	2019-07-03	3255297	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3255646	2019-07-10	3260752	2019-07-10
3255878	2019-07-03	3260827	2019-07-10
3255971	2019-07-03	3260952	2019-07-03
3256028	2019-07-03	3261567	2019-07-03
3256435	2019-07-03	3261727	2019-07-03
3256767	2019-07-10	3261964	2019-07-03
3256770	2019-07-10	3262741	2019-07-10
3257171	2019-07-10	3262823	2019-07-03
3257419	2019-07-03	3262849	2019-07-03
3257429	2019-07-03	3262867	2019-07-10
3257482	2019-07-10	3262868	2019-07-03
3257832	2019-07-10	3262893	2019-07-03
3257840	2019-07-10	3263066	2019-07-10
3257971	2019-07-03	3263069	2019-07-10
3257982	2019-07-03	3263366	2019-07-10
3258150	2019-07-03	3263378	2019-07-10
3258349	2019-07-03	3263513	2019-07-10
3258813	2019-07-10	3263575	2019-07-10
3258906	2019-07-10	3263821	2019-07-10
3259225	2019-07-03	3263850	2019-07-10
3259389	2019-07-03	3263887	2019-07-03
3259403	2019-07-10	3264008	2019-07-03
3259863	2019-07-10	3264077	2019-07-03
3260302	2019-07-10	3264519	2019-07-03
3260378	2019-07-03	3264985	2019-07-03
3260491	2019-07-10	3265070	2019-07-03
3260589	2019-07-10	3265145	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3265938	2019-07-10	3270041	2019-07-10
3266032	2019-07-03	3270106	2019-07-10
3266226	2019-07-03	3270315	2019-07-03
3266452	2019-07-03	3270382	2019-07-03
3266557	2019-07-03	3270432	2019-07-03
3266571	2019-07-10	3270444	2019-07-03
3266576	2019-07-10	3270513	2019-07-03
3266746	2019-07-10	3270567	2019-07-03
3266879	2019-07-03	3270625	2019-07-03
3266899	2019-07-03	3270626	2019-07-10
3266964	2019-07-10	3270816	2019-07-10
3267137	2019-07-03	3270871	2019-07-03
3267573	2019-07-10	3270997	2019-07-03
3267777	2019-07-10	3271101	2019-07-03
3267953	2019-07-03	3271385	2019-07-03
3267988	2019-07-03	3271531	2019-07-10
3268069	2019-07-03	3271599	2019-07-10
3268601	2019-07-03	3271733	2019-07-10
3268643	2019-07-03	3271885	2019-07-10
3268677	2019-07-10	3271924	2019-07-03
3268834	2019-07-10	3272097	2019-07-03
3268851	2019-07-03	3272189	2019-07-10
3269596	2019-07-10	3272196	2019-07-03
3269651	2019-07-03	3272394	2019-07-10
3269829	2019-07-10	3272403	2019-07-03
3269950	2019-07-03	3272436	2019-07-03
3269983	2019-07-03	3272482	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3272495	2019-07-03
3272554	2019-07-10
3272555	2019-07-10
3272619	2019-07-03
3272794	2019-07-10
3272831	2019-07-10
3272965	2019-07-03
3273006	2019-07-03
3273028	2019-07-10
3273031	2019-07-03
3273550	2019-07-03
3273572	2019-07-03
3274122	2019-07-10
3274159	2019-07-03
3274334	2019-07-10
3274354	2019-07-03
3274522	2019-07-10
3274525	2019-07-10
3274714	2019-07-03
3275219	2019-07-10
3275349	2019-07-10
3275350	2019-07-03
3275655	2019-07-03
3275740	2019-07-10
3275773	2019-07-10
3276149	2019-07-10
3276485	2019-07-03
3276585	2019-07-03
3276646	2019-07-03
3276929	2019-07-03
3277615	2019-07-03
3277892	2019-07-03
3278119	2019-07-03
3278205	2019-07-03
3278302	2019-07-03
3278408	2019-07-03
3278695	2019-07-10
3278707	2019-07-10
3278731	2019-07-03
3278747	2019-07-10
3278929	2019-07-03
3279013	2019-07-03
3279022	2019-07-03
3279150	2019-07-03
3279351	2019-07-03
3279412	2019-07-10
3279418	2019-07-03
3279687	2019-07-10
3279756	2019-07-10
3279895	2019-07-10
3279897	2019-07-03
3279971	2019-07-03
3280072	2019-07-10
3280228	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3280258	2019-07-10	3283366	2019-07-10
3280287	2019-07-03	3283622	2019-07-03
3280387	2019-07-03	3283802	2019-07-10
3280525	2019-07-10	3283807	2019-07-03
3280648	2019-07-03	3284231	2019-07-10
3280651	2019-07-10	3284238	2019-07-10
3280666	2019-07-10	3284280	2019-07-03
3280699	2019-07-10	3284335	2019-07-03
3280860	2019-07-03	3284362	2019-07-03
3281071	2019-07-03	3284599	2019-07-03
3281134	2019-07-03	3284600	2019-07-10
3281487	2019-07-03	3284636	2019-07-03
3281560	2019-07-10	3284690	2019-07-03
3281751	2019-07-10	3284746	2019-07-03
3281868	2019-07-03	3284798	2019-07-03
3282006	2019-07-10	3284879	2019-07-10
3282084	2019-07-10	3284941	2019-07-03
3282097	2019-07-03	3285015	2019-07-03
3282161	2019-07-03	3285018	2019-07-10
3282240	2019-07-10	3285025	2019-07-03
3282811	2019-07-03	3285122	2019-07-10
3283081	2019-07-03	3285195	2019-07-10
3283134	2019-07-03	3285248	2019-07-03
3283140	2019-07-10	3285447	2019-07-10
3283220	2019-07-03	3285522	2019-07-03
3283279	2019-07-03	3285616	2019-07-03
3283339	2019-07-10	3285884	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3285925	2019-07-03
3286013	2019-07-10
3286019	2019-07-10
3286173	2019-07-03
3286347	2019-07-03
3286357	2019-07-03
3286448	2019-07-03
3286491	2019-07-10
3286524	2019-07-10
3286566	2019-07-03
3286727	2019-07-03
3286966	2019-07-03
3287030	2019-07-10
3287034	2019-07-10
3287378	2019-07-10
3287559	2019-07-03
3287587	2019-07-10
3287610	2019-07-10
3287619	2019-07-03
3287909	2019-07-03
3288028	2019-07-03
3288304	2019-07-10
3288315	2019-07-10
3288743	2019-07-10
3288769	2019-07-03
3288844	2019-07-03
3288874	2019-07-10
3288927	2019-07-10
3288996	2019-07-03
3289095	2019-07-03
3289153	2019-07-10
3289171	2019-07-03
3289194	2019-07-10
3289255	2019-07-03
3289750	2019-07-10
3290133	2019-07-10
3290204	2019-07-03
3290279	2019-07-10
3290327	2019-07-10
3290328	2019-07-03
3290367	2019-07-10
3290648	2019-07-03
3290750	2019-07-10
3291049	2019-07-03
3291293	2019-07-03
3291342	2019-07-03
3291445	2019-07-10
3291704	2019-07-03
3291707	2019-07-10
3291758	2019-07-10
3291786	2019-07-10
3291890	2019-07-03
3291899	2019-07-10
3291902	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3291957	2019-07-10	3294075	2019-07-10
3291989	2019-07-10	3294081	2019-07-10
3291994	2019-07-03	3294189	2019-07-10
3292009	2019-07-10	3294192	2019-07-03
3292010	2019-07-10	3294235	2019-07-03
3292030	2019-07-10	3294236	2019-07-03
3292217	2019-07-10	3294470	2019-07-10
3292245	2019-07-03	3294476	2019-07-03
3292322	2019-07-03	3294504	2019-07-03
3292334	2019-07-10	3294586	2019-07-10
3292369	2019-07-03	3294616	2019-07-10
3292375	2019-07-10	3294629	2019-07-10
3292548	2019-07-03	3294645	2019-07-03
3292583	2019-07-03	3294654	2019-07-10
3292733	2019-07-10	3294997	2019-07-03
3292784	2019-07-03	3295001	2019-07-03
3293048	2019-07-10	3295005	2019-07-03
3293102	2019-07-10	3295010	2019-07-03
3293114	2019-07-10	3295029	2019-07-03
3293229	2019-07-03	3295178	2019-07-10
3293311	2019-07-03	3295185	2019-07-10
3293385	2019-07-03	3295190	2019-07-10
3293432	2019-07-10	3295195	2019-07-10
3293860	2019-07-10	3295198	2019-07-10
3293920	2019-07-03	3295207	2019-07-03
3293921	2019-07-03	3295258	2019-07-10
3294040	2019-07-03	3295436	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3295446	2019-07-10
3295464	2019-07-03
3295680	2019-07-10
3295729	2019-07-10
3295788	2019-07-10
3295831	2019-07-03
3295980	2019-07-03
3296036	2019-07-03
3296074	2019-07-03
3296192	2019-07-03
3296208	2019-07-03
3296357	2019-07-03
3296366	2019-07-10
3296371	2019-07-10
3296603	2019-07-03
3296639	2019-07-10
3296707	2019-07-10
3296849	2019-07-03
3297046	2019-07-03
3297059	2019-07-10
3297232	2019-07-10
3297278	2019-07-03
3297400	2019-07-03
3297458	2019-07-03
3297459	2019-07-03
3297491	2019-07-03
3297503	2019-07-10
3297581	2019-07-03
3297611	2019-07-03
3297666	2019-07-03
3297765	2019-07-03
3297776	2019-07-03
3297803	2019-07-03
3297830	2019-07-03
3297849	2019-07-03
3297850	2019-07-03
3297851	2019-07-03
3297852	2019-07-03
3297853	2019-07-03
3297854	2019-07-03
3297856	2019-07-03
3297913	2019-07-03
3297918	2019-07-03
3297934	2019-07-10
3297982	2019-07-03
3297986	2019-07-10
3297995	2019-07-10
3297996	2019-07-10
3298023	2019-07-10
3298048	2019-07-03
3298054	2019-07-10
3298055	2019-07-10
3298158	2019-07-10
3298173	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3298188	2019-07-10	3299616	2019-07-10
3298195	2019-07-10	3299648	2019-07-03
3298199	2019-07-10	3299650	2019-07-03
3298207	2019-07-03	3299659	2019-07-03
3298212	2019-07-10	3299712	2019-07-03
3298224	2019-07-10	3299992	2019-07-10
3298250	2019-07-10	3300043	2019-07-10
3298295	2019-07-10	3300044	2019-07-03
3298313	2019-07-10	3300154	2019-07-10
3298330	2019-07-03	3300218	2019-07-03
3298418	2019-07-03	3300292	2019-07-03
3298420	2019-07-10	3300296	2019-07-03
3298432	2019-07-10	3300488	2019-07-03
3298478	2019-07-10	3300653	2019-07-03
3298626	2019-07-03	3300690	2019-07-03
3298661	2019-07-03	3300853	2019-07-03
3298672	2019-07-10	3300861	2019-07-03
3298821	2019-07-10	3300934	2019-07-03
3298836	2019-07-10	3300970	2019-07-10
3298837	2019-07-10	3301031	2019-07-03
3299065	2019-07-03	3301047	2019-07-10
3299097	2019-07-03	3301048	2019-07-03
3299238	2019-07-03	3301118	2019-07-10
3299239	2019-07-10	3301428	2019-07-10
3299426	2019-07-10	3301533	2019-07-10
3299512	2019-07-10	3301556	2019-07-10
3299559	2019-07-10	3301601	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3301695	2019-07-03
3301749	2019-07-03
3301847	2019-07-10
3301936	2019-07-03
3302042	2019-07-10
3302074	2019-07-10
3302109	2019-07-03
3302184	2019-07-10
3302187	2019-07-10
3302453	2019-07-10
3302736	2019-07-10
3302744	2019-07-10
3302807	2019-07-10
3302901	2019-07-10
3302998	2019-07-10
3303009	2019-07-03
3303015	2019-07-10
3303033	2019-07-03
3303069	2019-07-10
3303072	2019-07-10
3303091	2019-07-03
3303092	2019-07-03
3303112	2019-07-03
3303142	2019-07-10
3303168	2019-07-03
3303354	2019-07-03
3303471	2019-07-03
3303484	2019-07-10
3303542	2019-07-03
3303676	2019-07-10
3303690	2019-07-03
3303751	2019-07-03
3303864	2019-07-10
3303983	2019-07-03
3304207	2019-07-03
3304492	2019-07-10
3304580	2019-07-10
3304597	2019-07-10
3304774	2019-07-03
3304821	2019-07-03
3304823	2019-07-10
3304934	2019-07-10
3304978	2019-07-10
3305006	2019-07-10
3305054	2019-07-03
3305195	2019-07-10
3305314	2019-07-03
3305449	2019-07-03
3305467	2019-07-10
3305485	2019-07-03
3305568	2019-07-03
3305671	2019-07-10
3305716	2019-07-10
3305817	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3305862	2019-07-10	3308953	2019-07-03
3305936	2019-07-10	3309359	2019-07-03
3305941	2019-07-03	3309360	2019-07-03
3305984	2019-07-03	3309443	2019-07-10
3306045	2019-07-10	3309458	2019-07-03
3306062	2019-07-03	3309507	2019-07-03
3306092	2019-07-03	3309563	2019-07-10
3306147	2019-07-10	3309766	2019-07-10
3306686	2019-07-03	3309858	2019-07-10
3306708	2019-07-03	3309972	2019-07-10
3306712	2019-07-10	3309978	2019-07-03
3306735	2019-07-10	3310131	2019-07-10
3306744	2019-07-10	3310631	2019-07-10
3306772	2019-07-10	3311008	2019-07-03
3306834	2019-07-10	3311503	2019-07-03
3307105	2019-07-10	3311550	2019-07-10
3307456	2019-07-10	3312071	2019-07-03
3307489	2019-07-03	3312179	2019-07-10
3307613	2019-07-10	3312199	2019-07-03
3307639	2019-07-10	3312282	2019-07-03
3307662	2019-07-03	3312302	2019-07-10
3307814	2019-07-03	3312892	2019-07-03
3308017	2019-07-10	3312941	2019-07-10
3308029	2019-07-10	3313055	2019-07-10
3308417	2019-07-03	3313058	2019-07-03
3308586	2019-07-10	3313629	2019-07-10
3308641	2019-07-03	3314136	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3314190	2019-07-03
3314273	2019-07-10
3314394	2019-07-03
3314824	2019-07-03
3315075	2019-07-10
3315203	2019-07-03
3315325	2019-07-03
3315332	2019-07-10
3315361	2019-07-10
3315397	2019-07-10
3315656	2019-07-10
3315676	2019-07-03
3315844	2019-07-03
3315849	2019-07-03
3316365	2019-07-03
3316441	2019-07-03
3316751	2019-07-10
3317206	2019-07-10
3317251	2019-07-10
3317435	2019-07-03
3317507	2019-07-10
3318156	2019-07-10
3318321	2019-07-03
3318355	2019-07-03
3318449	2019-07-10
3318451	2019-07-10
3318480	2019-07-10
3318827	2019-07-10
3318834	2019-07-10
3319155	2019-07-03
3319418	2019-07-10
3319762	2019-07-03
3319832	2019-07-10
3320044	2019-07-03
3320192	2019-07-10
3320524	2019-07-03
3320769	2019-07-03
3320993	2019-07-03
3321052	2019-07-03
3321080	2019-07-03
3321103	2019-07-03
3321104	2019-07-03
3321130	2019-07-10
3321143	2019-07-10
3321161	2019-07-03
3321184	2019-07-03
3321187	2019-07-03
3321422	2019-07-10
3321483	2019-07-10
3321501	2019-07-10
3321507	2019-07-03
3321529	2019-07-03
3321534	2019-07-03
3322303	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3322651	2019-07-03	3325288	2019-07-03
3322692	2019-07-03	3325304	2019-07-10
3322827	2019-07-10	3325337	2019-07-03
3322929	2019-07-10	3325451	2019-07-10
3323089	2019-07-03	3325547	2019-07-10
3323206	2019-07-10	3326003	2019-07-03
3323295	2019-07-10	3326289	2019-07-03
3323315	2019-07-03	3326299	2019-07-10
3323344	2019-07-03	3326305	2019-07-03
3323400	2019-07-03	3326419	2019-07-10
3323449	2019-07-03	3326570	2019-07-03
3323475	2019-07-03	3326579	2019-07-03
3323644	2019-07-10	3326906	2019-07-03
3323665	2019-07-10	3326911	2019-07-10
3323714	2019-07-03	3326955	2019-07-03
3323715	2019-07-03	3327183	2019-07-10
3323816	2019-07-03	3327184	2019-07-10
3323940	2019-07-10	3327267	2019-07-10
3324055	2019-07-03	3327285	2019-07-03
3324114	2019-07-03	3327319	2019-07-03
3324362	2019-07-03	3327346	2019-07-10
3324460	2019-07-03	3327401	2019-07-10
3324658	2019-07-03	3327481	2019-07-03
3324790	2019-07-03	3327752	2019-07-03
3324857	2019-07-03	3328000	2019-07-10
3325060	2019-07-03	3328001	2019-07-03
3325230	2019-07-03	3328032	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3328226	2019-07-10
3328448	2019-07-03
3328485	2019-07-03
3328529	2019-07-10
3328590	2019-07-03
3328593	2019-07-10
3328662	2019-07-03
3328687	2019-07-10
3328688	2019-07-10
3328695	2019-07-10
3328710	2019-07-03
3328871	2019-07-10
3329010	2019-07-10
3329113	2019-07-03
3329317	2019-07-10
3329511	2019-07-03
3329776	2019-07-10
3329796	2019-07-10
3329812	2019-07-03
3329980	2019-07-10
3330432	2019-07-10
3330719	2019-07-03
3330727	2019-07-03
3330786	2019-07-03
3331079	2019-07-03
3331100	2019-07-03
3331174	2019-07-03
3331191	2019-07-03
3331283	2019-07-10
3331409	2019-07-10
3331892	2019-07-03
3331948	2019-07-10
3331963	2019-07-10
3332079	2019-07-10
3332148	2019-07-10
3332223	2019-07-10
3332286	2019-07-03
3332297	2019-07-10
3332462	2019-07-03
3332538	2019-07-03
3332735	2019-07-03
3332755	2019-07-03
3332836	2019-07-03
3332838	2019-07-10
3332852	2019-07-10
3333019	2019-07-10
3333075	2019-07-10
3333147	2019-07-10
3333368	2019-07-10
3333460	2019-07-10
3333564	2019-07-03
3333641	2019-07-10
3333650	2019-07-03
3333729	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3334147	2019-07-03	3337305	2019-07-03
3334193	2019-07-03	3337317	2019-07-03
3334315	2019-07-03	3337420	2019-07-03
3334612	2019-07-10	3337679	2019-07-10
3334701	2019-07-10	3337684	2019-07-10
3334795	2019-07-03	3337726	2019-07-10
3335148	2019-07-10	3337847	2019-07-10
3335192	2019-07-03	3337851	2019-07-10
3335455	2019-07-10	3338330	2019-07-03
3335592	2019-07-03	3338477	2019-07-03
3335758	2019-07-03	3338488	2019-07-03
3335843	2019-07-03	3338523	2019-07-10
3335893	2019-07-10	3338900	2019-07-03
3335940	2019-07-10	3338946	2019-07-10
3335952	2019-07-03	3339014	2019-07-10
3336101	2019-07-10	3339023	2019-07-03
3336201	2019-07-10	3339035	2019-07-10
3336209	2019-07-10	3339116	2019-07-10
3336287	2019-07-10	3339133	2019-07-10
3336329	2019-07-10	3339880	2019-07-03
3336388	2019-07-10	3339961	2019-07-10
3336427	2019-07-03	3340354	2019-07-03
3336486	2019-07-03	3340624	2019-07-03
3336788	2019-07-03	3340735	2019-07-10
3336911	2019-07-10	3340744	2019-07-10
3337217	2019-07-10	3340782	2019-07-10
3337271	2019-07-03	3340814	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3340815	2019-07-03
3340827	2019-07-10
3340835	2019-07-03
3340859	2019-07-03
3340896	2019-07-03
3340957	2019-07-03
3340961	2019-07-10
3341115	2019-07-03
3341201	2019-07-03
3341223	2019-07-10
3341290	2019-07-10
3341418	2019-07-03
3341818	2019-07-03
3341843	2019-07-10
3341851	2019-07-03
3342046	2019-07-03
3342440	2019-07-10
3342532	2019-07-03
3342605	2019-07-03
3342883	2019-07-03
3342975	2019-07-03
3343074	2019-07-10
3343309	2019-07-10
3343570	2019-07-03
3343574	2019-07-03
3343672	2019-07-03
3344073	2019-07-03
3344111	2019-07-03
3344309	2019-07-10
3344395	2019-07-10
3344499	2019-07-10
3344633	2019-07-03
3344678	2019-07-03
3344715	2019-07-10
3344827	2019-07-10
3344852	2019-07-03
3345012	2019-07-10
3345075	2019-07-03
3345290	2019-07-10
3345351	2019-07-10
3345651	2019-07-10
3345693	2019-07-10
3345913	2019-07-03
3345958	2019-07-03
3346120	2019-07-10
3346123	2019-07-10
3346269	2019-07-10
3346370	2019-07-03
3346776	2019-07-03
3346933	2019-07-10
3346958	2019-07-03
3347406	2019-07-03
3347439	2019-07-10
3347574	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3347610	2019-07-10	3350822	2019-07-10
3347662	2019-07-03	3350849	2019-07-03
3347687	2019-07-03	3350964	2019-07-10
3347719	2019-07-10	3351033	2019-07-10
3347990	2019-07-10	3351107	2019-07-10
3348195	2019-07-10	3351156	2019-07-10
3348201	2019-07-10	3351411	2019-07-10
3348343	2019-07-10	3351518	2019-07-03
3348410	2019-07-03	3351813	2019-07-10
3348432	2019-07-03	3351951	2019-07-03
3348450	2019-07-10	3352016	2019-07-03
3348598	2019-07-03	3352292	2019-07-03
3348626	2019-07-10	3352679	2019-07-10
3348735	2019-07-10	3352707	2019-07-03
3348922	2019-07-10	3352812	2019-07-03
3349547	2019-07-10	3353019	2019-07-10
3349627	2019-07-03	3353133	2019-07-10
3349661	2019-07-10	3353488	2019-07-10
3349699	2019-07-03	3353571	2019-07-10
3349712	2019-07-10	3353776	2019-07-10
3349829	2019-07-10	3353814	2019-07-10
3349883	2019-07-03	3353943	2019-07-03
3349894	2019-07-10	3354123	2019-07-10
3350132	2019-07-10	3354290	2019-07-03
3350234	2019-07-10	3354399	2019-07-03
3350543	2019-07-03	3354430	2019-07-10
3350725	2019-07-10	3354476	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3354500	2019-07-03
3354566	2019-07-03
3354624	2019-07-10
3354697	2019-07-03
3354994	2019-07-10
3354997	2019-07-10
3355316	2019-07-10
3356034	2019-07-03
3356036	2019-07-10
3356091	2019-07-10
3356192	2019-07-10
3356283	2019-07-03
3356320	2019-07-03
3356467	2019-07-03
3356588	2019-07-03
3356625	2019-07-03
3356704	2019-07-10
3356727	2019-07-10
3357104	2019-07-03
3357273	2019-07-10
3357292	2019-07-10
3357386	2019-07-03
3357464	2019-07-10
3357668	2019-07-03
3357695	2019-07-10
3357766	2019-07-03
3357818	2019-07-10
3358220	2019-07-10
3358412	2019-07-03
3358713	2019-07-03
3358805	2019-07-03
3358812	2019-07-03
3359001	2019-07-03
3359322	2019-07-10
3359467	2019-07-03
3359722	2019-07-10
3360401	2019-07-03
3360595	2019-07-03
3360662	2019-07-03
3360664	2019-07-10
3360752	2019-07-03
3360761	2019-07-10
3360912	2019-07-03
3361093	2019-07-03
3361190	2019-07-10
3361204	2019-07-10
3361584	2019-07-10
3361779	2019-07-10
3361889	2019-07-10
3362253	2019-07-03
3362301	2019-07-10
3362304	2019-07-10
3362348	2019-07-10
3362349	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3362359	2019-07-10	3366594	2019-07-10
3362406	2019-07-10	3366701	2019-07-03
3362408	2019-07-10	3366726	2019-07-03
3362939	2019-07-10	3367067	2019-07-03
3363092	2019-07-10	3367338	2019-07-10
3363164	2019-07-10	3367473	2019-07-03
3363187	2019-07-10	3367492	2019-07-03
3363218	2019-07-03	3367519	2019-07-10
3363257	2019-07-03	3367669	2019-07-03
3363282	2019-07-03	3368340	2019-07-10
3363573	2019-07-03	3368402	2019-07-03
3363620	2019-07-03	3368403	2019-07-03
3363686	2019-07-10	3369578	2019-07-10
3363768	2019-07-10	3369614	2019-07-10
3364005	2019-07-03	3369802	2019-07-10
3364101	2019-07-03	3369906	2019-07-10
3364590	2019-07-10	3369958	2019-07-10
3364768	2019-07-03	3370244	2019-07-10
3365038	2019-07-03	3370582	2019-07-10
3365185	2019-07-10	3370869	2019-07-03
3365244	2019-07-10	3370980	2019-07-10
3365303	2019-07-10	3370990	2019-07-03
3365597	2019-07-03	3371253	2019-07-10
3365627	2019-07-10	3371277	2019-07-10
3365931	2019-07-10	3371398	2019-07-03
3366421	2019-07-10	3371425	2019-07-10
3366520	2019-07-03	3371939	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3372035	2019-07-10
3372500	2019-07-03
3372658	2019-07-03
3373119	2019-07-10
3373370	2019-07-10
3373405	2019-07-10
3373769	2019-07-10
3373792	2019-07-10
3374635	2019-07-03
3374728	2019-07-03
3375478	2019-07-03
3375995	2019-07-10
3376067	2019-07-10
3376534	2019-07-10
3376605	2019-07-03
3376609	2019-07-10
3377324	2019-07-10
3377733	2019-07-03
3378253	2019-07-03
3378944	2019-07-10
3379357	2019-07-10
3379556	2019-07-10
3379558	2019-07-10
3379954	2019-07-03
3380156	2019-07-10
3380213	2019-07-03
3380591	2019-07-10
3380781	2019-07-10
3381125	2019-07-03
3381139	2019-07-10
3381514	2019-07-03
3382255	2019-07-03
3383609	2019-07-10
3383791	2019-07-10
3384263	2019-07-03
3384881	2019-07-03
3386067	2019-07-03
3386091	2019-07-10
3386877	2019-07-10
3387021	2019-07-10
3388246	2019-07-03
3388275	2019-07-10
3388519	2019-07-10
3389246	2019-07-03
3389252	2019-07-03
3389335	2019-07-03
3390133	2019-07-10
3390190	2019-07-03
3390245	2019-07-03
3390525	2019-07-03
3392498	2019-07-03
3392907	2019-07-03
3393029	2019-07-03
3396100	2019-07-10

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3396391	2019-07-10	3404485	2019-07-03
3397551	2019-07-10	3404807	2019-07-03
3397609	2019-07-03	3404900	2019-07-10
3397674	2019-07-10	3405716	2019-07-03
3398261	2019-07-10	3406029	2019-07-03
3398691	2019-07-10	3406034	2019-07-10
3399284	2019-07-10	3406345	2019-07-03
3399510	2019-07-03	3406520	2019-07-03
3399610	2019-07-03	3406829	2019-07-03
3399865	2019-07-10	3407148	2019-07-03
3399866	2019-07-10	3407513	2019-07-10
3400658	2019-07-03	3408566	2019-07-10
3401160	2019-07-03	3408687	2019-07-10
3401174	2019-07-10	3408938	2019-07-03
3401388	2019-07-10	3409467	2019-07-03
3401902	2019-07-03	3409537	2019-07-10
3402301	2019-07-10	3409627	2019-07-03
3403097	2019-07-03	3409634	2019-07-03
3403513	2019-07-03	3409635	2019-07-03
3403524	2019-07-10	3409842	2019-07-10
3403903	2019-07-10	3410143	2019-07-10
3403926	2019-07-03	3411722	2019-07-10
3403927	2019-07-03	3412977	2019-07-10
3403949	2019-07-03	3413338	2019-07-10
3403967	2019-07-03	3413678	2019-07-03
3403999	2019-07-03	3414342	2019-07-03
3404311	2019-07-10	3415707	2019-07-03

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3417039	2019-07-10
3417272	2019-07-10
3417451	2019-07-03
3417739	2019-07-03
3420064	2019-07-03
3420129	2019-07-10
3420267	2019-07-03
3420751	2019-07-10
3423034	2019-07-10
3423280	2019-07-10
3423699	2019-07-03
3424699	2019-07-10
3424791	2019-07-03
3426160	2019-07-10
3426756	2019-07-03
3427399	2019-07-10
3427438	2019-07-03
3427668	2019-07-10
3429474	2019-07-10
3432490	2019-07-10
3432850	2019-07-10
3432982	2019-07-10
3437203	2019-07-10
3437832	2019-07-10
3440017	2019-07-03
3442391	2019-07-10
3444183	2019-07-10
3445567	2019-07-10
3449043	2019-07-03
3454752	2019-07-10
3456160	2019-07-03
3462705	2019-07-10
3464700	2019-07-10
3465934	2019-07-10
3466813	2019-07-10
3468666	2019-07-03
3469581	2019-07-10

Papildomos apsaugos liudijimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) **C 2957286**
(94) 2032-07-21
(21) PA 2018 016
(22) 2018-12-13
(68) 2957286
(93) EU/1/17/1179, 2017-07-19
(95) Patiromero, sorbitolio ir kalcio kompleksas
(24) 2029-08-23
(73) Vifor (International) Ltd., Rechenstrasse 37, 9001 St.Gallen, CH
(74) Vitalija BANAITIENĖ, 55, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Susiūti katijonų mainų polimerai, kompozicijos ir panaudojimas hiperkalemijos gydyme
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2019-01-10

---

(11) **C 2379528**
(94) 2033-09-30
(21) PA 2019 004
(22) 2019-02-25
(68) 2379528
(93) EU/1/18/1307, 2018-09-27
(95) Abemaciklibas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska
(24) 2029-12-16
(73) Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Baltymų kinazės slopikliai
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2019-03-12

---

(11) **C 2323972**
(94) 2033-09-24
(21) PA 2019 009
(22) 2019-03-15
(68) 2323972
(93) EU/1/18/1312 C(2018)6231, 2018-09-20
(95) Eravaciklinas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska
(24) 2029-08-08
(73) Tetraphase Pharmaceuticals, Inc., 480 Arsenal Street, Suite 110, Watertown, MA 02472, US
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) C7-fluoru pakeisti tetraciklino junginiai
Paraiškos liudijimui gauti paskelbimo data
2019-04-10

Sprendimai neišduoti papildomos apsaugos liudijimo, pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(68) **2246360**
(21) PA 2013 014
(22) 2013-05-22
(71) Ironwood Pharmaceuticals, Inc., 301 Binney Street, Cambridge, Massachusetts A 02142, US
(54) Kompozicijos, skirtos virškinamojo trakto sutrikimų gydymui
(93) EU/1/12/801/001 - EU/1/12/801/004, 2012 11 26
Paraiškos papildomos apsaugos liudijimui gauti atšaukimo data
2019-11-13

Papildomos apsaugos liudijimai, panaikinti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(11) Papildomos apdsaugos liudijimo numeris	Panaikinimo data
C 1781789	2019 11 25

SISTEMINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(51)	(11)
A01N 25/28	2418941
A01N 47/36	3233810
A01N 55/08	3140310
A01P 13/00	3233810
A01P 21/00	3233810
A21D 13/06	3389400
A21D 13/066	3389400
A23B 9/04	3389400
A23L 3/3463	3389400
A23L 3/3472	3389400
A23L 5/20	3389400
A23L 5/30	3389400
A23L 7/10	3389400
A23L 7/196	3389400
A23L 33/00	3175719
A23L 33/00	3389400
A23L 33/10	3175719
A23L 33/17	3175719
A47C 7/74	2735250
A47C 17/58	2735250
A47C 20/02	2735250
A47C 21/04	2735250
A61F 7/00	2735250
A61H 15/00	2735250
A61H 15/02	2735250

(51)	(11)
A61K 9/00	2418941
A61K 9/00	2616064
A61K 9/00	2709633
A61K 9/00	3280412
A61K 9/08	2616064
A61K 9/08	2964215
A61K 9/08	3061446
A61K 9/12	3061446
A61K 9/127	3313377
A61K 9/14	2964215
A61K 9/16	2704698
A61K 9/20	2704698
A61K 9/28	2704698
A61K 9/48	2704698
A61K 9/50	2418941
A61K 31/047	3313377
A61K 31/20	2964215
A61K 31/201	2964215
A61K 31/202	2964215
A61K 31/21	2616064
A61K 31/34	3164130
A61K 31/355	3061446
A61K 31/4015	3280412
A61K 31/407	2616064
A61K 31/407	3313377

(51)	(11)
A61K 31/4162	3083617
A61K 31/427	3313377
A61K 31/435	3294740
A61K 31/439	3303348
A61K 31/44	3164130
A61K 31/454	3166937
A61K 31/46	3157522
A61K 31/496	3313377
A61K 31/4985	3067358
A61K 31/505	3164130
A61K 31/506	3164130
A61K 31/52	3083617
A61K 31/529	3067358
A61K 31/546	3313377
A61K 31/553	3067358
A61K 31/58	3157522
A61K 31/685	3313377
A61K 31/7036	3313377
A61K 31/7048	3313377
A61K 31/728	3280412
A61K 31/795	2709633
A61K 33/34	3280412
A61K 35/12	3313377
A61K 38/00	3154561
A61K 38/00	3180363
A61K 38/01	2844292
A61K 38/06	3154561
A61K 38/07	3154561
A61K 38/16	2709633
A61K 38/46	2418941
A61K 38/47	2418941
A61K 38/48	2418941
A61K 38/48	3436054
A61K 38/54	2418941
A61K 39/00	2844292
A61K 39/00	3261720
A61K 39/395	2780370
A61K 39/395	2844292
A61K 39/395	2948477
A61K 45/06	2964215
A61K 45/06	3067358
A61K 45/06	3313377
A61K 47/02	3436054
A61K 47/10	3436054
A61K 47/18	3436054
A61K 47/20	3436054
A61K 47/22	3436054
A61K 47/24	3061446
A61K 47/26	2616064
A61K 47/26	3436054
A61K 47/34	3436054
A61K 47/68	2948477
A61L 29/02	3089778
A61L 29/04	3089778
A61M 25/00	3089778
A61M 25/09	3089778

(51)	(11)
A61M 25/10	3089778
A61N 1/40	2735250
A61P 1/04	3303348
A61P 9/00	2780370
A61P 9/06	3436054
A61P 11/00	3157522
A61P 13/00	3436054
A61P 13/12	2780370
A61P 15/02	2709633
A61P 17/00	2964215
A61P 17/00	3436054
A61P 17/02	3061446
A61P 19/00	2964215
A61P 21/00	3436054
A61P 25/00	2964215
A61P 25/00	3436054
A61P 25/24	3436054
A61P 25/28	3261720
A61P 27/00	2964215
A61P 27/02	3280412
A61P 29/00	2964215
A61P 29/00	3436054
A61P 31/00	2780370
A61P 31/04	3313377
A61P 31/12	3294740
A61P 35/00	2948477
A61P 35/00	3166937
B01D 46/00	2638977

(51)	(11)
B01D 47/00	2638977
B01J 21/04	3132006
B01J 21/06	3132006
B01J 21/08	3132006
B01J 23/00	3132006
B01J 23/04	3132006
B01J 23/10	3132006
B01J 23/30	3132006
B01J 23/883	3132006
B01J 35/00	3132006
B01J 35/10	3132006
B29C 63/00	2688728
B29D 7/01	2688728
B32B 27/30	2688728
B63H 21/30	3314143
B65B 5/06	3321194
B65B 5/08	3321194
B65B 29/00	3321194
B65B 39/00	3321194
B65B 39/12	3321194
B65D 17/40	3310675
B65D 17/50	3310675
C02F 1/50	2202206
C02F 1/68	2202206
C02F 1/72	2202206
C02F 1/76	2202206
C02F 103/28	2202206
C07C 29/151	2501786

(51)	(11)
C07C 51/353	3132006
C07C 51/367	3132006
C07C 59/347	3132006
C07D 239/24	3164130
C07D 239/52	3233810
C07D 307/33	3132006
C07D 401/04	3166937
C07D 401/14	3166937
C07D 405/06	3164130
C07D 409/06	3164130
C07D 409/14	3164130
C07D 471/04	3083617
C07D 471/04	3164130
C07D 471/18	3067358
C07D 471/22	3067358
C07D 473/24	3294740
C07D 473/34	3083617
C07D 473/38	3083617
C07D 487/04	3083617
C07D 487/04	3164130
C07D 487/14	3067358
C07D 491/052	3164130
C07D 493/04	3164130
C07D 495/04	3164130
C07D 498/04	3164130
C07D 498/18	3067358
C07D 513/04	3164130
C07D 519/00	3303348

(51)	(11)
C07F 5/02	3140310
C07F 5/04	3140310
C07F 9/535	3164130
C07F 9/54	3164130
C07F 9/655	3164130
C07F 9/6558	3164130
C07K 1/18	2061803
C07K 1/36	2061803
C07K 2/00	3154561
C07K 4/00	3154561
C07K 5/00	3154561
C07K 5/02	3066111
C07K 7/00	3154561
C07K 14/16	3390430
C07K 14/195	3145946
C07K 14/705	2867251
C07K 14/705	3180363
C07K 16/00	3083676
C07K 16/06	2061803
C07K 16/18	2970449
C07K 16/18	3261720
C07K 16/24	2844292
C07K 16/26	2780370
C07K 16/28	2844292
C07K 16/28	2948477
C07K 16/28	2970449
C07K 16/28	3180363
C07K 16/30	2948477

(51)	(11)
C07K 16/30	2970449
C07K 16/30	3180363
C07K 16/32	3180363
C07K 16/44	2844292
C07K 16/46	2948477
C07K 16/46	2970449
C07K 16/46	3180363
C08J 11/10	2917273
C10G 2/00	2501786
C10G 3/00	3132006
C10G 50/00	3132006
C10J 3/66	2501786
C10L 1/04	3132006
C10L 1/06	3132006
C10L 1/08	3132006
C12C 1/02	3389400
C12N 1/12	2839012
C12N 1/14	2839012
C12N 5/00	3083676
C12N 9/16	3180363
C12N 15/70	3145946
C12N 15/74	3145946
C12P 21/00	2839012
C23C 14/56	2534277
D21C 9/16	2202206
E06B 1/34	2688728
F01K 23/06	2501786
F02C 3/28	2501786

(51)	(11)
F16F 1/393	3314143
F16F 1/54	3314143
F23J 15/06	2501786
G01F 23/24	3115757
G01F 23/26	3115757
G01K 1/08	3115757
G01N 21/3581	2629142
G01N 21/63	2629142
G01N 27/07	3115757
G02F 1/11	2629142
G06K 7/10	3400562
G06K 17/00	3400562
G06Q 10/08	3400562
H01J 37/32	2534277
H01J 37/34	2534277

NUMERINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(11)	(51)
2061803	C07K 1/18
2061803	C07K 1/36
2061803	C07K 16/06
2202206	C02F 1/50
2202206	C02F 1/68
2202206	C02F 1/76
2202206	C02F 1/72
2202206	D21C 9/16
2202206	C02F 103/28
2418941	A01N 25/28
2418941	A61K 9/00
2418941	A61K 9/50
2418941	A61K 38/46
2418941	A61K 38/47
2418941	A61K 38/48
2418941	A61K 38/54
2501786	C10J 3/66
2501786	C07C 29/151
2501786	C10G 2/00
2501786	F01K 23/06
2501786	F02C 3/28
2501786	F23J 15/06
2534277	H01J 37/32
2534277	H01J 37/34
2534277	C23C 14/56

(11)	(51)
2616064	A61K 31/407
2616064	A61K 31/21
2616064	A61K 9/00
2616064	A61K 47/26
2616064	A61K 9/08
2629142	G02F 1/11
2629142	G01N 21/63
2629142	G01N 21/3581
2638977	B01D 46/00
2638977	B01D 47/00
2688728	B29C 63/00
2688728	B29D 7/01
2688728	B32B 27/30
2688728	E06B 1/34
2704698	A61K 9/28
2704698	A61K 9/48
2704698	A61K 9/16
2704698	A61K 9/20
2709633	A61K 31/795
2709633	A61P 15/02
2709633	A61K 38/16
2709633	A61K 9/00
2735250	A47C 21/04
2735250	A61F 7/00
2735250	A61H 15/02

(11)	(51)
2735250	A47C 20/02
2735250	A61H 15/00
2735250	A47C 7/74
2735250	A47C 17/58
2735250	A61N 1/40
2780370	C07K 16/26
2780370	A61K 39/395
2780370	A61P 31/00
2780370	A61P 9/00
2780370	A61P 13/12
2839012	C12P 21/00
2839012	C12N 1/12
2839012	C12N 1/14
2844292	A61K 39/395
2844292	C07K 16/24
2844292	C07K 16/28
2844292	A61K 38/01
2844292	C07K 16/44
2844292	A61K 39/00
2867251	C07K 14/705
2917273	C08J 11/10
2948477	C07K 16/28
2948477	C07K 16/30
2948477	A61K 47/68
2948477	A61K 39/395
2948477	A61P 35/00
2948477	C07K 16/46
2964215	A61K 31/20
2964215	A61K 31/201
2964215	A61K 31/202
2964215	A61P 29/00
2964215	A61P 17/00
2964215	A61P 25/00
2964215	A61P 19/00
2964215	A61P 27/00
2964215	A61K 45/06
2964215	A61K 9/08
2964215	A61K 9/14
2970449	C07K 16/18
2970449	C07K 16/28
2970449	C07K 16/30
2970449	C07K 16/46
3061446	A61K 9/08
3061446	A61K 47/24
3061446	A61K 9/12
3061446	A61K 31/355
3061446	A61P 17/02
3066111	C07K 5/02
3067358	A61K 31/4985
3067358	A61K 31/553
3067358	C07D 471/22
3067358	C07D 487/14
3067358	A61K 45/06
3067358	A61K 31/529
3067358	C07D 471/18
3067358	C07D 498/18

(11)	(51)
3083617	C07D 471/04
3083617	C07D 473/34
3083617	C07D 473/38
3083617	C07D 487/04
3083617	A61K 31/4162
3083617	A61K 31/52
3083676	C07K 16/00
3083676	C12N 5/00
3089778	A61L 29/02
3089778	A61L 29/04
3089778	A61M 25/09
3089778	A61M 25/00
3089778	A61M 25/10
3115757	G01K 1/08
3115757	G01N 27/07
3115757	G01F 23/24
3115757	G01F 23/26
3132006	C10G 50/00
3132006	C10L 1/06
3132006	C10G 3/00
3132006	C07C 59/347
3132006	B01J 21/04
3132006	B01J 21/06
3132006	B01J 21/08
3132006	B01J 23/00
3132006	B01J 23/04
3132006	B01J 23/10
3132006	B01J 23/30

(11)	(51)
3132006	B01J 23/883
3132006	B01J 35/00
3132006	B01J 35/10
3132006	C07C 51/353
3132006	C07D 307/33
3132006	C07C 51/367
3132006	C10L 1/04
3132006	C10L 1/08
3140310	C07F 5/04
3140310	C07F 5/02
3140310	A01N 55/08
3145946	C07K 14/195
3145946	C12N 15/70
3145946	C12N 15/74
3154561	A61K 38/06
3154561	A61K 38/07
3154561	A61K 38/00
3154561	C07K 2/00
3154561	C07K 4/00
3154561	C07K 5/00
3154561	C07K 7/00
3157522	A61K 31/46
3157522	A61K 31/58
3157522	A61P 11/00
3164130	A61K 31/44
3164130	A61K 31/506
3164130	C07D 239/24
3164130	C07F 9/535

(11)	(51)
3164130	A61K 31/34
3164130	A61K 31/505
3164130	C07F 9/54
3164130	C07F 9/655
3164130	C07F 9/6558
3164130	C07D 405/06
3164130	C07D 409/06
3164130	C07D 409/14
3164130	C07D 471/04
3164130	C07D 487/04
3164130	C07D 491/052
3164130	C07D 493/04
3164130	C07D 495/04
3164130	C07D 498/04
3164130	C07D 513/04
3166937	C07D 401/14
3166937	C07D 401/04
3166937	A61K 31/454
3166937	A61P 35/00
3175719	A23L 33/10
3175719	A23L 33/17
3175719	A23L 33/00
3180363	C07K 16/46
3180363	C07K 14/705
3180363	A61K 38/00
3180363	C07K 16/28
3180363	C07K 16/30
3180363	C07K 16/32
3180363	C12N 9/16
3233810	C07D 239/52
3233810	A01N 47/36
3233810	A01P 13/00
3233810	A01P 21/00
3261720	A61P 25/28
3261720	A61K 39/00
3261720	C07K 16/18
3280412	A61K 31/4015
3280412	A61K 31/728
3280412	A61K 33/34
3280412	A61K 9/00
3280412	A61P 27/02
3294740	C07D 473/24
3294740	A61K 31/435
3294740	A61P 31/12
3303348	C07D 519/00
3303348	A61K 31/439
3303348	A61P 1/04
3310675	B65D 17/40
3310675	B65D 17/50
3313377	A61K 9/127
3313377	A61K 45/06
3313377	A61K 31/047
3313377	A61K 31/407
3313377	A61K 31/427
3313377	A61K 31/496
3313377	A61K 31/546

(11)	(51)
3313377	A61K 31/685
3313377	A61K 31/7036
3313377	A61K 31/7048
3313377	A61K 35/12
3313377	A61P 31/04
3314143	F16F 1/393
3314143	F16F 1/54
3314143	B63H 21/30
3321194	B65B 29/00
3321194	B65B 39/00
3321194	B65B 5/06
3321194	B65B 5/08
3321194	B65B 39/12
3389400	A23L 5/30
3389400	A21D 13/06
3389400	C12C 1/02
3389400	A23L 5/20
3389400	A23L 7/10
3389400	A23L 7/196
3389400	A21D 13/066
3389400	A23L 3/3463
3389400	A23L 3/3472
3389400	A23B 9/04
3389400	A23L 33/00
3390430	C07K 14/16
3400562	G06Q 10/08
3400562	G06K 7/10
3400562	G06K 17/00

(11)	(51)
3436054	A61K 38/48
3436054	A61K 47/02
3436054	A61K 47/10
3436054	A61K 47/18
3436054	A61K 47/20
3436054	A61K 47/22
3436054	A61K 47/26
3436054	A61K 47/34
3436054	A61P 13/00
3436054	A61P 17/00
3436054	A61P 21/00
3436054	A61P 25/00
3436054	A61P 29/00
3436054	A61P 9/06
3436054	A61P 25/24

TARPTAUTINĖS PATENTŲ KLASIFIKACIJOS SKYRIŲ SĄRAŠAS

A skyrius – Žmogaus poreikių tenkinimas.
B skyrius – Įvairūs technologiniai procesai, transportavimas.
C skyrius – Chemija, metalurgija.
D skyrius – Tekstilė, popierius.
E skyrius – Statyba, kalnakasyba.
F skyrius – Mechanika; apšvietimas; šildymas; ginklai; sprogdinimo darbai.
G skyrius – Fizika.
H skyrius – Elektra.

VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO APELIACINIO SKYRIAUS S P R E N D I M A I

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO APELIACINIO SKYRIAUS S P R E N D I M A S

2019 m. spalio 25 d. Nr. 2Ap-2028
Vilnius

Lietuvos Respublikos valstybinio patentų biuro Apeliacinis skyrius (toliau – Apeliacinis skyrius) rašytinio proceso tvarka išnagrinėjo pareiškėjo Ferring B. V. (Nyderlandai, NL), atstovaujamo patentinės patikėtinės J. Petniūnaitės, apeliaciją Nr.12 dėl Valstybinio patentų biuro (toliau – VPB) eksperto sprendimo nustatyti papildomos apsaugos liudijimo (toliau – PAL) galiojimo terminą paraiškai Nr. PA 2017 001.

I. APELIACIJOS TURINYS

2019-03-04 pareiškėjas Ferring B. V. Apeliaciniam skyriui padavė apeliaciją, kadangi nesutiko su VPB eksperto 2018-10-31 sprendime nustatytu PAL galiojimo terminu paraiškai Nr. PA 2017 001.

2018-10-13 VPB ekspertas priėmė sprendimą PAL paraiškoje Nr. PA 2017 001 išduoti PAL Nr. C 2712622 bei nustatė PAL galiojimo terminą – 2031-05-04. Pareiškėjas prašė nustatyti kitą PAL galiojimo terminą – 2031-05-13.

III. SPRENDIMO MOTYVAI

2017-01-20 pareiškėjas Ferring B. V. VPB padavė prašymą išduoti PAL paraiškai PA 2017 001: produkto pavadinimas „Burnoje disperguojamas desmopresinas, skirtas nikturijos netrikdomo miego pirminio periodo pailginimui“, Europos patento numeris EP 2712622, pirmojo leidimo pateikti produktą į rinką numeris bei data – BE497271, 2016-05-04.

2018-10-13 VPB ekspertas priėmė sprendimą PAL paraiškoje Nr. PA 017 001 išduoti PAL Nr. C 2712622 bei nustatė PAL galiojimo terminą – 2031-05-04.

2018-12-13 pareiškėjas VPB ekspertui pateikė prašymą perskaičiuoti PAL galiojimo terminą ir pateikė prašymą pagrindžiančius įrodymus.

2018-12-17 VPB eksperto pranešimu atsisakyta pakeisti 2018-10-13 eksperto sprendimu nustatytą PAL galiojimo terminą.

2019-03-04 pareiškėjas Ferring B. V. Apeliaciniam skyriui padavė apeliaciją, kadangi nesutiko su VPB eksperto 2018-10-13 sprendime nustatytu PAL galiojimo terminu paraiškai Nr. PA 2017 001.

Apeliacinis skyrius pažymi, kad PAL išdavimo taisyklių PA/01/2001, patvirtintų VPB direktoriaus direktoriaus 2001 m. gruodžio 27 d. įsakymu Nr. 118 „Dėl papildomos apsaugos liudijimų išdavimo“ (toliau – Taisyklės), kuriomis įgyvendinamos Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnio nuostatos, 4 punkte įtvirtinta, kad pirmojo leidimo pateikti produktą į rinką Europos Sąjungoje data įgaliotos Europos Sąjungos institucijos išduoto leidimo atveju laikoma Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje paskelbta pranešimo apie pirmojo leidimo pateikti į rinką išdavimo data. Jei pirmasis leidimas išduotas nacionalinės institucijos, jo data laikoma tokio leidimo įsigaliojimo data; jei pareiškėjas nepateikia įrodymų, kad leidimo įsigaliojimo data skiriasi nuo leidimo išdavimo datos, tuomet leidimo data laikoma jo išdavimo data.

Nagrinėjamu atveju VPB ekspertas pripažino, kad pirmasis leidimas pateikti produktą į rinką Europos Sąjungoje yra išduotas nacionalinės institucijos – Belgijos Federalinės vaistų ir sveikatos apsaugos agentūros, dėl to ginčo nėra. VPB ekspertas taip pat nustatė, kad paraiškoje PA 2017 001 nurodyta nacionalinės institucijos pirmojo leidimo išdavimo ir paskelbimo datos yra skirtingos, pagal tai 2017-03-17 ir 2017-03-30 pranešimais informavo pareiškėjo atstovą dėl įrodymų, patvirtinančių vėlesnę leidimo įsigaliojimo datą, pateikimo. Tinkamų

įrodymų iš pareiškėjo nebuvo gauta, 2017-06-30 gautas pareiškėjo atstovo patvirtinimas, kad leidimo įsigaliojimo data Belgijoje yra rinkodaros pažymėjimo išdavimo data. Atsižvelgiant į tai, 2018-10-13 VPB ekspertas priėmė pagrįstą sprendimą nustatyti PAL galiojimo terminą pagal pirmojo leidimo Belgijoje išdavimo datą – 2016-05-04.

Pareiškėjas 2018-12-13, t. y. jau po VPB eksperto sprendimo išduoti PAL Nr. C 2712622 ir PAL galiojimo termino nustatymo, pateikė įrodymus dėl pirmojo leidimo Belgijoje įsigaliojimo datos, kuri nesutampa su jo išdavimo data. Minėtose Taisyklėse nenumatyta galimybė VPB ekspertui pakartotinai nagrinėti paraišką Nr. PA 017 001. Vadovaujantis Taisyklių 49 punktu, eksperto sprendimas gali būti skundžiamas paduodant apeliaciją. Apeliacinis skyrius pagal Apeliacijų ir protestų nagrinėjimo taisyklių AP/02/2009 93 punktą yra įpareigotas vertinti visus į apeliaciją pateiktus įrodymus. Į apeliaciją pareiškėjas pateikė įrodymus, patvirtinančius, kad Belgijoje 2016-05-04 išduotas rinkodaros pažymėjimas Belgijos Federalinės vaistų ir sveikatos apsaugos agentūros 2016-05-11 laišku išsiųstas pareiškėjui, Belgijos pašto tarnybos 2016-05-12 antspaudu patvirtinamas siuntimas paštu, 2016-05-13 vokas atplėštas įgalioto pareiškėjo darbuotojo.

2009 m. gegužės 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 469/2009 dėl medicinos produktų papildomos apsaugos liudijimo 3 straipsnyje „Sąlygos liudijimui gauti“ numatyta 7 straipsnio 1 dalyje įtvirtinta, jog „paraiška liudijimui gauti yra paduodama per šešis mėnesius nuo tos dienos, kai buvo išduotas 3 straipsnio b punkte minimas leidimas pateikti produktą į rinką kaip medicinos produktą“.

Reglamento 13 straipsnio 1 dalyje numatyta, kad „liudijimas įsigalioja pasibaigus teisėtam pagrindinio patento galiojimo laikui ir galioja laikotarpį, lygų laiko tarpui, praėjusiam nuo paraiškos gauti pagrindinį patentą padavimo datos iki leidimo pateikti produktą į Bendrijos rinką išdavimo datos, sumažintam penkeriais metais“.

Byloje Nr. *C-417/14 Seattle Genetics Inc. prieš Österreichisches Patentamt* antruoju klausimu prašymą priimti prejudicinį sprendimą pateikęs teismas iš esmės teiravosi, kaip reikėtų aiškinti Reglamento Nr. 469/2009 13 straipsnio 1 dalį: „pirmojo leidimo pateikti produktą į Bendrijos rinką išdavimo data“, kaip tai suprantama pagal šią nuostatą, ar tai yra sprendimo, kuriuo išduodamas pirmasis leidimas pateikti produktą į Bendrijos rinką, priėmimo data, ar minėta nuostata turi būti aiškinama taip, kad ši data yra šio sprendimo pranešimo jo adresatui data.

Kaip nurodyta ES Teisingumo teismo 2015-10-06 priimtame sprendime byloje C-471/14 „*Sąjungos teisės aktų leidėjo tikslas buvo suteikti veiksmingą ir pakankamą apsaugą leidimo pateikti produktą į rinką turėtojui, skaičiuojant papildomos apsaugos trukmę negali būti neatsižvelgta į datos, nuo kurios leidimo pateikti produktą į rinką turėtojas realiai gali pradėti naudotis leidimo pateikti produktą į rinką, pradėdamas prekiauti savo preke, nustatymą. Leidimo pateikti produktą į rinką turėtojas savo produktu gali prekiauti tik nuo datos, kada jam buvo pranešta apie sprendimą, kuriuo išduodamas leidimas pateikti produktą į rinką, o ne nuo datos, kada toks sprendimas buvo priimtas*“ (ES Teisingumo teismo 2015-10-06 sprendimo, priimtoje byloje C-471/14 34, 35 punktai).

ES Teisingumo teismas minėtoje byloje priėmė prejudicinį sprendimą, į antrąjį klausimą atsakydamas, kad **Reglamento Nr. 469/2009 13 straipsnio 1 dalį reikia aiškinti taip, kad „[pirmojo leidimo pateikti rinkai produktą Sąjungoje] išdavimo data“, kaip ji suprantama pagal šią nuostatą, yra data, kurią adresatui buvo pranešta apie sprendimą, kuriuo išduodamas leidimas pateikti rinkai produktą.**

Pareiškėjo pateiktas įrodymas – Belgijos patentų biuro laiškas – patvirtina, kad pagal Belgijos teisę nustatant pirmojo leidimo pateikti rinkai datą atsižvelgiama į ESTT išaiškinimą byloje Nr. C-471/14 (*Seattle Genetics),* tam pareiškėjas turi informuoti Belgijos patentų biurą apie pranešimo datą ir patvirtinti šią datą visais galimais teisiniais įrodymais. Pagal Apeliaciniam skyriui pateiktus įrodymus yra pakankamas pagrindas pripažinti, kad Belgijos Federalinės vaistų ir sveikatos apsaugos agentūros 2016-05-04 išduotas rinkodaros pažymėjimas buvo įteiktas įgaliotam pareiškėjo atstovui 2016-05-13. Atsižvelgiant į ES Teisingumo teismo sprendime byloje C-471/14 pateiktą išaiškinimą ir vadovaujantis Taisyklių 4 punktu, apeliacija dėl papildomos apsaugos liudijimo galiojimo termino, yra tenkinama ir nustatomas papildomos apsaugos liudijimo galiojimo terminas 2031-05-13.

IV. APELIACINIO SKYRIAUS IŠVADA

Apeliacinis skyrius vadovaudamasis Lietuvos Respublikos Patentų įstatymo 51 straipsniu, Apeliacijų ir protestų taisyklių 105.6.2 punktu

n u t a r i a

Apeliaciją tenkinti ir paraiškai papildomos apsaugos liudijimui gauti (paraiškos Nr. PA 2017 001) nustatyti papildomos apsaugos liudijimo galiojimo terminą 2031-05-13.

Apeliacinio skyriaus sprendimas per 3 mėnesius nuo priėmimo dienos gali būti skundžiamas Vilniaus apygardos teismui (Apeliacijų ir protestų taisyklių 111.2 punktas).

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO
OFICIALUS BIULETENIS
2019 m. Nr. 22, 1 dalis „Išradimai“
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras,
Kalvarijų g. 3, LT-09310 Vilnius