ISSN 2029-2309
(online)

Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO OFICIALUS BIULETENIS

2019/14, 2019-07-25

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

IŠRADIMAI / INVENTIONS

Paraiškos / Applications – 2018 002
Patentai / Patents –

14 2019 VILNIUS I dalis part

TURINYS

OFICIALŪS PRANEŠIMAI 2
Valstybinio patentų biuro pranešimas 3
Valstybių kodai 4
IŠRADIMAI 6
BB1A* Paskelbtos paraiškos (A)** 7
MM9A Panaikinti patentai 8
PC9A Patento perleidimas 9
Vardinė rodyklė 10
Sisteminė rodyklė 11
Numerinė paraiškų rodyklė 12
EUROPOS PATENTAI 13
FG9D Paskelbti patentai 13
FG4D Paskelbti patentai 14
PC9D Patento perdavimas 187
PD9D, DC9D, TH9A Patento pakeitimai 190
MM9D Išplėtimo panaikinimas 198
MG9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 199
MK9D Baigę galioti patentai 200
MM4D Panaikinti patentai 201
MG4D Patentai pripažinti negaliojančiais 202
ND9D Papildomos apsaugos liudijimai 319
MF9D Išplėtimo pripažinimas negaliojančiu 320
Sisteminė patentų rodyklė 321
Numerinė patentų rodyklė 327
Klasifikacijos skyriai 333

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

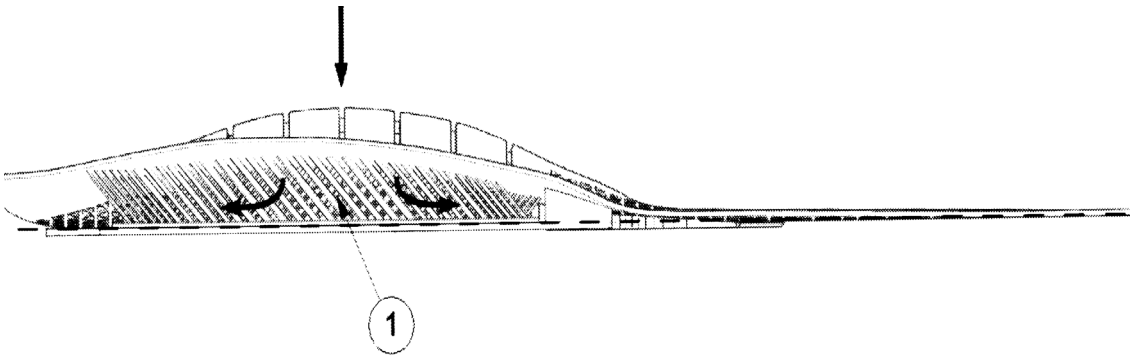
(96) Europos paraiškos padavimo duomenys (paraiškos numeris, paraiškos padavimo data)
Data relating to the filing European application (number of application, date of filing application)

(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): **A61F 5/00**
(21) **2018 002**
(13) A
(22) 2018-01-09
(71) UAB “BALTIC ORTHOSERVICE”, Taikos pr. 131A, LT-51124 Kaunas, LT
(72) Gytis ABAKEVIČIUS, LT
Valentinas KUŠVIDAS, LT
(74) Aurelija ŠIDLAUSKIENĖ, 25, Dr. V. Šidlauskas ir partneriai, UAB, K. Būgos g. 29, LT-44326 Kaunas, LT
(54) Ortopedinis avalynės įdėklas
(57) Išradimas priskiriamas medicinos sričiai, specialiems gydomiesiems avalynės įdėklams esant plokščiapėdystei, šleivapėdystei ir kitoms pėdos patologijoms. Išradimo tikslas – funkcinių galimybių praplėtimas ir ilgaamžiškumo bei patogumo padidinimas.Tikslas pasiekiamas: į konstrukciją įeinančių techninių sprendimų pagalba koreguojama pėdos padėtis judėjimo atramos atžvilgiu statikoje ir dinamikoje, individualizuojamas išilginio skliauto aukštis, individualiai reguliuojamas pėdos pronacijos-supinacijos laipsnis, subalansuojamos atskiroms pėdos zonoms tenkančios apkrovos, amortizuojamas žingsnio metu patiriamas smūgis, bei gydymo eigoje keičiamas korekcijos laipsnis nenaudojant papildomų detalių. Šis produktas užtikrina reguliuojamą pėdos padėties judėjimo atramos atžvilgiu koregavimo funkcionalumą ir įgalina atsižvelgti į tokius dinamiškai kintančius faktorius, kaip judėjimo paviršiaus reljefas, kietumas ir kt. pobūdis, paciento fizinė forma, nuovargis, nedidelės traumos ir kt., į kuriuos neįmanoma atsižvelgti gaminant individualiai pritaikytus ortopedinius avalynės įdėklus.



Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 8.

Patentai, panaikinti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 36 straipsnį

Patento nr.	Panaikinimo data
5164	2018-12-29
5758	2018-12-23
5784	2018-12-29
5851	2018-12-23
6316	2018-12-31
6559	2018-12-27
6560	2018-12-23

Teisės į patento paraišką ar patentą perdavimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **5542**

(51) Int. Cl. (2006): **F24H 1/00**

(13) B

(54) Šildymo katilas

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) Aleksandras BRITENKOVAS, Santariškių g. 79-10, 08457 Vilnius, LT

2019-06-27

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
ABAKEVIČIUS Gytis, LT	I	A61F 5/00	2018 002	A
KUŠVIDAS Valentinas, LT	I	A61F 5/00	2018 002	A
UAB „BALTIC ORTHOSERVICE“, LT	P	A61F 5/00	2018 002	A

SISTEMINĖ IŠRADIMŲ RODYKLĖ

(51) Klasifikacijos indeksas	(21) Paraiškos numeris (11) Patento numeris	(13) Dokumento rūšies kodas
A61F 5/00	2018 002	A

NUMERINĖ IŠRADIMŲ PARAIŠKŲ RODYKLĖ

(21) Paraiškos numeris	(51) Klasifikacijos indeksas
2018 002	A61F 5/00

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 straipsnį

(51) Int.Cl. ***A24F 47/00*** (2006.01)
(11) **2853166**
(13) T
(96) 14190762.6
(96) 2003-11-07
(97) 2015-04-01
(97) 2019-06-12
(30) 290402, 2002-11-08, US
(72) Felter, John Louis, US
Crowe, William J., US
Lee, Robert E., US
Solanky, Ashok, US
Blake, Clint, US
Davis, Pamela, US
Sharpe, David E., US
Watson, Mark E., US
Ripley, Robert L., US
Stevenson, Brett W., US
(73) Philip Morris Products S.A., 2000 Neuchâtel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Elektrinė rūkymo sistema
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 6.
(57) 1. Elektrinė rūkymo sistema (200) apimanti:
korpusą (22);
šildytuvą (30) rūkomajam gaminiui šildyti;
rūkomąjį gaminį, esantį šildytuve;
elektroniką šildytuvo blokui įjungti;
apvadinį srauto kanalą (42), kuris yra sujungtas su aplinkos oru, supančiu korpusą;
įsiurbimo srauto kanalą (32), esantį korpuse, kuriuo vartotojas per korpusą traukia orą į šildytuvą;
srauto nukreipimo kanalą (44), vedantį iš apvadinio srauto kanalo į įsiurbimo srauto kanalą, per kurį oras yra traukiamas iš apvadinio srauto kanalo tik tada, kai vartotojas pučia ant rūkomojo gaminio; ir
jutiklį, skirtą oro srautui aptikti ir signalui, nurodančiam, kad vartotojas pučia ant rūkomojo gaminio, išvesti, jutiklis išdėstytas srauto nukreipimo kanale ir prijungtas prie elektronikos, skirtos šildytuvui įjungti.

2. Elektrinė rūkymo sistema pagal 1 punktą, papildomai apimanti šildytuvo jungtį (56) ir maitinimo šaltinį, kur šildytuvo jungtis sukuria elektrinę sąsają tarp šildytuvo ir maitinimo šaltinio.

3. Elektrinė rūkymo sistema pagal 2 punktą, kurioje srauto nukreipimo kanalas yra skirtas nukreipti orą išilgine kryptimi žemyn ir radialiai į vidų.

4. Elektrinė rūkymo sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur jutiklis ir elektronika yra sumontuota ant spausdintinės plokštės.

5. Elektrinė rūkymo sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimanti skystųjų kristalų ekraną, kuriame pateikiama informacija vartotojui.

6. Elektrinė rūkymo sistema pagal 5 punktą, kur vartotojui pateikiama informacija apima baterijos įkrovos lygį ar likusį dūmo užtraukimų kiekį.

Europos patentai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 79 straipsnį

(51) Int.Cl. ***A01G 31/02*** (2006.01)
A01G 31/00 (2018.01)
(11) **3036988**
(13) T
(96) 14837962.1
(96) 2014-08-11
(97) 2016-06-29
(97) 2019-04-24
(86) PCT/JP2014/071141
(86) 2014-08-11
(87) WO 2015/025752
(87) 2015-02-26
(30) 2013169317, 2013-08-19, JP
(72) YOSHIOKA, Hiroshi, JP
MORI, Yuichi, JP
OKAMOTO, Akihiro, JP
MIURA, Shigeki, JP
MIZUTANI, Tomoyoshi, JP
(73) Mebiol Inc., Hiratsuka-shi Kanagawa 254-0075, JP
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Augalų kultivavimo sistema ir augalų kultivavimo būdas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 1.

(57) 1. Augalų kultivavimo sistema apimanti:
polivinilo alkoholio (PVA) plėvelę (1) augalų (4) kultivavimui ant jos, ir
maistinių medžiagų skysčio laikymo priemonę (2), išdėstytą būti kontakte su PVA plėvelės apatiniu paviršiumi, ir
kur anksčiau minėta PVA plėvelė turi brinkimo pusiausvyros laipsnį diapazone nuo 125 iki 250%, kai matuota vandenyje ties 30°C,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad anksčiau minėta PVA plėvelė turi nuostolių tangentą (tan δ) diapazone nuo 0.005 iki 0.2, kai matuota pusiausvyroje išbrinkusioje būsenoje vandenyje ties 30°C.

2. Augalų kultivavimo sistema pagal 1 punktą, kur anksčiau minėta PVA plėvelė yra dviem ašimis orientuota PVA plėvelė.

3. Augalų kultivavimo sistema pagal 1 arba 2 punktą, kur anksčiau minėta PVA plėvelė sausoje būsenoje yra nuo 5 iki 100 μm storio.

4. Augalų kultivavimo sistema pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3, kur anksčiau minėta maistinių medžiagų skysčio laikymo priemonė yra hidroponinis rezervuaras, talpinantis maistinių medžiagų skystį, kuris yra išdėstytas būti kontakte su PVA plėvelės apatiniu paviršiumi.

5. Augalų kultivavimo sistema pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 3, kur anksčiau minėta maistinių medžiagų skysčio laikymo priemonė yra medžiaga, turinti vandeniui nepralaidų paviršių, ant arba virš kurio anksčiau minėta PVA plėvelė yra išdėstyta, ir
kur anksčiau minėta augalų kultivavimo sistema papildomai apima maistinių medžiagų skysčio padavimo priemonę ištisiniam arba protarpiniam maistinių medžiagų skysčio padavimui į vietą tarp anksčiau minėtos PVA plėvelės ir anksčiau minėtos maistinių medžiagų skysčio laikymo priemonės.

6. Augalų kultivavimo sistema pagal 5 punktą, kur anksčiau minėta maistinių medžiagų skysčio padavimo priemonė

apima lašelinio drėkinimo vamzdį, išdėstytą tarp anksčiau minėtos PVA plėvelės ir anksčiau minėtos maistinių medžiagų skysčio laikymo priemonės.

7. Augalų kultivavimo būdas, kuris apima:

(1) parūpinimą augalų kultivavimo sistemos apimančios:

PVA plėvelę (1) augalų (4) kultivavimui ant jos, ir

maistinių medžiagų skysčio laikymo priemonę (2), išdėstytą būti kontakte su PVA plėvelės apatiniu paviršiumi,

kur anksčiau minėta PVA plėvelė turi brinkimo pusiausvyros laipsnį diapazone nuo 125 iki 250%, kai matuota vandenyje ties 30°C,

(2) augalo padėjimą ant anksčiau minėtos augalų kultivavimo sistemos PVA plėvelės, ir

(3) sukėlimą, kad maistinių medžiagų skystis būtų kontakte su augalu pro anksčiau minėtą PVA plėvelę, taigi augalo kultivavimą ant PVA plėvelės,

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad anksčiau minėta PVA plėvelė turi nuostolių tangentą (tan δ) diapazone nuo 0.005 iki 0.2, kai matuota pusiausvyroje išbrinkusioje būsenoje vandenyje ties 30°C.

---

(51) Int.Cl. ***A01K 5/02*** (2006.01)

(11) **3047728**

(13) T

(96) 16152081.2

(96) 2016-01-20

(97) 2016-07-27

(97) 2019-05-22

(30) 201570028, 2015-01-20, DK

(72) NIELSEN, Ib Amstrup, DK

RONNE, Ove, DK

(73) Unitron A/S, 6000 Kolding, DK

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

(54) Šertuvė, jos programavimas, naudojimas paršeliams šerti ir gyvulių šėrimo būdas

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 14.

(57) 1. Šertuvė (12), skirta sausam pašarui periodiškai išpilstyti, šią šertuvę (12) sudaro pašaro talpykla (13), skirta sausam pašarui priimti, ir mechaninis dozatorius (15), kuris, jį aktyvavus, išpilsto sausą pašarą iš pašaro talpyklos (13) į pašaro išvadą (14); šią šertuvę (12) taip pat sudaro valdymo modulis (1), susidedantis iš mikroprocesoriaus ir skaitmeninės duomenų atminties su joje išsaugotu iš anksto suprogramuotu dozavimo ciklu, ir yra funkcionaliai sujungtas su dozatoriumi (15), kad periodiškai aktyvuotų dozatorių (15) nustatytoms sauso pašaro porcijoms išpilstyti pagal skaitmeninėje duomenų atmintyje išsaugotą ir mikroprocesoriaus vykdomą iš anksto suprogramuotą dozavimo ciklą, kurioje dozavimo ciklas per tam tikrą laikotarpį laikosi iš anksto nustatytos dozavimo kreivės su dozavimo kiekiais, kurie kinta per minėtą laikotarpį priklausomai nuo dozavimo laiko; kurioje valdymo modulis (1) susideda iš ekrano (9b) ir klaviatūros (9a), elektrine jungtimi sujungtais su mikroprocesoriumi, valdymo modulis (1) yra išorinėje pašaro talpyklos (13) pusėje arba ant išorinės pašaro talpyklos (13) pusės ir susideda iš išorinio korpuso (20), kurį sudaro ekranas (9b) ir klaviatūra (9a), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad klaviatūroje (9a) yra mygtukas arba polinkio jungiklis mikroprocesoriui programuoti pakartotinais mygtuko paspaudimais arba polinkio jungiklio polinkiais, palaipsniui padidinant arba sumažinant dozės kiekį nustatytoje dozavimo kreivėje pagal kiekvienam iš nuoseklių paspaudimų ir polinkių nustatytą vertę, nekeičiant bendrosios dozavimo kreivės trajektorijos; kuriame ekranas (9b) yra pritaikytas padidinimo ar sumažinimo rodmenims pateikti.

2. Šertuvė pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje išorinis korpusas (20) taip pat sutalpina mikroprocesorių, duomenų atmintį ir pavarą (4), kuri yra mechaniškai sujungta su dozatoriumi (15) ir funkcionaliai sujungta su mikroprocesoriumi, kurioje mikroprocesorius yra sukonfigūruotas pavarai (4) paleisti arba stabdyti pagal iš anksto suprogramuotą dozavimo ciklą.

3. Šertuvė pagal 2 apibrėžties punktą, kurioje dozatorius (15) yra sraigtinis konvejeris, įrengtas pašaro talpykloje (13), ir kurioje sraigtinio konvejerio galinė dalis yra mechaniškai sujungta su pavara (4) išoriniame korpuse (20), kad sraigtinis konvejeris būtų paleidžiamas pavara, ir kurioje sraigtinio konvejerio priešingas galas yra sujungtas su pašaro išvadu (14); kurioje pašaro talpykloje (13) yra sumontuotas maišymo elementas (16, 17, 18, 19) sausam pašarui maišyti, kurioje maišymo elementas (16, 17, 18, 19) taip pat yra varomas pavara (4).

4. Šertuvė pagal 3 apibrėžties punktą, kurioje maišymo elementas (16, 17, 18, 19) susideda iš žvaigždutės (16), kurios danteliai susijungia su sraigtiniu konvejeriu (15), kad suktų žvaigždutę (16), sukantis sraigtiniam konvejeriui (15), kurioje lanksčioji mentė (18) yra pritvirtinta prie žvaigždutės (16), kad galėtų, sukantis žvaigždutei (16), pasemti sausą pašarą.

5. Šertuvė pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kurioje šėrimo kreivė yra išreikšta abscisės ir ordinatės santykiu, kai abscisėje yra nuosekli dienų numeracija, kuri kasdien eksploatavimo metu didinama, o ordinatėje yra pašaro kiekio atitinkamam dienos skaičiui vertė; kurioje klaviatūroje (9a) taip pat yra mygtukas arba polinkio jungiklis mikroprocesoriui programuoti keliais mygtuko paspaudimais arba polinkio jungiklio polinkiais, kad būtų didinama arba mažinama nustatytos dozavimo kreivės abscisė viena diena kiekvienu nuosekliu paspaudimu arba polinkiu, nekeičiant bendros dozavimo kreivės trajektorijos, ir kurioje ekranas (9b) yra funkcionaliai sujungtas su šiuo papildomu mygtuku arba polinkio jungikliu ir yra pritaikytas pakeistam dienos skaičiui rodyti.

6. Šertuvė pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kurioje klaviatūra (9a) yra sudaryta tik iš dviejų mygtukų arba polinkio jungiklių, arba tik iš vieno mygtuko, ir vieno polinkio jungiklio.

7. Šertuvė pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kurioje valdymo modulis (1) taip pat susideda iš elektronine jungtimi su mikroprocesoriumi sujungto belaidžio siųstuvo, kuris yra sukonfigūruotas dozavimo ciklui, kaip skaitmeniniams duomenims, iš kompiuterio priimti; kuriame mikroprocesorius yra sukonfigūruotas gautam dozavimo ciklui duomenų atmintyje išsaugoti.

8. Šertuvės mikroprocesoriaus programavimo būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kuriame klaviatūrą (9a) sudaro mygtukas arba polinkio jungiklis mikroprocesoriui programuoti tik vienu mygtuko paspaudimu arba polinkio jungiklio polinkiu, programavimu yra padidinamas arba sumažinamas dozavimo kiekis nustatytoje dozavimo kreivėje pagal nustatytą vertę, nekeičiant bendrosios dozavimo kreivės trajektorijos; kuriame ekranas (9b) yra sukonfigūruotas šio padidinimo arba sumažinimo rodmenims rodyti; kuriame būdą sudaro keliskart pakartojamas mygtuko paspaudimas arba polinkio jungiklio polinkis ir palaipsninis dozavimo kreivės keitimas pagal kiekvienam iš nuoseklių paspaudimų ir polinkių nustatytą vertę, nekeičiant bendrosios dozavimo kreivės trajektorijos, ir pakeisto, keliais etapais padidinto arba sumažinto, dozavimo kreivės laipsnio rodymas ekrane (9b).

9. Būdas pagal 8 apibrėžties punktą, kurioje šėrimo kreivė yra išreikšta abscisės, kurioje nurodytas nuoseklus dienų skaičius, ir ordinatės, kurioje nurodytas pašaro kiekis, santykiu, kuriame klaviatūrą (9a) sudaro papildomas mygtukas arba polinkio jungiklis mikroprocesoriui programuoti tik vienu mygtuko paspaudimu arba paprastu polinkio jungiklio polinkiu, kad būtų didinama arba mažinama nustatytos dozavimo kreivės abscisė viena diena, nekeičiant bendros dozavimo kreivės trajektorijos; kuriame būdą sudaro mygtuko paspaudimas arba polinkio jungiklio polinkis kelis kartus ir palaipsninis abscisės keitimas viena diena kiekvienu iš pakartotinių paspaudimų, nekeičiant bendrosios dozavimo kreivės trajektorijos, ir pakeisto dienos skaičiaus rodymas ekrane (9b) po keliais etapais atlikto pakeitimo.

10. Gyvulių automatinio šėrimo naudojant šertuvę (12) būdas pagal bet kurį iš 1-7 apibrėžties punktų, šį būdą sudaro valdymo modulyje (1) esančio mikroprocesoriaus programavimas, kad būtų nuosekliai dozuojami kintantys sauso pašaro kiekiai per kelių savaičių laikotarpį ir išpilstomi iš šertuvės (12); kuriame programavimas apima kintančių sauso pašaro kiekių, kaip dozavimo ciklo, išsaugojimas skaitmeninėje duomenų atmintyje, kuriame mikroprocesorius yra sukonfigūruotas mechaniniam dozatoriui (15) valdyti, jį aktyvuojant arba deaktyvuojant, kad išpilstytų sausą pašarą pagal dozavimo ciklą; b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad būdas susideda iš laikotarpio padalinimo į pirmąją fazę, ir jam besitęsiant, į antrąją fazę, kuriame sauso pašaro kiekis, per dieną paduodamas iš šėrimo punkto pagal dozavimo ciklą pirmojoje fazėje, padidėja atlikus pirmąjį padidinimą, o antrojoje fazėje - atlikus antrąjį padidinimą, kuris yra atitinkamu faktoriumi didesnis už pirmąjį padidinimą.

11. Būdas pagal 10 apibrėžties punktą, kuriame padidinimas pirmoje fazėje ir antrojoje fazėje yra apytiksliai linijinis su skirtingais nuolydžiais skirtingose fazėse, kuriame antrosios fazės nuolydis yra atitinkamas faktorius didesnis už pirmosios fazės nuolydį.

12. Būdas pagal 10 arba 11 apibrėžties punktą, kuriame minėtas atitinkamas faktorius yra didesnis už 3

13. Būdas pagal bet kurį iš 10 - 12 apibrėžties punktų, kuriame pirmoji fazė trunka 10-13 dienų.

14. Šertuvės pagal bet kurį iš 1-7 apibrėžties punktų naudojimas arba būdo pagal 8-13 apibrėžties punktą taikymas paršeliams šerti.

(51) Int.Cl. ***A01K 67/027*** (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(11) **3046412**

(13) T

(96) 14781761.3

(96) 2014-09-18

(97) 2016-07-27

(97) 2019-04-10

(86) PCT/US2014/056285

(86) 2014-09-18

(87) WO 2015/042250

(87) 2015-03-26

(30) 201314030424, 2013-09-18, US

(72) MCWHIRTER, John, US
MACDONALD, Lynn, US
MURPHY, Andrew J., US

(73) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 10591-6707, US

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

(54) Histidino pakeitimus lengvoje grandinėje turintys antikūnai ir genetiškai modifikuoti gyvūnai, išskyrus žmogų, išvesti jų gamybai

Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Genetiškai modifikuotas graužikas, apimantis savo gonocitų linijoje imunoglobulino lengvosios grandinės lokusą, apimantį du nepertvarkytus žmogaus Vκ geno segmentus ir vieną arba daugiau nepertvarkytų žmogaus Jκ geno segmentų, kurie yra funkciškai sujungti su imunoglobulino lengvosios grandinės pastovaus regiono seka,

kur du nepertvarkyti žmogaus Vκ geno segmentai yra žmogaus Vκ1-39 ir Vκ3-20 geno segmentai, kurių kiekvienas apima vieną arba daugiau kitą, nei histidinas, amino rūgštį koduojančių CDR3 kodonų pakeitimą histidino kodonu,

kur žmogaus Vκ ir Jκ geno segmentai geba persitvarkyti ir žmogaus Vκ ir Jκ genų segmentai koduoja žmogaus lengvosios grandinės kintamą domeną, apimantį vieną arba daugiau histidino liekanų, kur viena arba daugiau histidino liekanų yra gautos vieno arba daugiau pakeitimų būdu,

kur (i) pakeitimas susideda iš vienos arba daugiau žmogaus Vκ1-39 geno segmento histidino liekanų ir pakeitimas yra sukonstruotas išreikšti vieną arba daugiau histidino liekanų padėtyje, parinktoje iš grupės, susidedančios iš žmogaus Vκ1-39 geno segmento 105, 106, 108 ir 111 padėčių (pagal IMGT numeraciją) ir jų derinio; ir (arba) (ii) pakeitimą sudaro viena arba daugiau žmogaus Vκ3-20 geno segmento histidino liekanų ir pakeitimas yra sukonstruotas išreikšti vieną arba daugiau histidino liekanų padėtyje, parinktoje iš grupės, susidedančios iš žmogaus Vκ3-20 geno segmento 105, 106, 107 ir 109 padėčių (pagal IMGT numeraciją) ir jų derinio, ir

kur graužikas savo gonocitų linijoje, be to, dar apima imunoglobulino sunkiosios grandinės lokusą, apimantį nepertvarkytą imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamo regiono seką, apimančią žmogaus VH, DH, ir JH geno segmentus, funkciškai prijungtus prie imunoglobulino sunkiosios grandinės pastovaus regiono sekos.

2. Graužikas pagal 1 punktą, kur:

(i) graužikas neapima endogeninio κ lengvosios grandinės kintamo regiono geno segmento, kuris geba persitvarkyti, kad suformuotų imunoglobulino lengvąją grandinę;

(ii) imunoglobulino lengvosios grandinės pastovaus regiono seka yra ne žmogaus imunoglobulino lengvosios grandinės pastovaus regiono seka, pasirinktinai, kur ne žmogaus imunoglobulino lengvosios grandinės pastovaus regiono seka yra pelės arba žiurkės seka arba ne žmogaus imunoglobulino lengvosios grandinės pastovaus regiono seka yra endogeninė imunoglobulino lengvosios grandinės pastovaus regiono seka;

(iii) imunoglobulino sunkiosios grandinės pastovaus regiono seka yra ne žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės pastovaus regiono seka, pvz., pelės arba žiurkės seka;

(iii) du nepertvarkyti žmogaus Vκ geno segmentai ir vienas arba daugiau nepertvarkytų žmogaus Jκ geno segmentų yra endogeniniame imunoglobulino lengvosios grandinės lokuse; arba

(iv) imunoglobulino lengvosios grandinės pastovus regionas yra Cκ regionas.

3. Graužikas pagal 1 punktą, kur ne žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės pastovaus regiono seka yra endogeninė ne žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės pastovaus regiono seka.

4. Graužikas pagal 1 punktą, kur graužikas yra žiurkė arba pelė.

5. Graužikas pagal 1 punktą, kur graužikas apima B ląstelių populiaciją pagal dominantį antigeną, kuri yra praturtinta antikūnais, kurie pasižymi disociacijos pusinės eliminacijos laiko (t1/2) sutrumpėjimu, esant rūgštiniam pH, lyginant su neutraliu pH, mažiausiai apie 2 kartus, bent apie 3 kartus, mažiausiai apie 4 kartus, mažiausiai maždaug 5 kartus, mažiausiai apie 10 kartų, bent apie 15 kartų, bent apie 20 kartų, mažiausiai apie 25 kartus arba bent apie 30 kartų.

6. Graužikas pagal 1 punktą, kur graužikas apima penkis žmogaus Jκ segmentus, ir penki žmogaus Jκ segmentai yra žmogaus Jκ1, Jκ2, Jκ3, Jκ4 ir Jκ5 segmentai.

7. Graužikas pagal 1 punktą, kur imunoglobulino lengvosios grandinės lokusas apima ne daugiau nei žmogaus Vκ1-39 ir Vκ3-20 geno segmentus ir vieną arba daugiau nepertvarkytų žmogaus Jκ geno segmentų, funkciškai sujungtų su imunoglobulino lengvosios grandinės pastovaus regiono seka.

8. Graužikas pagal 7 punktą, kur kiekvienas iš nepertvarkytų žmogaus Vκ1-39 ir Vκ3-20 genų segmentų apima tris arba keturis kitą, nei histidinas, amino rūgštį koduojančių CDR3 kodonų pakeitimų histidino kodonais, pasirinktinai, kur:

(i) žmogaus Vκ1-39 geno pakeitimas yra sukonstruotas išreikšti histidiną žmogaus Vκ1-39 geno segmento 106, 108 ir 111 padėtyse;

(ii) žmogaus Vκ1-39 geno pakeitimas yra sukonstruotas išreikšti histidiną žmogaus Vκ1-39 geno segmento 105, 106, 108 ir 111 padėtyse;

(iii) žmogaus Vκ3-20 geno segmento pakeitimas yra sukonstruotas išreikšti histidiną žmogaus Vκ3-20 geno segmento 105, 106 ir 109 padėtyse; arba

(iv) žmogaus Vκ3-20 geno segmento pakeitimas yra sukonstruotas išreikšti histidiną žmogaus Vκ3-20 geno segmento 105, 106, 107 ir 109 padėtyse.

9. Graužikas pagal 1 punktą, kur graužikas išreiškia antigenui specifinių antikūnų populiaciją atsakant į antigeną, kur visi antikūnai populiacijoje apima:

imunoglobulino lengvosios grandinės kintamus domenus, gautus iš nepertvarkytų žmogaus Vκ1-39 ir Vκ3-20 geno segmentų pertvarkymo ir vieną ar daugiau nepertvarkytų žmogaus Jκ segmentų, ir

imunoglobulino sunkiąsias grandines, apimančias žmogaus sunkiosios grandinės kintamus domenus, gautus iš žmogaus sunkiųjų V, D ir J segmentų rinkinio.

10. Graužiko, apimančio savo gonocitų linijoje genetiškai modifikuotą imunoglobulino lengvosios grandinės lokusą, išvedimo būdas, kur būdas apima:

graužiko gonocitų linijos genomo modifikavimą, siekiant pašalinti nefunkcionalius arba padaryti nefunkcionaliais endogeninius imunoglobulino lengvosios grandinės Vκ ir Jκ geno segmentus imunoglobulino lengvosios grandinės lokuse, ir

įterpimą į gyvūno, neįskaitant žmogaus rūšies, gonocitų linijos genomą imunoglobulino lengvosios grandinės kintamo regiono, apimančio du nepertvarkytus žmogaus Vκ geno segmentus ir bent vieną nepertvarkytą žmogaus Jκ geno segmentą, tokiu būdu, kad imunoglobulino lengvosios grandinės kintamo regiono seka būtų funkciškai sujungta su imunoglobulino pastovaus regiono seka,

kur du nepertvarkyti žmogaus Vκ geno segmentai yra žmogaus Vκ1-39 ir Vκ3-20 geno segmentai, kurių kiekvienas apima vieną arba daugiau kitą, nei histidinas, amino rūgštį koduojančių CDR3 kodonų pakeitimų histidino kodonu,

kur žmogaus nepertvarkyti Vκ ir Jκ geno segmentai geba persitvarkyti ir nepertvarkyti žmogaus Vκ ir Jκ genų segmentai koduoja žmogaus lengvosios grandinės kintamą domeną, apimantį vieną arba daugiau histidino liekanų, gautų vieno arba daugiau pakeitimų būdu,

kur (i) pakeitimą sudaro viena arba daugiau žmogaus Vκ1-39 geno segmento histidino liekanų ir pakeitimas yra sukonstruotas išreikšti vieną arba daugiau histidino liekanų padėtyje, parinktoje iš grupės, susidedančios iš žmogaus Vκ1-39 geno segmento 105, 106, 108 ir 111 padėčių (pagal IMGT numeraciją) ir jų derinio; ir (arba) (ii) pakeitimą sudaro viena arba daugiau žmogaus Vκ3-20 geno segmento histidino liekanų ir pakeitimas yra sukonstruotas išreikšti vieną arba daugiau histidino liekanų padėtyje, parinktoje iš grupės, susidedančios iš žmogaus Vκ3-20 geno segmento 105, 106, 107 ir 109 padėčių (pagal IMGT numeraciją) ir jų derinio, ir

kur graužikas savo gonocitų linijoje, taip pat, dar apima imunoglobulino sunkiosios grandinės lokusą, apimantį nepertvarkytą imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamo regiono seką, apimančią žmogaus VH, DH, ir JH geno segmentus, funkciškai sujungtus su imunoglobulino sunkiosios grandinės pastovaus regiono seka.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur:

(i) imunoglobulino lengvosios grandinės kintamas regionas yra endogeniniame ne žmogaus imunoglobulino

lengvosios grandinės lokuse; arba
(ii) graužikas yra pelė arba žiurkė.

12. Antikūno, pasižyminčio nuo pH priklausomu jungimusi su dominančiu antigenu, gamybos būdas, apimantis:
graužiko pagal 1 punktą imunizavimą dominančiu antigenu ir antikūno, kuris jungiasi su dominančiu antigenu su pageidaujamu afiniškumu, esant neutraliam pH, ir tuo pat metu, pasižymi sumažintu gebėjimu jungtis su dominančiu antigenu, esant rūgštiniam pH, atranką.

---

(51) Int.Cl. ***A01N 59/02*** (2006.01)
A01N 59/20 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)
A01N 25/04 (2006.01)
(11) **2904903**
(13) T
(96) 15152450.1
(96) 2015-01-26
(97) 2015-08-12
(97) 2019-05-15
(30) KO01452014, 2014-02-05, IN
(72) Bergamaschi, Andrea, IN
Shroff, Jaidev, Rajnikant, IN
Shroff, Vikram, Rajnikan, IN
(73) UPL Limited, Haldia, West Bengal 721 602, IN
(74) dr. Juozas LAPIENIS, 45, UAB „MSP Europe“, Šeimyniškių g. 21-92, LT-09236 Vilnius, LT
(54) Sieros ir daugiafunkcinių kontaktinių fungicidų deriniai
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 0.
(57) 1. Suspensijos koncentratas, apimantis iš dalelių sudarytą sierą, suspenduotą vandeninėje terpėje, kur minėta vandeninė terpė papildomai apima bent vieną paviršinio aktyvumo medžiagą, kurioje:
minėtos iš dalelių sudarytos sieros dalelių dydžio pasiskirstymas D_{99} yra iki 1,2 mikrono; ir bent daugiafunkcinį kontaktinį fungicidą, ir
daugiafunkcinis kontaktinis fungicidas yra vario fungicidas, parinktas iš vario oksichlorido, vario sulfato, vario hidroksido ir tribazinio vario sulfato.

2. Būdas, skirtas kompozicijai paruošti, apimantis tokias pakopas:
a) iš anksto nustatyto vandens kiekio ir bent vieno paviršinio aktyvumo medžiagos sumaišymą, po to pridėjimą (a) efektyvaus kiekio bent vieno vario fungicido, parinkto iš vario oksichlorido, vario sulfato, vario hidroksido ir tribazinio vario sulfato; kur (b) suspensijos koncentratas, apima iš dalelių sudarytą sierą, suspenduotą vandeninėje terpėje, minėtos iš dalelių sudarytos sieros dalelių dydžio pasiskirstymas D_{99} yra iki 1,2 mikrono, kur minėta vandeninė terpė papildomai apima bent vieną paviršinio aktyvumo medžiagą;
b) antro kiekio vandens ir bent vieno tirštiklio sumaišymą kitame inde ir tirštiklio premikso gavimą;
c) (b) pakopos tirštiklio premikso sumaišymą su (a) pakopos mišiniu; ir
d) (c) pakopos mišinio filtravimą.

3. Lokuso apdorojimo būdas, kur minėtas būdas apima lokuso veikimą, kad būtų apdorotas kompozicija, apimančia:
a) suspensijos koncentratą, apimantį iš dalelių sudarytą sierą, suspenduotą vandeninėje terpėje, kur minėta vandeninė terpė papildomai apima bent vieną paviršinio aktyvumo medžiagą; kur minėtos iš dalelių sudarytos sieros dalelių dydžio pasiskirstymas D_{99} yra iki 1,2 mikrono; ir
b) bent vieną daugiafunkcinį kontaktinį fungicidą, minėtas daugiafunkcinis kontaktinis fungicidas yra vario fungicidas, parinktas iš vario oksichlorido, vario sulfato, vario hidroksido ir tribazinio vario sulfato.

---

(51) Int.Cl. ***A23L 29/30*** (2016.01)
A23D 7/00 (2016.01)
(11) **2672837**
(13) T

(96) 12745154.0
(96) 2012-02-10
(97) 2013-12-18
(97) 2019-04-03
(86) PCT/AU2012/000135
(86) 2012-02-10
(87) WO 2012/106777
(87) 2012-08-16
(30) 2011900451, 2011-02-11, AU
(72) MOSSEL, Brenda, AU
ELLIOTT, Glenn, AU
CRENNAN, Sarah, AU
PATCH, Craig, AU
(73) Clover Corporation Limited, Altona North, Victoria 3025, AU
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Mitybos kompozicijos ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kompozicija, kuri apima:
(i) nestabilią medžiagą, kur minėta medžiaga yra valgomasis aliejus;
(ii) oktenilgintaro rūgšties anhidridu modifikuotą krakmolą, kurio kiekis sudaro nuo apie 0,5% iki 10% kompozicijos bendros masės; ir
(iii) mažiausiai du redukuojančių cukrų šaltinius, kur pirmasis redukuojančių cukrų šaltinis pasižymi dekstrozės ekvivalento reikšme nuo 20 iki 60, ir antrasis redukuojančių cukrų šaltinis pasižymi dekstrozės ekvivalento reikšme nuo 0 iki 20, ir kur pirmasis ir antrasis redukuojančių cukrų šaltiniai kiekvienas yra maltodekstrinai.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kuri yra miltelių arba emulsijos formoje.

3. Kompozicija pagal 2 punktą, kur emulsija yra purškimo būdu išdžiovinti milteliai.

4. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur nestabilios medžiagos kiekis yra pasirinktas iš tokių intervalų: nuo apie 0,1% iki 80% kompozicijas bendros masės ir nuo apie 0,5% iki 35% kompozicijas bendros masės.

5. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur valgomasis aliejus apima vieną arba kelis ilgos grandinės polineprisotintas riebalų rūgštis, nebūtinai omega-3 riebalų rūgštis ir omega-6 riebalų rūgštis.

6. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur valgomasis aliejus apima dokozaheksaeno rūgštį ir arachadono rūgštį.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, kur dokozaheksaeno rūgštis ir arachadono rūgštis sudaro nuo apie 10 masės % iki 70 masės %, skaičiuojant esančio kompozicijoje valgomo aliejaus bendros masės atžvilgiu.

8. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kurioje:
pirmasis redukuojančių cukrų šaltinis pasižymi dekstrozės ekvivalento reikšme nuo 20 iki 40, ir antrasis redukuojančių cukrų šaltinis pasižymi dekstrozės ekvivalento reikšme nuo 0 iki 15;
pirmasis redukuojančių cukrų šaltinis pasižymi dekstrozės ekvivalento reikšme nuo 25 iki 35, ir antrasis redukuojančių cukrų šaltinis pasižymi dekstrozės ekvivalento reikšme nuo 5 iki 15; arba
pirmasis redukuojančių cukrų šaltinis pasižymi dekstrozės ekvivalento reikšme apie 30, ir antrasis redukuojančių cukrų šaltinis pasižymi dekstrozės ekvivalento reikšme apie 10.

9. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur pirmojo redukuojančių cukrų šaltinio santykis su antruoju redukuojančių cukrų šaltiniu yra pasirinktas iš intervalo: nuo apie 1:1 iki 1:10 pagal masę; ir nuo apie 1:2 iki 1:6 pagal masę.

10. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kur redukuojančių cukrų šaltinių kiekis yra pasirinktas iš intervalo: nuo apie
10% iki 80% bendros kompozicijos masės; ir nuo apie 35% iki 65% bendros kompozicijos masės.

11. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kur oktenilgintaro rūgšties anhidridu modifikuoto krakmolo kiekis yra pasirinktas iš intervalo: nuo apie 0,5% iki 10% bendros kompozicijos masės; nuo apie 1% iki 10% bendros kompozicijos masės; ir nuo apie 1% iki 6% bendros kompozicijos masės.

12. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, kuri papildomai apima mažos molekulinės masės emulsiklį ir (arba) vieną arba kelis antioksidantus.

13. Kompozicijos pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų panaudojimas maisto produkto gamybai.

14. Panaudojimas pagal 13 punktą, kur maisto produktas yra suformuluotas kaip mišinys kūdikiams arba prieš laiką gimusiems kūdikiams.

15. Kompozicijos pagal 1 punktą emulsijos paruošimo būdas, kuris apima tokias stadijas:

paruošia vandeninį mišinį, kuris apima oktenilgintaro rūgšties anhidridu modifikuotą krakmolą, mažiausiai du redukuojančių cukrų šaltinius, kur pirmojo redukuojančių cukrų šaltinio kiekis yra intervale nuo apie 10% iki 50% bendros kompozicijos masės atžvilgiu, ir aliejinės fazės kiekis yra intervale nuo 1% iki 30% bendros kompozicijos masės atžvilgiu, kur aliejinė fazė apima vieną arba kelias ilgos grandinės polineprisotintų riebalų rūgštis; ir

- mišinį homogenizuoja taip, kad gautų emulsinę kompoziciją, kaip apibrėžta minėtame 1 punkte.

---

(51) Int.Cl. ***A24D 3/06*** (2006.01)
A24D 3/04 (2006.01)

(11) **2552261**

(13) T

(96) 11725505.9

(96) 2011-03-28

(97) 2013-02-06

(97) 2019-06-26

(86) PCT/IB2011/001107

(86) 2011-03-28

(87) WO 2011/117743

(87) 2011-09-29

(30) 318248 P, 2010-03-26, US

(72) ALLEN, Jeffrey, Lynn, US
WILLIAMS, Dwight, D., US
LONGEST, Cary, US
LEE, Robert, E., US

(73) Philip Morris Products S.A., 2000 Neuchâtel, CH

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

(54) Kamštis-tarpas-kamštis rūšies filtras su aromatingu rutuliuku
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 6.

(57) 1. Rūkomojo gaminio (100) filtravimo komponentas, apimantis:

filtravimo medžiagos (230) viršutinį segmentą; filtravimo medžiagos (240) galinį segmentą santykyje per tarpą su filtravimo medžiagos viršutiniu segmentu, kad būtų galima nustatyti ertmę (250) tarp jų; ir

atskirą aromatingą rutuliuką (260), patalpintą ertmėje, aromatingas rutuliukas, apimantis tabako daleles ir vandenį, kuriame skonio rutuliukas turi išorinį skersmenį, kuris yra ne mažiau kaip 75 % tarpo tarp viršutinio segmento filtravimo medžiagos (230) ir galinio filtravimo medžiagos (240) segmento, o aromatingo rutuliuko (260) išorinis skersmuo neviršija tiek išorinio segmento tiek filtravimo medžiagos galinio segmento išorinio skersmens, kur filtravimo medžiagos (230) viršutinis segmentas turi filtravimo komponento segmentų mažiausią RTD (atsparumą tempimui).

2. Filtravimo komponentas pagal 1 punktą, papildomai apima įdubusį segmentą, esantį filtravimo medžiagos (240) galinio segmento galiniame gale.

3. Filtravimo komponentas pagal 1 punktą, kuriame filtravimo medžiagos (240) galinis segmentas turi ilgį, kuris yra mažiausiai dvigubai didesnis už filtravimo medžiagos (230) viršutinio segmento ilgį.

4. Filtravimo komponentas pagal 1 punktą, kuriame filtravimo medžiagos (230) viršutinis segmentas yra tarp apytikriai 5 milimetrų ir apytikriai 10 milimetrų ilgio.

5. Filtravimo komponentas pagal 1 punktą, kuriame filtravimo medžiagos (240) galinis segmentas yra tarp apytikriai 5 milimetrų ir apytikriai 20 milimetrų ilgio.

6. Filtravimo komponentas pagal 1 punktą, kuriame ertmė (250) yra tarp maždaug 5 milimetrų ir maždaug 7 mm ilgio.

7. Filtravimo komponentas pagal 1 punktą, kuriame aromatingas rutuliukas (260) yra sferoido formos, turintis nuo apytikriai 4,5 milimetrų iki apytikriai 5 milimetrų diametrą.

8. Filtravimo komponentas pagal 1 punktą, kuriame aromatingas rutuliukas yra polimeru dengtas mentolio turinčio tabako rutuliukas.

9. Filtravimo komponentas pagal 1 punktą, kuriame filtravimo medžiagos (230) viršutinis segmentas, filtravimo medžiagos (240) galinis segmentas ir aromatingas rutuliukas yra apriboti filtro įvyniokliu (144).

10. Rūkymo gaminys (100), apimantis:

tabako strypelį (110); ir

filtravimo komponentą pagal bet kurį vieną iš 1 – 9 punktų.

11. Filtravimo komponento gamybos būdas, apimantis:

galinio filtro segmento (240), turinčio pirmąjį ilgį, padavimą į filtro strypelio formavimo aparato filtro strypelio formavimo dalį;

viršutinio filtro segmento (230), turinčio antrą ilgį, padavimą santykyje per tarpą su galiniu filtro segmentu taip, kad nustatytų tarp jų ertmę (250), į filtro strypelio formavimo dalį; ir

atskiro aromatingo rutuliuko (260), turinčio tabako dalelių ir vandens ertmėje, talpinimą, kur aromatingas rutuliukas turi išorinį skersmenį, kuris yra ne mažiau kaip 75 % tarpo tarp viršutinio segmento filtravimo medžiagos ir galinio filtravimo medžiagos segmento, ir kur aromatingo rutuliuko išorinis skersmuo neviršija filtravimo medžiagos viršutinio ir galinio segmento išorinio skersmens, ir

kur filtravimo medžiagos (230) viršutinis segmentas turi filtravimo komponento segmentų mažiausią RTD (atsparumą tempimui).

12. Būdas pagal 11 punktą, papildomai apimantis galinio filtro segmento, viršutinio filtro segmento ir aromatingo rutuliuko apribojimą filtro įvyniokliu (144).

13. Būdas pagal 11 punktą, apimantis filtro strypelio, apimančio galinio filtro segmento bent du segmentus, viršutinio filtro segmento bent du segmentus ir bent du aromatingus rutuliukas ertmėse, sudarytose tarp galinių filtro segmentų ir viršutinių filtro segmentų, formavimą.

14. Būdas pagal 13 punktą, papildomai apima filtro strypelio apribojimą filtro įvyniokliu (144).

15. Būdas pagal 11 punktą, papildomai apima įdubos segmento, esančio šalia tiek galinio filtro segmento, tiek viršutinio filtro segmento, formavimą.

---

(51) Int.Cl. ***A24F 47/00*** (2006.01)
(11) **2850956**
(13) T
(96) 14184236.9
(96) 2010-10-28
(97) 2015-03-25
(97) 2019-06-12
(30) 09252501, 2009-10-29, EP
(72) Greim, Olivier, CH

Plojoux, Julien, CH
Ruscio, Dani, CH
(73) Philip Morris Products S.A., 2000 Neuchâtel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT

(54) Elektra šildoma rūkimo sistema su patobulintu šildytuvu

Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 18.

(57) 1. Elektra šildoma rūkymo sistema, apimanti:

korpusą, pritaikytą suimti ranka;

aerozolio formavimo substratą (407), priimtą korpuse,

bent vieną šildytuvą, skirtą šildyti substratą, kad būtų suformuotas aerozolis, bent vieną šildytuvą, apimantį vieną arba daugiau elektrai laidžių takelių (103, 203, 303, 403, 503) ant elektrą izoliuojančio substrato (101, 201, 301, 401, 501);

maitinimo šaltinį elektros energijai tiekti į bent vieną šildytuvą; ir

termiškai izoliuojančią medžiagą (507) bent vienam šildytuvui izoliuoti, kur elektrą izoliuojantis substratas yra standus ir pritaikytas įterpti į aerozolio formavimo substratą (407).

2. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal 1 punktą, kur vienas arba daugiau elektrai laidžių takelių (103, 203, 303, 403, 503) apima daugybę dalių, kiekviena dalis atskirai sujungta su maitinimo šaltiniu.

3. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bent vienas šildytuvas apima galinį šildytuvą aerozolio formavimo substratui šildyti, galinis šildytuvas apima vieną arba daugiau elektrai laidžių takelių ant elektrą izoliuojančio substrato.

4. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur bent vienas iš šių elementų:

elektrai laidūs takeliai (103, 203, 303 ,403, 503) apima vieną arba daugiau iš šių medžiagų: sidabrą, platiną, varį, nikelį ir palaidį,

elektrai laidūs takeliai (103, 203, 303 ,403, 503) padengti viena arba daugiau iš šių medžiagų: auksu, nikeliu ir stiklu, ir

elektrą izoliuojantis substratas (101, 201, 301, 401, 501) apima vieną arba daugiau iš šių medžiagų: popierių, stiklą, keramiką, anoduotą metalą, dengtą metalą ir poliimidą.

5. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur termiškai izoliuojanti medžiaga (507) apima daugybę oro ertmių.

6. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal 5 punktą, kur oro ertmės yra išdėstytos taisyklingai.

7. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal 6 punktą, kur oro ertmės yra šešiakampės ir išdėstytos kaip korinė struktūra.

8. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur termiškai izoliuojanti medžiaga (507) yra įrengta ant elektrą izoliuojančio substrato (101, 201, 301, 401, 501), šalia elektrai laidžių takelių.

9. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur veikimo metu aerozolio formavimo substratas yra dalinai arba visiškai užsandarintas elektra šildomos rūkymo sistemos korpuse.

10. Elektra šildoma rūkymo sistema pagal 9 punktą, kur aerozolio formavimo substratas yra atskiro gaminio dalis ir veikimo metu vartotojas užtraukia dūmą tiesiogiai ant atskiro gaminio.

---

(51) Int.Cl. ***A24F 47/00*** (2006.01)
A24B 15/16 (2006.01)
(11) **3076813**
(13) T
(96) 14812167.6
(96) 2014-12-04
(97) 2016-10-12
(97) 2019-06-12
(86) PCT/EP2014/076650

(86) 2014-12-04
(87) WO 2015/082652
(87) 2015-06-11
(30) 13195953, 2013-12-05, EP
(72) ZUBER, Gerard, CH
(73) Philip Morris Products S.A., 2000 Neuchātel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Betabakis gaminys, kuriame yra nikotino

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 6.

(57) 1. Aerozolį generuojantis strypas, apimantis surinktą lakštą (8) iš ne tabako medžiagos (2), apribotą įvyniokliu (12), kuriame lakštas iš ne tabako medžiagos yra tekstūruotas arba gofruotas ir apima sorbento substratą, nikotino druską ir aerozolio formavimo preparatą.

2. Aerozolį generuojantis strypas pagal 1 punktą, kuriame lakštas iš ne tabako medžiagos papildomai apima vandenį.

3. Aerozolį generuojantis strypas pagal 1 ar 2 punktą, kuriame lakštas iš ne tabako medžiagos papildomai apima skoninę medžiagą.

4. Aerozolį generuojantis strypas pagal 1, 2 ar 3 punktą kuriame lakštas iš ne tabako medžiagos apima vieną arba daugiau nikotino druskų, parinktų iš sąrašo, sudaryto iš nikotino citrato, nikotino piruvato, nikotino bitartrato ir nikotino salicilato.

5. Aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame aerozolio formavimo preparatas yra vienas arba daugiau aerozolio formavimo preparatų, parinktų iš sąrašo, sudaryto iš propilenglikolio, trietilenglikolio, 1,3-butandiolio ir glicerino.

6. Aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis mentolio skoninę medžiagą.

7. Aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimantis papildomą medžiagos lakštą, surinktą kartu su lakštu iš ne tabako medžiagos ir apribotą įvyniokliu.

8. Aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį ankstesnį punktą, papildomai apimantis induktyvų suskeptorių, surinktą kartu su lakštu iš ne tabako medžiagos ir apribotą įvyniokliu.

9. Aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame sorbento substratas yra lakštas iš medžiagos celiuliozės pagrindu, kuris gali būti padengiamas arba absorbuojamas nikotino druska ir aerozolio formavimo preparatu.

10. Aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kuriame aerozolio formavimo preparato ir nikotino santykis lakšte iš ne tabako medžiagos yra tarp 3:1 ir 10:1.

11. Aerozolį generuojantis gaminys, apimantis aerozolio formavimo substratą, kuriame aerozolio formavimo substratas (1020) yra aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį iš 1-10 punktų.

12. Sistema (2000), apimanti elektra valdomą aerozolį generuojantį aparatą (2010) ir aerozolį generuojantį gaminį (1000), skirtą naudoti su aparatu, aerozolį generuojantis gaminys, apimantis aerozolio formavimo substratą (1020) aerozolį generuojančio strypo pagal bet kurį iš 1-10 punktų pavidalu.

13. Šildomas aerozolį generuojantis gaminys (1001), apimantis degų šilumos šaltinį (1080) ir aerozolio formavimo substratą (1020), esantį po degiu šilumos šaltiniu, kuriame aerozolio formavimo substratas (1020) yra aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį iš 1-10 punktų.

14. Šildomas aerozolį generuojantis gaminys (1000), skirtas naudoti elektra valdomoje aerozolį generuojančioje sistemoje, apimantis aerozolio formavimo substratą, kuriame aerozolio formavimo substratas (1020) yra aerozolį generuojantis strypas pagal bet kurį iš 1-10 punktų.

(51) Int.Cl. ***A24F 47/00*** (2006.01)
(11) **3282871**
(13) T
(96) 16719249.1
(96) 2016-04-11
(97) 2018-02-21
(97) 2019-06-12
(86) PCT/EP2016/057936
(86) 2016-04-11
(87) WO 2016/166064
(87) 2016-10-20
(30) 15163675, 2015-04-15, EP
(72) BERNAUER, Dominique, CH
TALON, Pascal, FR
(73) Philip Morris Products S.A., 2000 Neuchâtel, CH
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Elektrinio šildytuvo valdymo įrenginys ir būdas temperatūrai apriboti pagal pageidaujama temperatūros profilį laike
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 7.

(57) 1. Būdas, skirtas šildymui valdyti aerozolį generuojančioje sistemoje (100), apimančioje šildytuvą (14), apimantis:
išmatuoto parametro (R), nurodančio šildytuvo temperatūrą, palyginimą su šio parametro tiksline verte (R_{target});
maitinimo tiekimo į šildytuvą (14) nutraukimą pirmuoju laikotarpiu, jei išmatuotas parametras (R) viršija tikslinę vertę (R_{target}) daugiau nei arba yra lygus pirmajam dydžiui; ir
maitinimo tiekimo į šildytuvą (14) nutraukimą antruoju laikotarpiu, trumpesniu nei pirmasis laikotarpis, jei išmatuotas parametras (R) viršija tikslinę vertę (R_{target}), bet mažiau nei pirmasis dydis.

2. Būdas pagal 1 punktą, apimantis tikslinės vertės (R_{target}) kitimą laike.

3. Būdas pagal 2 punktą, apimantis nepertraukiamą tikslinės vertės (R_{target}) kitimą laike.

4. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis maitinimo tiekimą į šildytuvą (14), jei išmatuotas parametras (R) neviršija tikslinės vertės (R_{target}),.

5. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, apimantis maitinimo kaip elektros srovės impulsų tiekimą į šildytuvą (14), ir kur, apimantis, jei išmatuotas parametras neviršija tikslinės vertės (R_{target}), nustatymą, ar maitinimo tiekimas sukeltų elektros srovės impulsų darbo ciklą, viršijantį didžiausią darbo ciklą per pirmąjį laikotarpį, ir maitinimo tiekimą į šildytuvą tik tuo atveju, jei maitinimo tiekimas nesukeltų elektros srovės impulsų darbo ciklo, viršijančio didžiausią darbo ciklą.

6. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur išmatuotas parametras (R) yra šildytuvo (14) elektrinė varža.

7. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur aerozolį generuojanti sistema (100)
yra elektra šildoma rūkymo sistema.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur elektra šildoma rūkymo sistema yra skirta šildyti tabako substratą.

9. Elektra šildoma aerozolį generuojanti sistema (100), apimanti:
šildytuvą (14)
elektros maitinimo tiekimą; ir
valdiklį (18); kur valdiklis yra skirtas: palyginti išmatuotą parametrą, nurodantį šildytuvo temperatūrą, su šio parametro tiksline verte; ir
nutraukti maitinimo tiekimą į šildytuvą (14) pirmuoju laikotarpiu, jei išmatuotas parametras (R) viršija tikslinę vertę (R_{target}) daugiau nei arba yra lygus pirmajam dydžiui; ir

nutraukti maitinimo tiekimą į šildytuvą (14) antruoju laikotarpiu, trumpesniu nei pirmasis laikotarpis, jei išmatuotas parametras (R) viršija tikslinę vertę (R_{target}), bet mažiau nei pirmasis dydis.

10. Sistema pagal 9 punktą, kur valdiklis (18) yra skirtas tikslinės vertės (R_{target}) kitimui laike pagal pageidaujamą tikslinį profilį, saugomą atmintyje.

11. Sistema pagal 10 punktą, kur valdiklis (18) yra skirtas nepertraukiamam tikslinės vertės (R_{target}) kitimui laike.

12. Sistema pagal bet kurį iš 9-11 punktų, kur valdiklis (18) yra skirtas tiekti maitinimą į šildytuvą (14) iš maitinimo šaltinio, jei išmatuotas parametras (R) neviršija tikslinės vertės (R_{target}).

13. Sistema pagal bet kurį iš 9-12 punktų, kur valdiklis (18) yra skirtas tiekti maitinimą kaip elektros srovės impulsus į šildytuvą (14), ir kur, jei išmatuotas parametras neviršija tikslinės vertės (R_{target}), nustatyti, ar maitinimo tiekimas sukeltų elektros srovės impulsų darbo ciklą, viršijantį didžiausią darbo ciklą per pirmąjį laikotarpį, ir tiekti maitinimą į šildytuvą (14) tik tuo atveju, jei maitinimo tiekimas nesukeltų elektros srovės impulsų darbo ciklo, viršijančio didžiausią darbo ciklą.

14. Sistema pagal bet kurį iš 9-13 punktų, kur išmatuotas parametras (R) yra šildytuvo (14) elektrinė varža ir kur valdiklis (18) yra skirtas matuoti šildytuvo (14) elektrinę varžą per elektros maitinimo tiekimo į šildytuvą laikotarpius.

15. Sistema pagal bet , kur kurį iš 9-14 punktų sistema yra elektra šildoma rūkymo sistema.

---

(51) Int.Cl. ***A61B 17/58*** (2006.01)
(11) **2811926**
(13) T
(96) 13745998.8
(96) 2013-02-07
(97) 2014-12-17
(97) 2019-04-10
(86) PCT/US2013/025059
(86) 2013-02-07
(87) WO 2013/119754
(87) 2013-08-15
(30) 201213369760, 2012-02-09, US
(72) WILLERT, Wayne A., US
WILLERT, Andrea, US
(73) Orthopedic Medical Channels, LLC, Port Washington, NY 11050, US
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kaulo varžtas
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 28.
(57) 1. Ortopedinis varžtas (700) apimantis:
ašį (602);
sriegį (604), įpjautą į anksčiau minėtos ašies (602) bent dalį, anksčiau minėti sriegiai (604) turintys priekinį kraštą (606), atsiliekantį kraštą (608) ir gylį;
bent vieną griovelį (702), suformuotą viename iš priekinio krašto arba atsiliekančio krašto ir sukonfigūruotą padidinti atitinkamo priekinio arba atsiliekančio krašto paviršiaus plotą,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
briaunelės (804) yra išdėstytos bent viename griovelyje (702).

2. Ortopedinis varžtas (700) pagal 1 punktą, kur bent vienas griovelis (702) yra įpjautas į priekinį arba atsiliekantį sriegio (604) kraštą, bent vienas griovelis (702) turintis papildomą sriegį jame.

3. Ortopedinis varžtas (700) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur anksčiau minėtas bent vienas griovelis turi V formos skerspjūvį.

4. Ortopedinis varžtas (700) pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur bent vienas griovelis (702) turi apverstą V formos skerspjūvį.

5. Ortopedinis varžtas (700) pagal 1 punktą, papildomai apimantis varžto bent dalį, esančią padengtą vaistais.

6. Ortopedinis varžtas (700) apimantis:

ašį (602);

sriegį, įpjautą į anksčiau minėtos ašies (602) bent dalį, anksčiau minėti sriegiai turintys priekinį kraštą, atsiliekantį kraštą ir gylį, kur ašies dalis išlieka tarp gretimų sriegių priekinio krašto ir atsiliekančio krašto;

bent vieną griovelį (1202), spirališkai suformuotą ašies (602) dalyje tarp gretimų sriegių priekinio krašto ir atsiliekančio krašto ir esantį sukonfigūruotą padidinti ašies (602) paviršiaus plotą, anksčiau minėtas bent vienas griovelis (1202) esantis įpjautas į ašį (602) su kintančiu spinduliu atžvilgiu ašies (602) centrinės ašies per griovelį (1202); ir

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad briaunelės (1204) yra išdėstytos bent viename griovelyje (1202).

7. Ortopedinis varžtas (700) pagal 6 punktą apimantis: vaistų dangą, išdėstytą bent vieno griovelio bent dalyje.

---

(51) Int.Cl. ***A61F 5/445*** (2006.01)
(11) **3091946**
(13) T
(96) 14750275.1
(96) 2014-07-23
(97) 2016-11-16
(97) 2019-05-08
(86) PCT/US2014/047855
(86) 2014-07-23
(87) WO 2015/105528
(87) 2015-07-16
(30) 201461924513 P, 2014-01-07, US
201414337888, 2014-07-22, US
(72) CHANG, Moh-Ching, Oliver, US
OZBAG, Senan, Z., US
(73) Hollister Incorporated, Libertyville, IL 60048, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Urostominio maišelio pertvaros plėvelė ir maišelio gamybos iš jos būdas
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 4.
(57) 1. Biologinių skysčių surinkimo maišelis, kurį sudaro:

korpuso šoninė sienelė (14) ir distalinė šoninė sienelė (16), kartu tarpusavyje sudarančios surinkimo kamerą (20);

įvado anga (28), esanti korpuso šoninėje sienelėje (14); ir

pertvaros elementas (42), įmontuotas surinkimo kameroje (20), pertvaros elementas (42) yra suformuotas iš dviejų daugiasluoksnės plėvelės (44, 46) lakštų, daugiasluoksnė plėvelė susideda iš vidinio sluoksnio (62, 66), suformuoto iš pirmojo termoplastinio mišinio, sudaryto iš polipropileno ir stireno blokinio kopolimero, ir iš išorinio sluoksnio (64, 68), suformuoto iš antrojo termoplastinio mišinio,

kuriame

antrojo termoplastinio mišinio lydymosi temperatūra yra bent 5°C mažesnė už pirmojo termoplastinio mišinio lydymosi temperatūrą; ir

kuriame du lakštai (44, 46) yra išdėstyti taip, kad vidiniai sluoksniai yra nukreipti vienas į kitą, o išoriniai sluoksniai yra nukreipti į korpuso šoninę sienelę (14) ir distalinę šoninę sienelę (16), kuriame vidiniai sluoksniai yra pritvirtinti vienas prie kito, o kiekvienas iš išorinių sluoksnių yra pritvirtintas prie korpuso šoninės sienelės (14) arba distalinės šoninė sienelės (16).

2. Maišelis pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame daugiasluoksnė plėvelė (44, 46) yra dviejų sluoksnių plėvelė, vidinį sluoksnį (62, 66) sudaro apie 70 - 99 % masės polipropileno ir apie 1 - 30 % masės stireno bloko kopolimero, o išorinį sluoksnį (64, 68) sudaro mažiausiai apie 90 % masės termoplastinio polimero, pasirenkamo iš mažo tankio polietileno (LDPE), linijinio žemo tankio polietileno (LLDPE), etileno vinilacetato (EVA), etileno metilakrilato kopolimero (EMA),

ataktinio polipropileno (PP), ir polipropileno-polietileno (PP-PE) kopolimero

3. Maišelis pagal bet kurį iš 1-2 apibrėžties punktų, kuriame daugiasluoksnė plėvelė (44, 46) yra dviejų sluoksnių plėvelė, vidinį sluoksnį (62, 66) sudaro apie 85 - 95 % masės polipropileno ir apie 5 - 15 % masės stireno izopreno bloko kopolimero, o išorinį sluoksnį (64, 68) sudaro mažiausiai apie 95 - 100 % masės termoplastinio polimero, pasirenkamo iš LDPE, LLDPE, EVA, EMA, ataktinio PP, ir PP-PE kopolimero.

4. Maišelis pagal bet kurį iš 1-3 apibrėžties punktų, kuriame kiekvienas iš dviejų daugiasluoksnės plėvelės (44, 46) lakštų yra stačiakampio formos ir vienodo dydžio bei matmenų, kuriame du lakštai yra uždėti vienas ant kito taip, kad lakštų vidiniai sluoksniai būtų nukreipti vienas į kitą, o išoriniai sluoksniai būtų nukreipti į korpuso šoninę sienelę (14) arba distalinę šoninė sienelę (16), kuriame du lakštai yra ultragarsu užlydyti vienas su kitu aplink jų išilginius kraštus, kad suformuotų vamzdelio formos pertvaros elementą (42).

5. Maišelis pagal 4 apibrėžties punktą, kuriame kiekvieno iš ultragarsu užlydyto krašto sujungimo stipris yra apie 0.26 N/mm (1.5 lb./in) - 0.61 N/mm (3.5 lb./in), atlikus bandymą tempimo bandymų mašina, esant apie 5.1 ± 0.2 mm/sek (12.0 ± 0.5 in/min) atskyrimo spartai.

6. Maišelis pagal bet kurį iš 1-5 apibrėžties punktų, kuriame kiekvienas iš dviejų lakštų yra karštuoju būdu užlydytas prie korpuso šoninės sienelės (14) arba distalinės šoninės sienelės (16) per mažiausiai vieną pritvirtinimo liniją (52A, 52B, 54).

7. Maišelis pagal 6 apibrėžties punktą, kuriame vienas iš dviejų lakštų yra karštuoju būdu užlydytas prie korpuso šoninės sienelės (14) per porą pritvirtinimo linijų (52A, 52B), kurios yra tiesinės ir nelygiagrečios su platėjančiu atstumu tarp jų apatiniuose galuose viršutinių galų atžvilgiu, kuriame pritvirtinimo linijos (52A, 52B) yra buku kampu tolygiai išsilenkiančios proksimalinės galinės dalys, kuriame pritvirtinimo linijos (52A, 52B) yra simetriškos aplink maišelio išilginę vidurio liniją, kuriame vienas iš dviejų lakštų yra karštuoju būdu užlydytas prie distalinės šoninės sienelės (16) per vieną nenutrūkstamą pritvirtinimo liniją (54), sudarančią tolygiai suapvalintas viršutinę ir apatinę dalis.

8. Maišelis pagal bet kurį iš 1-7 apibrėžties punktų, kuriame maišelis yra urostominis maišelis, skirtas iš organizmo pašalinamiems skysčiams surinkti.

9. Biologinių skysčių surinkimo maišelio gamybos būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kurį sudaro šie etapai:

korpuso šoninės sienelės (14) ir distalinės šoninė sienelės (16), kartu tarpusavyje sudarančių surinkimo kamerą (20), suformavimas;

įvado angos (28) korpuso šoninėje sienelėje (14) suformavimas; ir

sumontavimas pertvaros elemento (42), kuris (42) yra suformuotas iš dviejų daugiasluoksnės plėvelės (44, 46) lakštų, daugiasluoksnė plėvelė susideda iš vidinio sluoksnio (62, 66), suformuoto iš pirmojo termoplastinio mišinio, sudaryto iš polipropileno ir stireno blokinio kopolimero, ir iš išorinio sluoksnio (64, 68), suformuoto iš antrojo termoplastinio mišinio, kuriame antrojo termoplastinio mišinio lydymosi temperatūra yra bent 5°C mažesnė už pirmojo termoplastinio mišinio lydymosi temperatūrą, kuriame du lakštai yra taip išdėstyti taip, kad vidiniai sluoksniai yra nukreipti vienas į kitą, o išoriniai sluoksniai yra nukreipti į korpuso šoninę sienelę ir distalinę šoninę sienelę, kuriame pertvaros elemento formavimo etapas apima lakštų per jų išilginius periferinius kraštus užlydimą ultragarsiniu suvirinimu, suformuojant vamzdinį pertvaros elementą.

10. Būdas pagal 9 apibrėžties punktą, kuriame lakštai yra ultragarsu kartu užlydyti taip, kad kiekvieno iš užlydyto periferinio krašto sujungimo stipris yra apie 0.26 N/mm (1.5 lb./in) - 0.61 N/mm (3.5 lb./in), atlikus bandymą tempimo mašina, esant apie 5.1 ± 0.2 mm/sek (12.0 ± 0.5 in/min) atskyrimo spartai.

11. Būdas pagal bet kurį iš 9 arba 10 apibrėžties punktų, kuris taip pat susideda iš pertvaros elemento (42) surinkimo kameroje (20) sumontavimo taip, kad vieno iš lakštų išorinis sluoksnis (64, 68) būtų greta korpuso šoninės sienelės (14), o kito lakšto išorinis sluoksnis (64, 68) būtų greta distalinės šoninės sienelės(16), ir iš vieno iš lakštų užlydimo karštuoju būdu prie korpuso šoninės sienelės (14), o kito lakšto užlydimo karštuoju būdu prie distalinės šoninės sienelės (16) per mažiausiai vieną pritvirtinimo liniją (52A, 52B, 54).

12. Būdas pagal 11 apibrėžties punktą, kuriame vienas iš dviejų lakštų yra karštuoju būdu užlydytas prie korpuso šoninės sienelės (14) per porą pritvirtinimo linijų (52A, 52B), kurios yra tiesinės ir nelygiagrečios su platėjančiu atstumu tarp jų apatiniuose galuose viršutinių galų atžvilgiu, kuriame pritvirtinimo linijos (52A, 52B) yra buku kampu

tolygiai išsilenkiančios proksimalinės galinės dalys, kuriame pritvirtinimo linijos (52A, 52B) yra simetriškos aplink maišelio išilginę vidurio liniją.

13. Būdas pagal 11 apibrėžties punktą, kuriame vienas iš lakštų yra karštuoju būdu užlydytas prie distalinės šoninės sienelės (16) per vieną nenutrūkstamą pritvirtinimo liniją (54), sudarančią tolygiai suapvalintas viršutinę ir apatinę dalis.

14. Būdas pagal bet kurį iš 9-13 apibrėžties punktų, kuriame pertvaros elementas (42) yra suformuotas naudojant daugiasluoksnę plėvelę (42, 46), vidinį sluoksnį (62, 66) sudaro apie 70 - 99 % masės polipropileno ir apie 1 - 30 % masės stireno bloko kopolimero, o išorinį sluoksnį (64, 68) sudaro mažiausiai apie 90 % masės termoplastinio polimero, pasirenkamo iš LDPE, LLDPE, EVA, EMA, ataktinio PP, ir PP-PE kopolimero.

15. Būdas pagal bet kurį iš 9-14 apibrėžties punktų, kuriame pertvaros elementas (42) yra suformuotas naudojant dvisluoksnę plėvelę (42, 46), vidinį sluoksnį (62, 66) sudaro apie 85 - 95 % masės polipropileno ir apie 5 - 15 % masės stireno izopreno bloko kopolimero, o išorinį sluoksnį (64, 68) sudaro mažiausiai apie 95 - 100 % masės termoplastinio polimero, pasirenkamo iš LDPE, LLDPE, EVA, EMA, ataktinio PP, ir PP-PE kopolimero.

---

(51) Int.Cl. ***A61F 6/00*** (2006.01)
(11) **3223759**
(13) T
(96) 14805782.1
(96) 2014-09-23
(97) 2017-10-04
(97) 2019-02-06
(86) PCT/EA2014/000018
(86) 2014-09-23
(87) WO 2016/029921
(87) 2016-03-03
(30) 201400848, 2014-08-28, EA
(72) Lepilin, Maksim Evgen`evich, RU
(73) Gerasimenko, Vadim Mikhailovich, St. Petersburg 191186, RU
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Prezervatyvo pakuotė
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 2.
(57) 1. Prezervatyvo pakuotė, apimanti dangą (1), į kurią po vieną kiekviename iš keturių kampų įdėti kablio pavidalo laikikliai (2), kurioje yra už fiksuotas prezervatyvas (3), ir šoninius spaustukus (4), sujungtus su laikikliais, kur ant pakuotės yra atidarymo linija (6), besitęsianti per centrinę prezervatyvo dalį nuo vienos vietos iki kitos, esančių per vidurį tarp šoninių spaustukų porų, bei gebanti padalyti dangą į dvi dalis, atidarant dangą per šią liniją, kur šoniniai spaustukai yra iki galo įdėti į dangą, danga turi perimetrą (5), kurio kraštai yra sandariai sujungti vienas su kitu per visą perimetrą, jo išorinį kontūrą riboja plokštuma, kurioje yra šoniniai spaustukai su laikikliais, danga yra pagaminta iš medžiagos, per kurią galima pirštais apčiuopti šoninių spaustukų galų, esančių toliausiai nuo kablio formos laikiklių, kontūrus ir (arba) dalis dangos kraštų, esančių virš šoninių spaustukų, atkartoja raštą, apribotą minėtų šoninių spaustukų tolimųjų galų paviršiuje.

2. Prezervatyvo pakuotė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad atidarymo linija yra tiesi arba zigzago formos.

3. Prezervatyvo pakuotės pagal 1 arba 2 punktą gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tiesi arba zigzago formos atidarymo linija daroma jos kontūro perforavimo arba apdorojimo lazerio spinduliu būdu.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 9/20*** (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(11) **2939665**
(13) T
(96) 13867546.7
(96) 2013-09-19
(97) 2015-11-04
(97) 2019-03-20
(86) PCT/RU2013/000817
(86) 2013-09-19
(87) WO 2014/104929
(87) 2014-07-03
(30) 2012158141, 2012-12-29, RU
(72) PUNIYA, Vikram Singkh, RU
BATYUNIN, Gennady Andreevich, RU
MALYKH, Natalya Yurievna, RU
(73) Aktsionernoe Obschestvo „Farmasyntez“, g. Irkutsk 664007, RU
Puniya, Vikram Singkh, Irkutskaya oblast 664000, RU
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Farmacinė kompozicija, skirta ŽIV infekcijų gydymui
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Farmacinė kompozicija kietos vaisto formos, skirta panaudoti ŽIV infekcijos gydyme, kuri turi terapiškai veiksmingą kiekį mažiausiai vieno ŽIV proteazės inhibitoriaus, parinkto iš grupės nelfinaviro, sakvinaviro, tipranaviro, darunaviro, indinaviro, atazanaviro, ritonaviro, lopinaviro, palinaviro ir fosamprenaviro; ir farmaciniu požiūriu priimtinas pagalbines medžiagas, charakterizuojamas tuo, kad kompozicija apima mažiausiai vieną vandenyje tirpų polimerą kiekiu nuo 0,4 iki 49 % m/m nuo visos vaisto formos ir mažiausiai vieną farmaciniu požiūriu priimtiną vandenyje netirpų polimerą kiekiu nuo 0,39 iki 28 % m/m nuo visos galutinės vaisto formos, kaip farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą, taip pat paviršiaus aktyvias medžiagas ir užpildus iki 100 % iki pilnos galutinės vaisto formos.

2. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur kompozicija apima kopovidoną, kaip vandenyje tirpų polimerą.

3. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur kompozicija apima natrio krakmolo glikoliatą, kaip vandenyje tirpų polimerą.

4. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur kompozicija apima natrio kryžminę karmeliozę ir (arba) N-vinillaktamų homopolimerus ir kopolimerus ir (arba) polietilenoksidą ir (arba) polipropilenoksidą ir (arba) etilenoksido ir propilenoksido kopolimerus ir (arba) poliakrilatus ir (arba) polimetakrilatus ir (arba) poliakrilamidus ir (arba) vinilacetato polimerus ir (arba) polivinilalkoholį ir (arba) karagenanus ir (arba) celiuliozės esterius ir (arba) celiuliozės eterius ir (arba) celiuliozės sukcinatus kaip vandenyje tirpius polimerus.

5. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur kompozicija apima mažai pakeistą hidroksipropilceliuliozę, kaip vandenyje netirpų polimerą.

6. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 1 punktą, kur kompozicija apima hidroksipropilceliuliozę, kaip vandenyje tirpų polimerą.

7. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur kompozicija apima mikrocristalinę celiuliozę, kaip vandenyje netirpų polimerą.

8. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur kompozicija apima 0,3 – 1,0 % m/m paviršiaus aktyvių medžiagų.

9. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur kompozicija apima polisorbatą 80, kaip paviršiaus aktyvią medžiagą.

10. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kur kompozicija apima makrogolį 6000 kaip paviršiaus aktyvią medžiagą.

11. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1-10 punktų, kur kompozicija apima 0,3 – 56 % m/m užpildo.

12. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 11 punktą, kur kompozicija apima laktozę ir (arba) modifikuotą laktozę ir (arba) sacharozę ir (arba) gliukozę ir (arba) manitolį ir (arba) modifikuotą manitolį ir (arba) sorbitolį ir (arba) fruktozę ir (arba) celiuliozę ir (arba) celiuliozės darinius ir (arba) krakmolą ir (arba) modifikuotą krakmolą ir (arba) dekstriną ir (arba) dekstrozę ir (arba) dekstratą ir (arba) maltodekstriną ir (arba) kalcio druskas ir (arba) magnio druskas ir (arba) krospovidoną ir (arba) kopovidonus ir (arba) ciklodekstrinus ir (arba) algino rūgštį ir jos druskas ir (arba) sachariną ir (arba) jo druskas, ir (arba) natrio druskas ir (arba) aspartamą ir (arba) pieno rūgštį ir jos druskas ir (arba) gintaro rūgštį ir (arba) askorbo rūgštį ir (arba) vyno rūgštį ir (arba) koloidinį silicio dioksidą ir (arba) ciklamatą ir (arba) benzoinę rūgštį ir (arba) benzoinės rūgšties druskas ir (arba) parabenus ir (arba) parabenų druskas kaip užpildus.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/135*** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
(11) **2968221**
(13) T
(96) 14719471.6
(96) 2014-03-14
(97) 2016-01-20
(97) 2019-06-19
(86) PCT/US2014/027074
(86) 2014-03-14
(87) WO 2014/143646
(87) 2014-09-18
(30) 201361791505 P, 2013-03-15, US
(72) BASSTANIE, Esther D. G., BE
BENTZ, Johanna, US
EMBRECHTS, Roger C.A., BE
NIEMEIJER, Nico Rudolph, NL
(73) Janssen Pharmaceutica NV, 2340 Beerse, BE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) S-ketamino hidrochlorido farmacinė kompozicija
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti S-ketamino hidrochloridą ir vandenį; kur farmacinė kompozicija neturi antimikrobinio konservanto;
kur S-ketamino hidrochlorido koncentracija yra ne mažiau kaip 120 mg/ml, skaičiuojant pagal visą kompozicijos tūrį.

2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kuri
(i) papildomai turi buferį; ir (arba)
(ii) turi pH reikšmę intervale nuo 4,0 iki 6,5.

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur S-ketamino hidrochlorido koncentracija yra intervale nuo 125 mg/ml iki 150 mg/ml, skaičiuojant pagal visą kompozicijos tūrį; arba kur S-ketamino hidrochlorido koncentracija yra intervale nuo 126 mg/ml iki 162 mg/ml, skaičiuojant pagal visą kompozicijos tūrį.

4. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija yra sukomponuota įvedimui į nosį.

5. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija papildomai turi buferį.

6. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, kur buferis yra 1N NaOH.

7. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, kur buferis yra kiekiu, pakankamu sureguliuoti farmacinės kompozicijos pH iki pH intervale nuo pH 3,5 iki pH 6,5; arba
kur buferio kiekis yra pakankamas sureguliuoti kompozicijos pH iki pH intervale nuo pH 4,5 iki pH 5,5.

8. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, kur farmacinė kompozicija rodo galiojimo laiką, esant pagreitintoms saugojimo sąlygoms, mažiausiai 3 mėnesius.

9. Farmacinė vaisto forma, apimanti farmacinę kompoziciją pagal bet kurį iš 1-8 punktų.

10. Farmacinė vaisto forma pagal 9 punktą, kuri yra pritaikyta įvedimui į nosį.

11. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą arba farmacinė vaisto forma pagal 9 punktą, skirta panaudoti depresijos gydyme.

12. Farmacinė kompozicija arba farmacinė vaisto forma, skirta panaudoti pagal 11 punktą, kur depresija yra parinkta iš grupės, susidedančios iš didžiojo depresijos sutrikimo, unipolinės depresijos, sunkiai gydomos depresijos, atsparios depresijos, nerimo depresijos ir bipolinės depresijos.

13. Farmacinė kompozicija arba farmacinė vaisto forma, skirta panaudoti pagal 11 punktą, kur depresija yra parinkta iš grupės, susidedančios iš atsparios depresijos arba sunkiai gydomos depresijos.

14. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, apimanti S-ketamino HCl; citrinos rūgštį; dinatrio edetatą; natrio hidroksidą; ir vandenį.

15. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, apimanti
(a) S-ketamino HCl; kur S-ketamino HCl kiekis yra maždaug 161,4 mg/ml;
(b) citrinos rūgštį x vandenį; kur citrinos rūgšties kiekis yra maždaug 1,5 mg/ml;
(c) dinatrio edetatą; kur dinatrio edetato kiekis yra maždaug 0,12 mg/ml;
(d) natrio hidroksidą; kur natrio hidroksido kiekis yra pakankamas sureguliuoti farmacinės kompozicijos pH iki pH maždaug 4,5; ir
(e) vandenį.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/198*** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(11) **2957280**
(13) T
(96) 15001790.3
(96) 2015-06-17
(97) 2015-12-23
(97) 2019-04-17
(30) 40860814, 2014-06-18, PL
(72) Berdzinska, Katarzyna, PL
Kieronska, Hanna, PL
Milewski, Marek, PL
Nawrocka, Malgorzata, PL
Klepczynska, Marta, PL
(73) Bonteque Consulting LTD, London W5 2BS, GB
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kieta farmacinė citizino kompozicija ir jos gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kieta farmacinė kompozicija, apimanti veikliąją medžiagą citiziną, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtoje

kompozicijoje nėra laktozės, ir ji apima nuo 20% iki 75% pagal svorį mikrokristalinės celiuliozės, slydimą užtikrinančią medžiagą ir bent vieną farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą, parinktą iš grupės, apimančios: manitolį, koloidinį silicio dioksidą, kalcio hidrofosfatą, kur bent 60% citizino dalelių yra nuo 10 μm iki 200 μm dydžio, ir farmacinė kompozicija yra tabletės formos, pagamintos tiesioginio suglaudinimo būdu.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, apimanti citiziną, kurio vidutinis dalelių dydis d50 yra ribose nuo 10 μm iki 30 μm.

3. Kompozicija pagal 2 punktą, apimanti citiziną, kurio dalelių dydis d90 yra mažesnis nei 80 μm.

4. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vandens kiekis minėtoje kompozicijoje sudaro mažau nei 1%.

5. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-4 punktų, apimanti:
a) nuo 0,1% iki 3% pagal svorį veikliosios medžiagos;
b) nuo 20% iki 75% pagal svorį mikrokristalinės celiuliozės;
c) nuo 20% iki 77,5% pagal svorį skiediklio;
d) nuo 0% iki 10% pagal svorį rišiklio;
e) nuo 0% iki 5% pagal svorį dezintegranto;
f) nuo 0% iki 2% pagal svorį priešadhezinio agento;
g) nuo 0,1% iki 2,5% slydimą užtikrinančios medžiagos.

6. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad priešadhezinis agentas yra parinktas iš grupės apimančios: koloidinį silicio dioksidą, hidrofilinį pirogeninį silicio dioksidą, talką.

7. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad slydimą užtikrinanti medžiaga yra parinkta iš grupės apimančios: stearino rūgštį, magnio stearatą, glicerilbehenatą, natrio stearilo fumaratą.

8. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad rišiklis yra hidroksipropilmetilceliuliozė.

9. Kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kurios sudėtyje yra 1,5 mg citizino vienoje tabletėje.

10. Kietosios farmacinės kompozicijos, turinčios citiziną kaip aktyviąją medžiagą, gamybos būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad:
a) citizinas, kurio mažiausiai 60% dalelių yra nuo 10 μm iki 200 μm dydžio, iš pradžių sumaišomas su mikrokristaline celiulioze, kuri sudaro nuo 20 iki 75% galutinio mišinio svorio ir pasirinktinai su skiedikliais, rišikliais, dezintegrantais, priešadheziniais agentais;
b) gautas mišinys yra sijojamas per sietą;
c) pridedama skiediklio, parinkto iš grupės apimančios: manitolį, kalcio hidrofosfatą, koloidinį silicio dioksidą;
d) slydimą užtikrinančios medžiagos, parinktos iš grupės, apimančios: stearino rūgštį, magnio stearatą, glicerilbehenatą, natrio stearilo fumaratą, yra pridedama ir maišoma nuo 1 iki 15 minučių;
e) pasirinktinai, gautas mišinys yra persijojamas, antroji slydimą užtikrinančios medžiagos dalis, parinkta iš grupės, apimančios: stearino rūgštį, magnio stearatą, glicerilbehenatą, natrio stearilo fumaratą, yra pridedama ir maišoma nuo 1 iki 15 minučių;
f) iš gauto mišinio formuojamos tabletės tiesioginio suglaudinimo būdu.

11. Būdas pagal 10 punktą, kuriame iš gautų tablečių dar yra pašalinama drėgmė, kol pasiekiamas vandens kiekis mažesnis nei 1%.

12. Būdas pagal 10 arba 11 punktą, kuriame gautos tabletės yra supakuojamos į plastikinę talpą, kuri užtikrina apsaugą nuo drėgmės.

13. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta kompozicija yra preparato forma, skirta vartoti per burną.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/42*** (2006.01)

(11) **3307267**
(13) T
(96) 17735004.8
(96) 2017-06-09
(97) 2018-04-18
(97) 2019-04-10
(86) PCT/EP2017/064206
(86) 2017-06-09
(87) WO 2017/212061
(87) 2017-12-14
(30) PCT/EP2016/0633, 2016-06-10, WO
(72) MAES, Tamara, ES
MASCARO CRUSAT, Cristina, ES
ROTLLANT POZO, David, ES
(73) Oryzon Genomics, S.A., 28014 Madrid, ES
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Išsėtinės sklerozės gydymas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kuris yra (-)5-((((trans)-2-(4-(benziloksi)fenil)ciklopropil)amino)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-aminas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas, skirtas naudoti išsėtinės sklerozės gydymui.

2. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur išsėtinė sklerozė yra lėtinė progresuojanti išsėtinė sklerozė.

3. Junginys, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur junginys yra (-)5-((((trans)-2-(4-(benziloksi)fenil)ciklopropil)amino) metil)-1,3,4-oksadiazol-2-aminas.

4. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1 arba 3 punktų, kur junginys turi būti skiriamas peroraliai.

5. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1, 3 arba 4 punktų, kur gydomas pacientas yra žmogus.

6. Junginys, skirtas naudoti pagal 2 punktą, kur junginys yra (-)5-((((trans)-2-(4-(benziloksi)fenil)ciklopropil)amino) metil)-1,3,4-oksadiazol-2-aminas.

7. Junginys, skirtas naudoti pagal 2 arba 6 punktą, kur junginys turi būti skiriamas peroraliai.

8. Junginys, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 2, 6 arba 7 punktų, kur gydomas pacientas yra žmogus.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/496*** (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
(11) **2868318**
(13) T
(96) 13781458.8
(96) 2013-04-23
(97) 2015-05-06

(97) 2019-03-06
(86) PCT/JP2013/061950
(86) 2013-04-23
(87) WO 2013/161830
(87) 2013-10-31
(30) 201261636932 P, 2012-04-23, US
201361791896 P, 2013-03-15, US
(72) SATO, Tetsuya, JP
MINOWA, Takuya, JP
HOSHIKA, Yusuke, JP
TOYOFUKU, Hidekazu, JP
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., Chiyoda-ku Tokyo 101-8535, JP
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Injekcinė kompozicija
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Injekcinis preparatas, apimantis 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoksi]-1H-chinolin-2-oną arba jo druską, dalelių rišiklius ir vandenį injekcijai, kur dalelių rišikliai apima (i) natrio chloridą ir (ii) bent vieną narį, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš polioksietileno sorbitano riebalų rūgščių esterių ir polietilenglikolių.

2. Injekcinis preparatas pagal 1 punktą, kur dalelių rišikliai apima natrio chloridą ir polietilenglikolį.

3. Injekcinis preparatas pagal 2 punktą, kur polietilenglikolis yra makrogolis 400 arba makrogolis 4000.

4. Injekcinis preparatas pagal 2 arba 3 punktą, papildomai apimantis polioksietileno sorbitano riebalų rūgšties esterį.

5. Injekcinis preparatas pagal 4 punktą, kur polioksietileno sorbitano riebalų rūgšties esteris yra polioksietileno (20) sorbitano oleatas.

6. Injekcinis preparatas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur antrinės dalelės yra sudarytos 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoksi]-1H-chinolin-2-ono arba jo druskos dalelių (pirminių dalelių) agregacija, kur antrinės dalelės turi vidutinį dalelės diametrą (vidutinį antrinės dalelės diametrą) nuo 4 iki 17 μm.

7. Injekcinis preparatas pagal 6 punktą, kur 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoksi]-1H-chinolin-2-ono arba jo druskos pirminės dalelės turi vidutinį pirminės dalelės diametrą nuo 1 iki 10 μm.

8. Injekcinis preparatas pagal bet kurį vieną iš 1-7 punktų, kurio pH yra nuo 5 iki 8.

9. Injekcinis preparatas pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kur preparatas atpalaiduoja veikliąjį ingredientą tokiu būdu, kad jo terapiškai veiksminga kraujo koncentracija kraujuje yra palaikoma bent vieną savaitę.

10. Injekcinis preparatas pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kur 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoksi]-1H-chinolin-2-onas arba jo druska yra 7-[4-(4-benzo[b]tiofen-4-il-piperazin-1-il)butoksi]-1H-chinolin-2-ono dihidratas.

11. Injekcinis preparatas pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kuris yra skirtas šizofrenijos, bipolinio sutrikimo arba depresijos recidyvo gydymui arba profilaktikai.

12. Injekcinis preparatas pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, kur preparatas yra skirtinas į raumenį arba po oda.

13. Švirkštas, iš anksto užpildytas injekciniu preparatu pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 31/501*** (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(11) **2783682**
(13) T
(96) 14171534.2
(96) 2005-03-01
(97) 2014-10-01
(97) 2019-05-22
(30) 102004011512, 2004-03-08, DE
(72) Folger, Martin Andreas, DE
Lehmann, Jens, DE
Henke, Stefan, DE
Hassel, Bernhard, 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) Farmacinė kompozicija, apimanti pimobendaną
Apibrėžties punktai: 21, brėžiniai: 0.
(57) 1. Solidinė kompozicija, apimanti pimobendaną arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, kuri yra homogeniškai disperguota bevandenėje citrinų rūgštyje ir mažiems gyvūnams priimtinoje aromatinėje medžiagoje, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bevandenės citrinų rūgšties kiekis yra 2,5-10% (m/m).

2. Solidinė kompozicija pagal 1 punktą, papildomai apimanti farmaciniu požiūriu priimtinus nešiklius ir (arba) užpildus.

3. Solidinė kompozicija pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vienas arba keli užpildai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš skiediklių, disintegrantų, nešiklių, rišiklių, srauto reguliatorių, lubrikantų ir tirpiklių.

4. Solidinė kompozicija pagal 2 arba 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad rišiklis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš polividono/povidono, metilceliuliozės, hidroksipropilmetilceliuliozės (HPMC), hidroksimetilceliuliozės, krakmolo ir želatinos.

5. Solidinė kompozicija pagal 2 arba 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dezintegrantas/nešiklis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš laktozės, krakmolo, celiuliozės, mikrokristalinės celiuliozės ir metilceliuliozės, geriau b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nešikliai yra krakmolas ir laktozė.

6 Solidinė kompozicija pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad laktozė susideda iš rupių dalelių, didesnių negu 200 µm dydžio.

7. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 2-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad krakmolas arba įvairūs krakmolai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš natūralaus krakmolo, gelatinizuoto krakmolo, iš dalies gelatinizuoto krakmolo, krakmolo miltelių, krakmolo granulių, chemiškai modifikuoto krakmolo ir brinkstančio fiziškai modifikuoto krakmolo, geriau b e s i s k i r i a n t i tuo, kad krakmolas yra kukurūzų krakmolas.

8. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 2-7 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dezintegrantas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš natrio kroskarmeliozės, natrio krakmolo glikoliato, pregelatinizuoto krakmolo ir skersinių jungčių polivinilpirolidono.

9. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 2-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad srovės reguliatorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš silicio dioksido, geriau koloidinio bevandenio silicio dioksido, kalcio silikato, magnio silikato ir talko.

10. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 2-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad lubrikantas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš magnio stearato, kalcio stearato, glicerilo behenato, polietilenglikolio, stearino rūgšties ir talko.

11. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aromatinė medžiaga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš sintetinių jautienos skonių, sintetinių vištienos skonių, kiaulės kepenų ekstrakto, sintetinių mėsos skonių ir medaus skonio.

12. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-11 punktų, apimanti 0,5 to 20 mg pimobendano, geriau 1 - 10 mg pimobendano, dar geriau 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg arba 10 mg pimobendano.

13. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pimobendano kiekis santykyje su bevandene citrinų rūgštimi yra nuo 1:10 iki 1:40, geriau 1:20.

14. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-13 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad visos solidinės kompozicijos masė yra intervale nuo 250 mg iki 3000 mg, geriau nuo 500 iki 2000 mg, dar geriau yra 500 mg, 1000 mg arba 2000 mg.

15. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-14 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad solidinė kompozicija yra tabletė arba granulė.

16. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-15 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad solidinė kompozicija yra tabletė ir susideda iš 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg arba 10 mg pimobendano ir papildomai susideda iš laktozės, kukurūzų krakmolo, natrio kroskarmeliozės, bevandenės citrinų rūgšties, sintetinio jautienos skonio, polividono, koloidinio bevandenio silicio dioksido ir magnio stearato.

17. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-16 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad solidinė kompozicija yra tabletė ir susideda iš 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg arba 10 mg pimobendano ir papildomai susideda iš 35 - 50% (m/m) laktozės, 25 - 50% (m/m) kukurūzų krakmolo, 1 - 5% (m/m) natrio kroskarmeliozės, 2,5 - 10% (m/m) bevandenės citrinų rūgšties, 5 - 30% (m/m) sintetinio jautienos skonio, 1 - 5% (m/m) polividono, 0,1 - 1% (m/m) koloidinio bevandenio silicio dioksido ir 0,25 - 1,5% (m/m) magnio stearato.

18. Verdančio sluoksnio granuliavimo būdas, apimantis pakopas:

a) pimobendano ir rišiklio vandeninis tirpalas yra purškiamas ant kietos atramos, apimančios vieną arba kelis nešiklius ir (arba) užpildus, skonius ir bevandenę citrinų rūgštį; ir

b) a) mišinys yra džiovinamas; ir

c) b) mišinys yra persijojamas ir deaglomeruojamas; ir

d) į c) mišinį yra pridedama srauto reguliatoriaus; ir

e) į d) mišinį yra pridedama lubrikanto; ir

f) e) mišinys yra maišomas iki vienodų granulių, siekiant gauti galutines granules; ir (arba)

g) f) galutinės granulės yra presuojamos į tabletes,

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bevandenės citrinų rūgšties kiekis galutinėse granulėse arba tabletėse yra 2,5-10% (m/m).

19. Verdančio sluoksnio granuliavimo būdas pagal 18 punktą, apimantis pakopas:

a) pimobendano ir povidono vandeninis tirpalas yra purškiamas ant kietos atramos, apimančios laktozę, krakmolą, aromatinę medžiagą ir bevandenę citrinų rūgštį; ir

b) a) mišinys yra džiovinamas; ir

c) b) mišinys yra persijojamas ir deaglomeruojamas; ir

d) į c) mišinį yra pridedama srauto reguliatoriaus; ir

e) į d) mišinį yra pridedama lubrikanto; ir

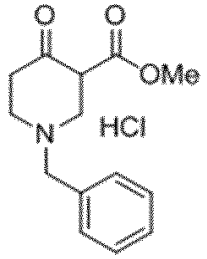
f) e) mišinys yra maišomas iki vienodų granulių, siekiant gauti galutines granules; ir (arba)

g) f) galutinės granulės yra presuojamos į tabletes.

20. Solidinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-17 punktų, skirta panaudoti žinduolio kongestinio širdies nepakankamumo, geriau šuns, katės arba graužiko, prevencijos ir (arba) gydymo būdui.

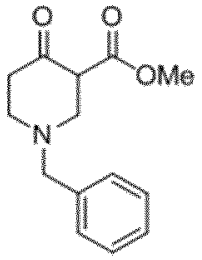
21. Rinkinys, apimantis solidinę kompoziciją pagal bet kurį iš 1-17 punktų ir informacinį lapelį arba naudotojo instrukciją, įskaitant informaciją, kad minėta kompozicija yra skirta žinduolio kongestinio širdies nepakankamumo prevencijos ir (arba) gydymo būdui, geriau šuns, katės arba graužiko, kuriam reikia tokios prevencijos arba gydymo.

(51) Int.Cl. ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **2968294**
(13) T
(96) 14775569.8
(96) 2014-03-13
(97) 2016-01-20
(97) 2019-05-01
(86) PCT/US2014/025885
(86) 2014-03-13
(87) WO 2014/160130
(87) 2014-10-02
(30) 201361779828 P, 2013-03-13, US
201361904718 P, 2013-11-15, US
(72) STOGNIEW, Martin, US
ALLEN, Joshua, E., US
NALLAGANCHU, Bhaskara, Rao, US
POTTORF, Richard, S., US
OLSON, Gary, L., US
(73) Oncoceutics, Inc., Philadelphia, PA 19104, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) 7-Benzil-10-(2-metilbenzil)-2,6,7,8,9,10-heksahidroimidazo[1,2-a]pirido[4,3-d]pirimidin-5(3H)-onas, skirtas vėžio gydymui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, gauta arba gaunama būdu, apimančiu šias pakopas:
pakopa 1: N-benzil-3-karbometoksi-4-piperidono hidrochlorido (junginys (3)) neutralizavimas



(3)

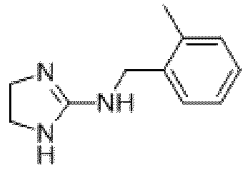
su baze tam, kad suformuoti laisvą N-benzil-3-karbometoksi-4-piperidono bazę (junginys (4))



(4)

;

pakopa 2: junginio (4) reagavimas su junginiu (5)



(5)

tam, kad suformuoti priešvėžinį agentą; ir

pakopa 3: suformavimas priešvėžinio agento dihidrochlorido druskos, susidariusios pakopoje 2, skirtos panaudoti gydant vėžį.

2. Priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur būdo

pakopa 1 apima neutralizuojantį junginį (3) su neorganine baze arba organine baze; neutralizuojantį junginį (3) su baze, esant alkoholio arba organinio tirpiklio; arba neutralizuojantį junginį (3) su baze, esant n-butanolio ir (arba) etilo acetato, esant $NaHCO_3$ ir n-butanolio, arba esant n-butanolio ir trietilamino (Et_3N), ir (arba)

pakopa 2 apima junginio (4) kaitinimą su junginiu (5), pavyzdžiui, junginio (4) kaitinimą su deflegmacija kartu su junginiu (5), esant tirpikliui, ir (arba)

pakopa 3 apima priešvėžinio agento, susidariusio pakopoje 2, apdorojimą HCl rūgštimi dioksane, pavyzdžiui, 4 N HCl dioksane.

3. Priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur būdo

pakopa 1 apima neutralizuojantį junginį (3), esant $NaHCO_3$ ir n-butanolio arba etilo acetato;

pakopa 2 apima junginio (4) kaitinimą su deflegmacija kartu su junginiu (5), esant n-butanolio; ir

pakopa 3 apima priešvėžinio agento, susidariusio pakopoje 2, apdorojimą HCl.

4. Priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur būdas papildomai apima pakopoje 3 susidariusio priešvėžinio agento dihidrochlorido druskos perkristalinimo pakopą.

5. Priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur pakopos 1 ir 2 apima šiuos etapus:

pridėjimą junginio (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 ekv.) dalimis į išmaišytą 800 ml prisotintą $NaHCO_3$, esantį apvaliadugnėje 2 l talpos kolboje;

n-butanolio pridėjimą (500 ml) į gautą mišinį, maišant mišinį 30 min., ir tada perkeliant į dalijamąjį piltuvą;

organinės fazės, kurioje yra junginys (4), atskyrimą ir perkėlimą į 2 l talpos trigurklę apvaliadugnę kolbą su mechanine maišykle, N_2 įėjimu, termoelementu, kondensoriumi ir Dino-Starko gaudykle;

pridėjimą junginio (5) (100 g, 0,528 mol, 1 ekv.) ir piridinio p-toluensulfonato (PPTS) (6,63 g 0,026 mol, 5 mol%) į kolbos turinį;

gauto mišinio kaitinimą su deflegmatoriumi 6 valandas;

vandens, esančio reakcijos mišinyje, atskyrimą į Dean-Stark gaudyklę, jei tai būtina;

deflegmacijos temperatūros padidinimą nuo 93 °C iki 118 °C; ir

reakcijos eigos sekimą HPLC metodu, ir reakcijos sustabdymą, kai priešnavikinio agento HPLC smailės plotas reakcijos metu išlieka pastovus,

ir kur pakopa 3 apima šiuos etapus:

neišskiriant priešvėžinio agento, reakcijos mišinio plovimą 500 ml vandens ir praskiedimą metilo tret-butilo eteriu (MTBE) (800 ml);

organinės fazės plovimą vandeniu (500 ml × 2) ir jo perkėlimą į 3 l talpos trigurklę apvaliadugnę kolbą su mechanine maišykle, N_2 įėjimu, termoelementu, kondensoriumi ir Dino-Starko gaudykle;

maišant reakcijos mišinį, lašinant pridedama 1 N HCl dioksano-MTBE tirpale (4 N HCl dioksane: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 ekv.; MTBE: 1200 ml), kol iš reakcijos mišinio daugiau nebenusėda kietų medžiagų, įdedant HCl;

reakcijos mišinio kaitinimą su deflegmatoriumi 60-65 °C temperatūroje 2 valandas;

vandens atskyrimą į Dino-Starko gaudyklę, jei tai būtina;

atšaldžius iki kambario temperatūros, kietų nuosėdų filtravimą per iškaitinto stiklo piltuvą ir plovimą n-butanoliu-MTBE (1: 2, 600 ml) ir MTBE (600 ml), atitinkamai; ir

kietos medžiagos džiovinimą vakuuminėje krosnyje 65 °C temperatūroje per naktį (16 valandų) tam, kad gauti 200 g geltonos kietos medžiagos.

6. Priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, skirta naudoti pagal 5 punktą, kur priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, susidariusi pakopoje 3, yra valoma šiuo būdu:

geltonos kietos medžiagos (200 g) pridėjimas į 2 l talpos trigurklę apvaliadugnę kolbą su mechanine maišykle, N_2 įėjimu, termoelementu, kondensoriumi, po to pridedama etanolio (1000 ml);

mišinio kaitinimas su deflegmatoriumi 78°C temperatūroje 2 valandas;

atšaldžius iki kambario temperatūros, kietų nuosėdų filtravimas per iškaitinto stiklo piltuvą ir plovimas etanoliu (200 ml × 3); ir

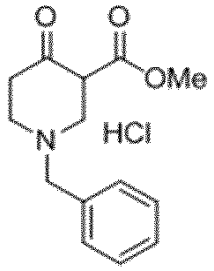
drėgnos kietos medžiagos džiovinimas vakuuminėje krosnyje 85°C temperatūroje 3 dienas tol, kol likęs tirpiklis atitiks specifikaciją;

tokiu būdu gaunama 120 g priešvėžinio agento dihidrochlorido druskos baltų kietų nuosėdų pavidalu su išeiga, lygia 49%, su HPLC grynumu, lygiu 99,7%.

7. Priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, skirta panaudoti pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur vėžio gydymas dar apima papildomo vėžio agento įvedimą.

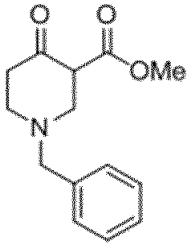
8. Farmacinė kompozicija, apimanti priešvėžinio agento dihidrochlorido druską, gautą arba gaunamą būdu, apimančiu šias pakopas:

pakopa 1: N-benzil-3-karbometoksi-4-piperidono hidrochlorido (junginys (3)) neutralizavimas



(3)

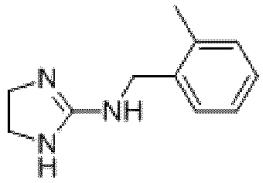
su baze tam, kad suformuoti laisvą N-benzil-3-karbometoksi-4-piperidono bazę (junginys (4))



(4)

;

pakopa 2: junginio (4) reagavimas su junginiu (5)



(5)

tam, kad suformuoti priešvėžinį agentą; ir

pakopa 3: priešvėžinio agento dihidrochlorido druskos, gautos pakopoje 2, susidarymas

papildomą priešvėžinį agentą, ir

farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, kur būdo

pakopa 1 apima neutralizuojantį junginį (3) su neorganine baze arba organine baze; neutralizuojantį junginį (3) su baze, esant alkoholio arba organinio tirpiklio; arba neutralizuojantį junginį (3) su baze, esant n-butanolio ir (arba) etilo acetato, esant $NaHCO_3$ ir n-butanolio, arba esant n-butanolio ir trietilo amino(Et_3N), ir (arba)

pakopa 2 apima junginio (4) kaitinimą su junginiu (5), pavyzdžiui, junginio (4) kaitinimą su deflegmacija kartu su junginiu (5), esant tirpikliui, ir (arba)

pakopa 3 apima priešvėžinio agento, susidariusio pakopoje 2, apdorojimą HCl rūgštimi dioksane, pavyzdžiui, 4 N HCl dioksane.

10. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, kur būdo

pakopa 1 apima neutralizuojantį junginį (3), esant $NaHCO_3$ ir n-butanolio arba etilo acetato;

pakopa 2 apima junginį (4), kaitinimą su deflegmatoriumi ir junginiu (5), esant n-butanolio; ir

pakopa 3 apima priešvėžinio agento, susidariusio pakopoje 2, apdorojimą HCl.

11. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, kur būdas papildomai apima pakopoje 3 susidariusio priešvėžinio agento di-hidrochlorido druskos perkristalinimo etapą.

12. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, kur pakopos 1 ir 2 apima šiuos etapus:

pridėjimą junginio (3) (239,7 g, 0,845 mol, 1,6 ekv.) dalimis į sumaišytą 800 ml prisotintą $NaHCO_3$, esantį apvaliadugnėje 2 l talpos kolboje;

n-butanolio pridėjimą (500 ml) į gautą mišinį, maišant mišinį 30 min, ir tada perkeliant į dalijamąjį piltuvą;

organinės fazės, kurioje yra junginys (4), atskyrimą ir perkėlimą į 2 l talpos trigurklę apvaliadugnę kolbą su mechanine maišykle, N_2 įėjimu, termoelementu, kondensoriumi ir Dino-Starko gaudykle;

pridėjimą junginio (5) (100 g, 0,528 mol, 1 ekv.) ir piridinio p-toluensulfonato (PPTS) (6,63 g 0,026 mol, 5 mol%) į kolbos turinį;

gauto mišinio kaitinimą su deflegmatoriumi 6 valandas;

vandens, esančio reakcijos mišinyje, atskyrimą į Deano-Starko gaudyklę, jei tai būtina;

deflegmacijos temperatūros padidinimą nuo 93 °C iki 118 °C; ir

reakcijos eigos sekimą HPLC metodu, ir reakcijos sustabdymą, kai priešnavikinio agento HPLC smailės plotas reakcijos metu išlieka pastovus,

ir kur pakopa 3 apima šiuos etapus:

neišskiriant priešvėžinio agento, reakcijos mišinio plovimą 500 ml vandens ir praskiedimą metilo tret-butilo eteriu (MTBE) (800 ml);

organinės fazės plovimą vandeniu (500 ml × 2) ir jo perkėlimą į 3 l talpos trigurklę apvaliadugnę kolbą su mechanine maišykle, N_2 įėjimu, termoelementu, kondensoriumi ir Dino-Starko gaudykle;

maišant reakcijos mišinį, lašinant pridedama 1 N HCl dioksano-MTBE tirpale (4 N HCl dioksane: 300 ml, 1,2 mol, 2,27 ekv.; MTBE: 1200 ml), kol iš reakcijos mišinio daugiau nebenusėda kietų medžiagų, įdedant HCl;

reakcijos mišinio kaitinimą su deflegmatoriumi 60-65 °C temperatūroje 2 valandas;

vandens atskyrimą į Deano-Starko gaudyklę, jei tai būtina;

atšaldžius iki kambario temperatūros, kietų nuosėdų filtravimą per iškaitinto stiklo piltuvą ir plovimą n-butanoliu-MTBE (1: 2, 600 ml) ir MTBE (600 ml), atitinkamai; ir

kietos medžiagos džiovinimą vakuuminėje krosnyje 65 °C temperatūroje per naktį (16 valandų) tam, kad gauti 200 g geltonos kietos medžiagos.

13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, kur priešvėžinio agento dihidrochlorido druska, susidariusi 3 pakopoje, valoma šiuo būdu:

geltonos kietos medžiagos (200 g) pridedama į 2 l talpos trigurklę apvaliadugnę kolbą su mechanine maišykle, N_2 įėjimu, termoelementu, kondensoriumi, po to pridedama etanolio (1000 ml);

mišinys kaitinamas su deflegmatoriumi 78°C temperatūroje 2 valandas;

atvėsinus iki kambario temperatūros, kietos nuosėdos filtruojamos per iškaitinto stiklo piltuvą ir plaunamos etanoliu (200 ml × 3); ir

drėgna kieta medžiaga džiovinama vakuuminėje krosnyje 85°C temperatūroje 3 dienas tol, kol likęs tirpiklis atitinka specifikaciją;

tokiu būdu gaunama 120 g priešvėžinio agento dihidrochlorido druskos baltų kietų nuosėdų pavidalu su išeiga, lygia 49%, su HPLC grynumu, lygiu 99,7%.

14. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 8-13 punktų, skirta naudoti kaip vaistas.

15. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 8-13 punktų, skirti naudoti vėžio gydymui.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 35/76*** (2015.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
(11) **2991633**
(13) T
(96) 14724663.1
(96) 2014-04-30
(97) 2016-03-09
(97) 2019-06-19
(86) PCT/EP2014/058840
(86) 2014-04-30
(87) WO 2014/177622
(87) 2014-11-06
(30) 13305568, 2013-04-30, EP
(72) DANGLAS, Pascal, CH
DEBARBIEUX, Laurent, FR
(73) Ferring BV, 2132 JX Hoofddorp, NL
Institut Pasteur, 75015 Paris, FR
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Terapija bakteriografu
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Farmacinė kompozicija, apimanti:
(i) mažiausiai vieną bakteriofago kamieną (-us), galintį sukelti lizuojančiąją infekciją adheziniame-invaziniame *Escherichia coli* kamiene; ir
(ii) farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą;
skirta panaudoti uždegiminės žarnų ligos gydymui,
kur kompozicija apima mažiausiai vieną iš: bakteriofago kamieno P1, deponuoto Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4694, arba jo variantą, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas P1, bakteriofago kamieno P2, deponuoto Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4695 arba jo variantą, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas P2, bakteriofago kamieno P3, deponuoto Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4696 arba jo variantą, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas P3, bakteriofago kamieno P4, deponuoto Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM 1-4697 arba jo variantą, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas P4, bakteriofago kamieno P5, deponuoto Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4698 arba jo variantą, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas P5, bakteriofago kamieno P6, deponuoto Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4699 arba jo variantą, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas P6, bakteriofago kamieno P8, deponuoto Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4700 arba jo variantą, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas P8, ir bakteriofago kamieno CLB_P2, deponuoto Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4675 arba jo variantą, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas CLB_P2.

2. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur adhezinis-invazinis *Escherichia coli* kamienas yra vienoje arba keliose subjekto žarnyno dalyse (plonojoje žarnoje ir storojoje žarnoje).

3. Kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur adhezinis-invazinis *Escherichia coli* kamienas yra LF82, 07081, 07082, 07076 arba 06075.

4. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur uždegiminė žarnyno liga yra Krono liga arba opinis kolitas, arba pasikartojantys klubinės žarnos pažeidimai po operacijos, pavyzdžiui, po operacijos, skirtos pašalinti bent dalį plonosios žarnos KL pacientams.

5. Kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur kompozicija yra skirta vartoti per burną.

6. Bakteriofago kamienas P1, deponuotas Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4694 arba jo variantas, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas.

7. Bakteriofago kamienas P2, deponuotas Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4695 arba jo variantas, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas.

8. Bakteriofago kamienas P3, deponuotas Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4696 arba jo variantas, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas.

9. Bakteriofago kamienas P4, deponuotas Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4697 arba jo variantas, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas.

10. Bakteriofago kamienas P5, deponuotas Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4698 arba jo variantas, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas.

11. Bakteriofago kamienas P6, deponuotas Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4699 arba jo variantas, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas.

12. Bakteriofago kamienas P8, deponuotas Prancūzijos nacionalinėje mikroorganizmų kolekcijoje Pastero institute, su prieigos numeriu CNCM I-4700 arba jo variantas, kur variantas turi tokį patį lizuojantį aktyvumą ir tokias pačias fenotipines charakteristikas kaip minėtas bakteriofago kamienas.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/08*** (2019.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(11) **2552434**
(13) T
(96) 11730384.2
(96) 2011-03-30
(97) 2013-02-06
(97) 2019-05-08
(86) PCT/GB2011/000480
(86) 2011-03-30
(87) WO 2011/121289
(87) 2011-10-06
(30) 390081 P, 2010-10-05, US
201016733, 2010-10-05, GB
2010/000631, 2010-03-31, WO
(72) O`NEIL, Deborah, GB

MERCER, Derry, GB
CHARRIER, Cedric, GB

(73) NovaBiotics Limited, Craibstone Aberdeen AB21 9TR, GB

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

(54) Peptidai ir jų naudojimas
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.

(57) 1. Peptidas, susidedantis iš aminorūgščių sekos RRRFRFFFRFRRR.

2. Peptidas pagal 1 punktą, skirtas naudoti kaip vaistas.

3. Kompozicija, apimanti farmaciškai veiksmingą kiekį peptido pagal 1 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą, pagalbinę medžiagą arba skiediklį.

4. Kompozicija pagal 3 punktą, dar apimanti cisteaminą ir (arba) poliliziną.

5. Kompozicija pagal 3 arba 4 punktą, skirta naudoti kaip vaistas.

6. Pagrindas, prie kurio yra pritvirtintas arba kuris yra padengtas peptidu pagal 1 punktą, arba kompozicija pagal bet kurį iš 3 arba 4 punktų.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/17*** (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61K 47/60 (2017.01)

(11) **2237799**

(13) T

(96) 09706788.8

(96) 2009-01-30

(97) 2010-10-13

(97) 2019-04-10

(86) PCT/EP2009/051079

(86) 2009-01-30

(87) WO 2009/095479

(87) 2009-08-06

(30) 08150973, 2008-02-01, EP
08170872, 2008-12-05, EP

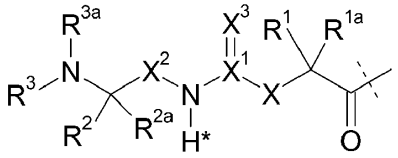
(72) CLEEMANN, Felix, DE
HERSEL, Ulrich, DE
KADEN, Silvia, DE
RAU, Harald, DE
WEGGE, Thomas, DE

(73) Ascendis Pharma A/S, 2900 Hellerup, DK

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

(54) Provaistas, apimantis besiskaidantį linkerį
Apibrėžties punktai: 35, brėžiniai: 0.

(57) 1. Vaisto D-H provaistas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur provaistas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska susideda iš vaisto linkerių konjugato D-L, kur:
- D yra vaisto D-H azoto turinti biologiškai aktyvi liekana; ir
- L nepasižymi D-H vaisto farmakologiniais poveikiais ir reiškia $-L^1-(L^2-Z)_{1-4}$ liekaną, kur
- L^1 pavaizduotas formule (I);



(I)

,

kur punktyrinė linija rodo biologiškai aktyvios liekanos azoto prisijungimo vietą, susidarant amido jungčiai;

X yra $C(R^4R^{4a})$; $N(R^4)$; O; $C(R^4R^{4a})$-$C(R^5R^{5a})$; $C(R^5R^{5a})$-$C(R^4R^{4a})$; $C(R^4R^{4a})$-$N(R^6)$; $N(R^6)$-$C(R^4R^{4a})$; $C(R^4R^{4a})$-O; arba O-$C(R^4R^{4a})$;

X^1 yra C; arba S(O);

X^2 yra $C(R^7, R^{7a})$; arba $C(R^7, R^{7a})$-$C(R^8, R^{8a})$;

X^3 yra O;

R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, R^{5a}, R^6, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a} nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H; ir C_{1-4} alkilo;

alternatyviai viena arba daugiau iš R^{1a}/R^{4a} , R^{1a}/R^{5a}, R^{4a}/R^{5a}, R^{7a}/R^{8a} porų sudaro cheminę jungtį;

alternatyviai viena arba daugiau iš R^1/R^{1a}, R^2/R^{2a}, R^4/R^{4a}, R^5/R^{5a}, R^7/R^{7a}, R^8/R^{8a} porų yra susijungusios kartu su atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, siekiant sudaryti C_{3-7} cikloalkilą; arba 4 - 7-narį heterociklilą;

alternatyviai viena arba daugiau iš R^1/R^4, R^1/R^5, R^1/R^6, R^4/R^5, R^4/R^6, R^7/R^8, R^2/R^3 porų yra susijungusios kartu su atomais, prie kurių jos yra prisijungusios, siekiant sudaryti A žiedą;

alternatyviai R^3/R^{3a} yra susijungusios kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, siekiant sudaryti 4 - 7-narį heterociklą;

A yra parinkta iš grupės, susidedančios iš fenilo; naftilo; indenilo; indanilo; tetralinilo; C_{3-10} cikloalkilo; 4 - 7-nario heterociklilo; ir 9 - 11-nario heterobiciklilo; ir

kur L^1 pasirinktinai papildomai yra pakeista,

kur vienas arba daugiau papildomų pakaitų nepriklausomai yra parinkti iš grupės, susidedančios iš halogeno; CN; $COOR^9$; OR^9; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9; $N(R^9R^{9a})$; NO_2; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $OC(O)N(R^9R^{9a})$; T; C_{1-50} alkilo; C_{2-50} alkenilo; ir C_{2-50} alkinilo, kur T; C_{1-50} alkilas; C_{2-50} alkenilas; ir C_{2-50} alkinilas pasirinktinai yra pakeisti vienu arba daugiau iš R^{10}, kurios yra vienodos arba skirtingos, ir kur C_{1-50} alkilas; C_{2-50} alkenilas; ir C_{2-50} alkinilas pasirinktinai yra pertraukti viena arba daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš T; -C(O)O-; -O-; -C(O)-; $C(O)N(R^{11})$-; $-S(O)_2N(R^{11})$-; $-S(O)N(R^{11})$-; $-S(O)_2$-; -S(O)-; $-N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a})$-; -S-; $N(R^{11})$; $-OC(O)R^{11}$; $-N(R^{11})C(O)$-; $-N(R^{11})S(O)_2$-; $-N(R^{11})S(O)$-; $-N(R^{11})C(O)O$-; $N(R^{11})C(O)N(R^{11a})$-; ir $-OC(O)N(R^{11}R^{11a})$, kur R^9, R^{9a}, R^{9b} nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H; T; C_{1-50} alkilo; C_{2-50} alkenilo; ir C_{2-50} alkinilo, kur T; C_{1-50} alkilas; C_{2-50} alkenilas; ir C_{2-50} alkinilas pasirinktinai yra pakeisti viena arba daugiau iš R^{10}, kurios yra vienodos arba skirtingos, ir kur C_{1-50} alkilas; C_{2-50} alkenilas; ir C_{2-50} alkinilas pasirinktinai yra pertraukti viena arba daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš T; -C(O)O-; -O-; -C(O)-; $C(O)N(R^{11})$-; $-S(O)_2N(R^{11})$-; $-S(O)N(R^{11})$-; $-S(O)_2$-; -S(O)-; $-N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a})$-; -S-; $-N(R^{11})$-; $-OC(O)R^{11}$; $-N(R^{11})C(O)$; $-N(R^{11})S(O)_2$-; $-N(R^{11})S(O)$-; $-N(R^{11})C(O)O$-; $-N(R^{11})C(O)N(R^{11a})$-; ir $-OC(O)N(R^{11}R^{11a})$;

T yra fenilas; naftilas; indenilas; indanilas; tetralinilas; C_{3-10} cikloalkilas; 4 - 7-naris heterociklilas; arba 9 - 11-naris heterobiciklilas, kur T pasirinktinai yra pakeista viena arba daugiau iš R^{10}, kurios yra vienodos arba skirtingos;

R^{10} yra halogenas; CN; okso (=O); $COOR^{12}$; OR^{12}; $C(O)R^{12}$; $C(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)N(R^{12}R^{12a})$; $S(O)_2R^{12}$; $S(O)R^{12}$; $N(R^{12})S(O)_2N(R^{12a}R^{12b})$; SR^{12}; $N(R^{12}R^{12a})$; NO_2; $OC(O)R^{12}$; $N(R^{12})C(O)R^{12a}$; $N(R^{12})S(O)_2R^{12a}$; $N(R^{12})S(O)R^{12a}$; $N(R^{12})C(O)OR^{12a}$; $N(R^{12})C(O)N(R^{12a}R^{12b})$; $OC(O)N(R^{12}R^{12a})$; arba C_{1-6} alkilas, kur C_{1-6} alkilas pasirinktinai yra pakeistas vienu arba daugiau halogenų, kurie yra vienodi arba skirtingi;

R^{11}, R^{11a}, R^{12}, R^{12a}, R^{12b} nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H; ir C_{1-6} alkilo, kur C_{1-6} alkilas pasirinktinai yra pakeistas vienu arba daugiau halogenų, kurie yra vienodi arba skirtingi;

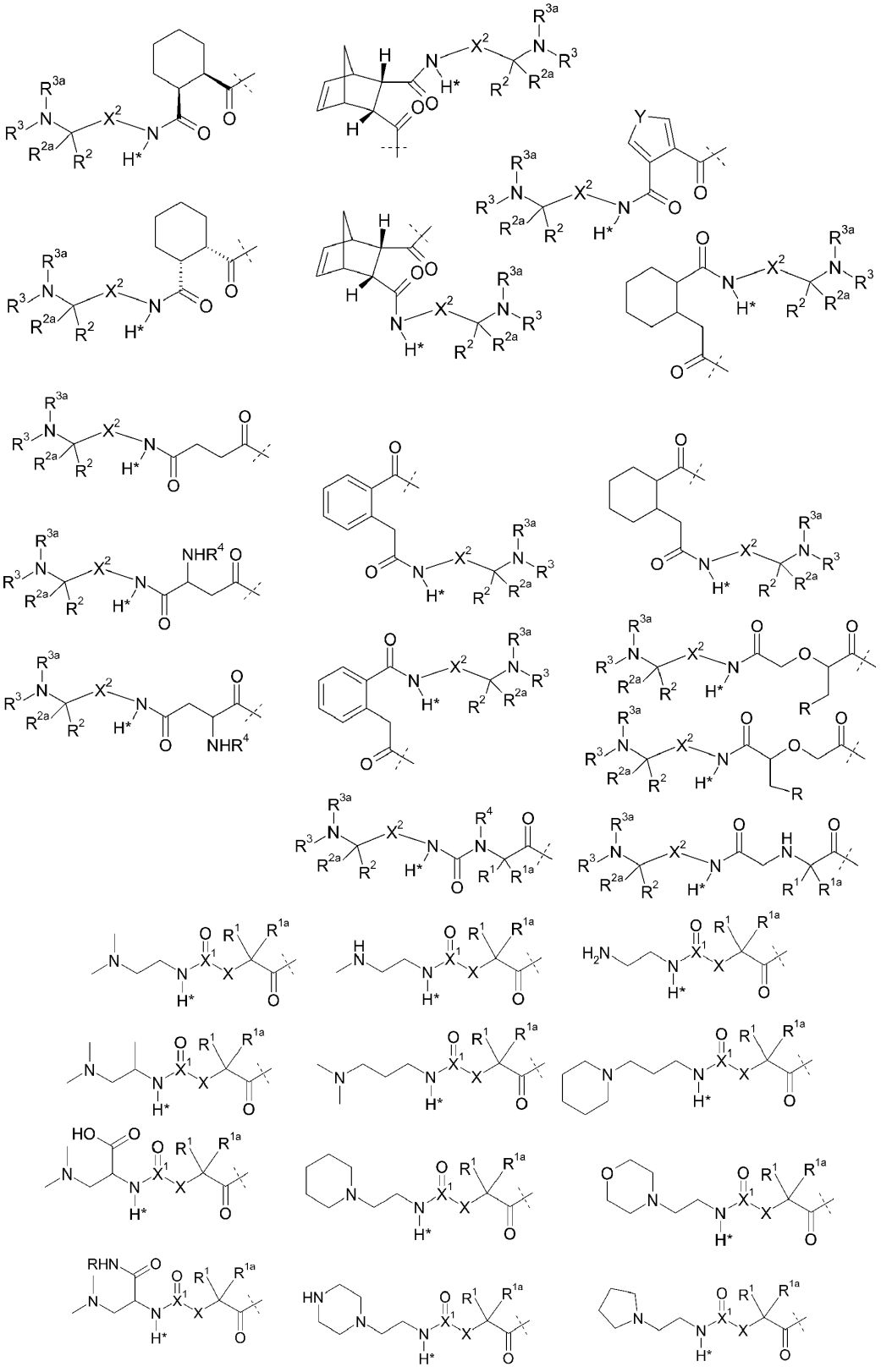
su sąlyga, kad vandenilis, pažymėtas (I) formulėje žvaigždute, nėra pakeistas L^2-Z arba vieno arba daugiau pasirinktinų pakaitų pakaitu; L^2 yra vienguba cheminė jungtis arba tarpiklis; ir

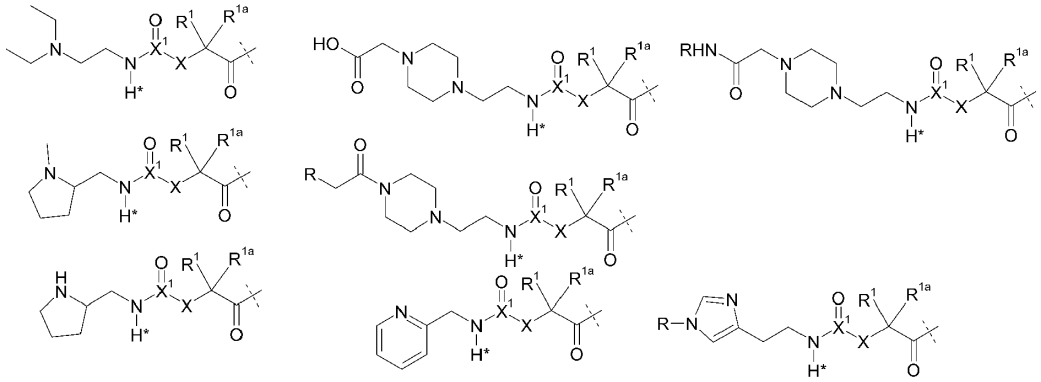
Z yra nešanti grupė, kur nešanti grupė yra mažiausiai 500 Da polimeras arba C_{8-18} alkilo grupė.

2. Provaistas pagal 1 punktą, kur X yra $N(R^4)$ ir X^1 yra C.

3. Provaistas pagal 1 arba 2 punktą, kur X^2 yra $C(R^7R^{7a})$.

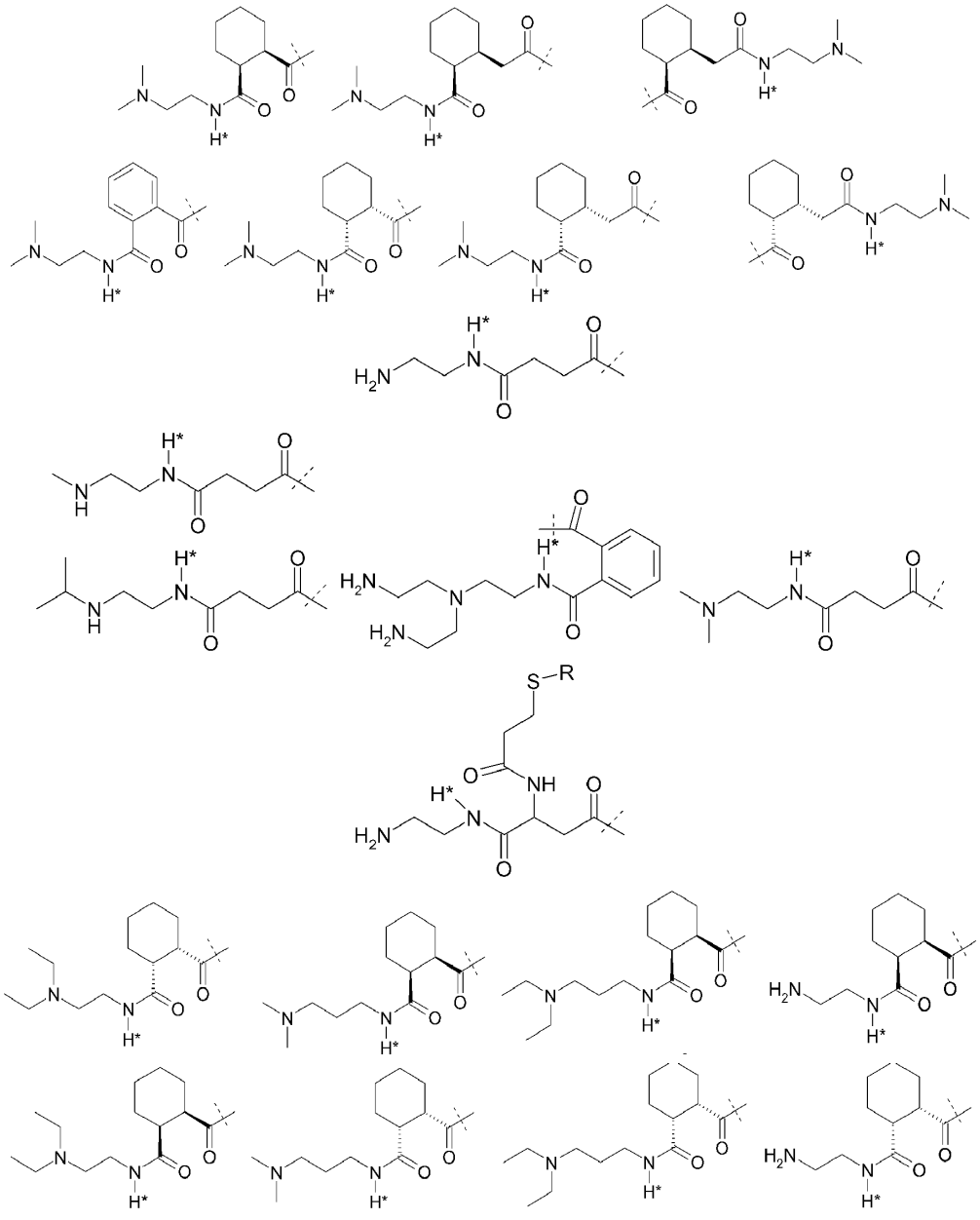
4. Provaistas pagal 1 punktą, kur L^1 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš:

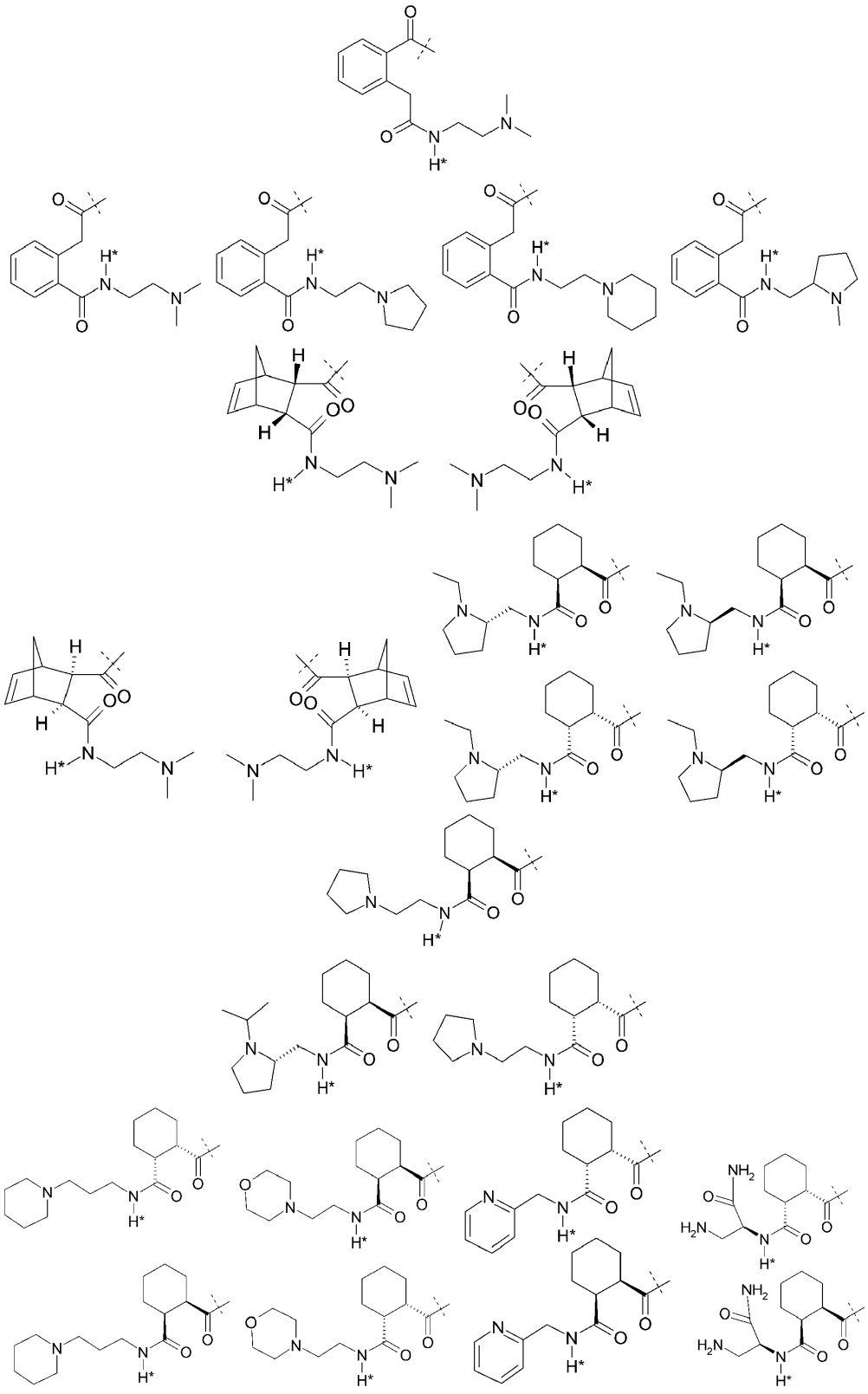


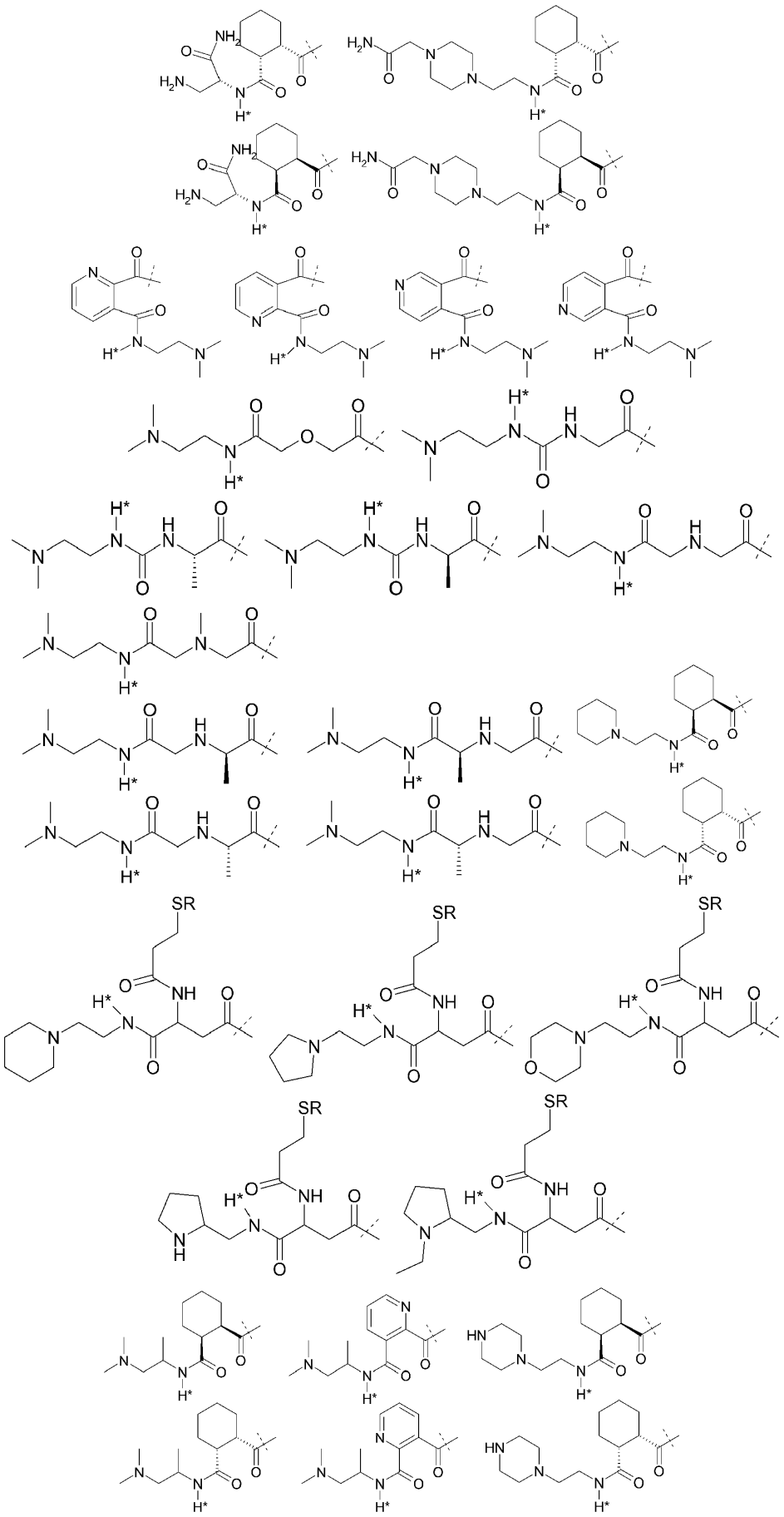


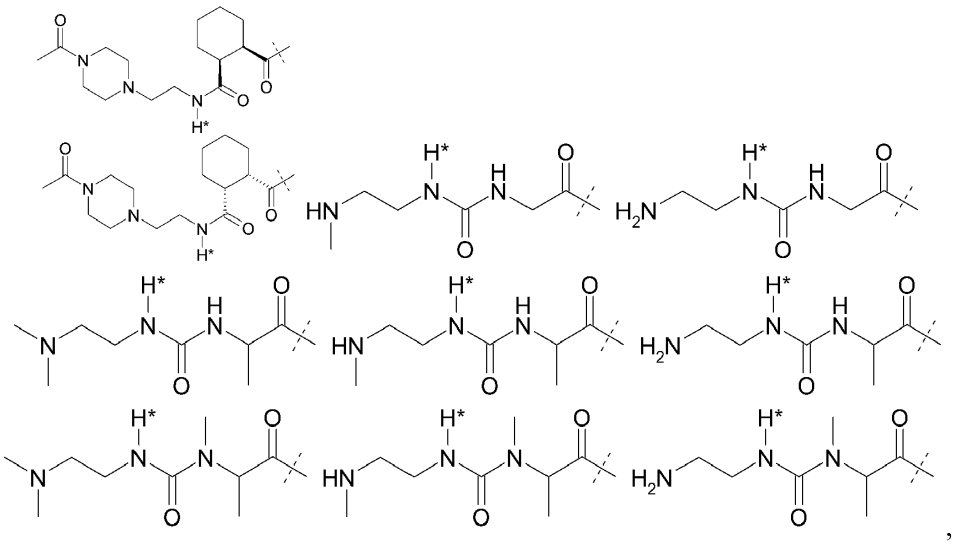
kur R yra H; arba C_{1-4} alkilas; Y yra NH; O; arba S; ir R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4, X, X^1, X^2 reikšmės yra tokios, kaip nurodyta 1 punkte.

5. Provaistas pagal 1 punktą, kur L^1 yra parinkta iš grupės, susidedančios iš:









kur R yra H; arba C_{1-4} alkilas.

6. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur L^2 yra vienguba cheminė jungtis.

7. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 5 punktų, kur L^2-Z yra $COOR^{9'}$; $OR^{9'}$; $C(O)R^{9'}$; $C(O)N(R^{9'}R^{9a'})$; $S(O)_2N(R^{9'}R^{9a'})$; $S(O)N(R^{9'}R^{9a'})$; $S(O)_2R^{9'}$; $S(O)R^{9'}$; $N(R^{9'})S(O)_2N(R^{9a'}R^{9b'})$; $SR^{9'}$; $N(R^{9'}R^{9a'})$; $OC(O)R^{9'}$; $N(R^{9'})C(O)R^{9a'}$; $N(R^{9'})S(O)_2R^{9a'}$; $N(R^{9'})S(O)R^{9a'}$; $N(R^{9'})C(O)OR^{9a'}$; $N(R^{9'})C(O)N(R^{9a'}R^{9b'})$; $OC(O)N(R^{9'}R^{9a'})$; T; C_{1-50} alkilas; C_{2-50} alkenilas; arba C_{2-50} alkinilas, kur T; C_{1-50} alkilas; C_{2-50} alkenilas; ir C_{2-50} alkinilas pasirinktinai yra pakeisti viena arba daugiau iš R^{10}, kurios yra vienodos arba skirtingos, ir kur C_{1-50}alkilas; C_{2-50} alkenilas; ir C_{2-50} alkinilas pasirinktinai yra pertraukti viena arba daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš -T-, -C(O)O-; -O-; -C(O)-; $-C(O)N(R^{11'})$-; $-S(O)_2N(R^{11'})$-; $-S(O)N(R^{11'})$-; $-S(O)_2$-; -S(O)-; $-N(R^{11'})S(O)_2N(R^{11a'})$-; -S-; $-N(R^{11'})$-; $-OC(O)R^{11'}$; $-N(R^{11'})C(O)$-; $-N(R^{11'})S(O)_2$-; $-N(R^{11})S(O)$-; $-N(R^{11})C(O)O$-; $-N(R^{11'})C(O)N(R^{11a'})$-; ir $-OC(O)N(R^{11'}R^{11a'})$;

$R^{9'}$, $R^{9a'}$, $R^{9b'}$ nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H; Z; T; C_{1-50} alkilo; C_{2-50} alkenilo; ir C_{2-50} alkinilo, kur T; C_{1-50} alkilas; C_{2-50} alkenilas; ir C_{2-50} alkinilas pasirinktinai yra pakeistas viena arba daugiau iš R^{10}, kurios yra vienodos arba skirtingos, ir kur C_{1-50} alkilas; C_{2-50} alkenilas; ir C_{2-50} alkinilas pasirinktinai yra pertraukti viena arba daugiau grupių, parinktų iš grupės, susidedančios iš T, -C(O)O-; -O-; -C(O)-; $-C(O)N(R^{11'})$-; $-S(O)_2N(R^{11'})$-; $-S(O)N(R^{11'})$-; $-S(O)_2$-; -S(O)-; $-N(R^{11'})S(O)_2N(R^{11a'})$-; -S-; $-N(R^{11'})$-; $-OC(O)R^{11'}$; $-N(R^{11})C(O)$-; $-N(R^{11})S(O)_2$-; $-N(R^{11'})S(O)$-; $-N(R^{11'})C(O)O$-; $-N(R^{11'})C(O)N(R^{11a'})$-; ir $-OC(O)N(R^{11'}R^{11a'})$;

T yra fenilas; naftilas; indenilas; indanilas; tetralinilas; C_{3-10} cikloalkilas; 4 - 7-naris heterociklilas; arba 9 - 11-naris heterobiciklilas, kur T pasirinktinai yra pakeista viena arba daugiau iš $R^{10'}$, kurios yra vienodos arba skirtingos;

$R^{10'}$ yra Z; halogenas; CN; okso (=O); $COOR^{12'}$; $OR^{12'}$; $C(O)R^{12'}$; $C(O)N(R^{12'}R^{12a'})$; $S(O)_2N(R^{12'}R^{12a'})$; $S(O)N(R^{12'}R^{12a'})$; $S(O)_2R^{12'}$; $S(O)R^{12'}$; $N(R^{12'})S(O)_2N(R^{12a'}R^{12b'})$; $SR^{12'}$; $N(R^{12'}R^{12a'})$; NO_2; $OC(O)R^{12'}$; $N(R^{12'})C(O)R^{12a'}$; $N(R^{12'})S(O)_2R^{12a'}$; $N(R^{12'})S(O)R^{12a'}$; $N(R^{12'})C(O)OR^{12a'}$; $N(R^{12'})C(O)N(R^{12a'}R^{12b'})$; $OC(O)N(R^{12'}R^{12a'})$; arba C_{1-6} alkilas, kur C_{1-6} alkilas pasirinktinai yra pakeistas vienu arba daugiau halogenų, kurie yra vienodi arba skirtingi;

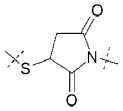
$R^{11'}$, $R^{11a'}$, $R^{12'}$, $R^{12a'}$, $R^{12b'}$ nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H; Z; ir C_{1-6} alkilo, kur C_{1-6} alkilas pasirinktinai yra pakeistas vienu arba daugiau halogenų, kurie yra vienodi arba skirtingi;

su sąlyga, kad viena iš $R^{9'}$, $R^{9a'}$, $R^{9b'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$, $R^{11a'}$, $R^{12'}$, $R^{12a'}$, $R^{12b'}$ yra Z.

8. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 5 arba 7 punktų, kur L^2 yra C_{1-20} alkilo grandinė, kuri pasirinktinai yra pertraukta viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš -O-; ir $C(O)N(R^{3aa})$; pasirinktinai pakeista viena arba daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš OH; ir $C(O)N(R^{3aa}R^{3aaa})$; ir kur R^{3aa}, R^{3aaa} nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H; ir C_{1-4} alkilo.

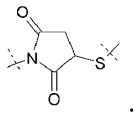
9. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 5, 7 arba 8 punktų, kur L^2 molekulinė masė yra intervale nuo 14 g/mol iki 750 g/mol.

10. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 5 arba 7 - 9 punktų, kur L^2 yra prisijungusi prie Z per galinę grupę, parinktą iš:



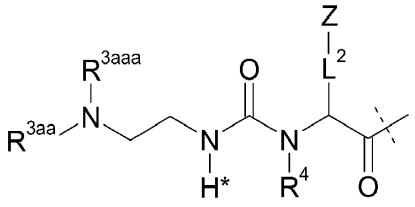
;

ir



.

11. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, kur L yra pavaizduota formule (Ia):

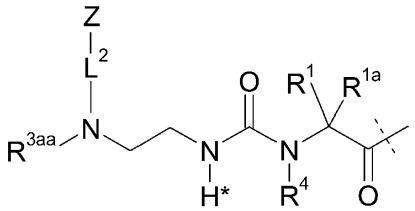


(Ia)

,

kur R^4, L^2, ir Z reikšmės yra tokios, kaip nurodyta 1 punkte ir kur R^{3aa}, R^{3aaa} nepriklausomai yra parinktos iš grupės, susidedančios iš H; ir C_{1-4} alkilo; arba yra susijungusios kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, siekiant gauti 4 - 7-narį heterociklą.

12. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, kur L yra pavaizduota formule (Ib):



(Ib)

,

kur R^1, R^{1a}, R^4, L^2 ir Z reikšmės yra tokios, kaip nurodyta 1 punkte ir kur R^{3aa} yra H; arba C_{1-4} alkilas.

13. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, kur R^1 (I) formulėje yra L^2-Z.

14. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, kur R^3 (I) formulėje yra L^2-Z.

15. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 10 punktų, kur R^3, R^{3a} (I) formulėje yra susijungusios kartu su azoto atomu, prie kurio jos yra prisijungusios, siekiant gauti 4 - 7-narį heterociklą ir kur heterociklas yra pakeistas L^2-Z.

16. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 15 punktų, kur D-H yra mažos molekulės bioaktyvus agentas arba biopolimeras.

17. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 16 punktų, kur D-H yra biopolimeras, parinktas iš grupės, susidedančios iš baltymų, polipeptidų, oligonukleotidų ir peptido nukleorūgščių.

18. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 17 punktų, kur D-H yra polipeptidas, parinktas iš polipeptidų grupės, susidedančios iš ACT, adenosino deaminazės, agalzidazės, alfa-1 antitripsino, alfa-1 proteinazės inhibitoriaus, alteplazės, amilino, simlino, anistreplazės, ankrodo serino proteazės, antikūnų, antitrombino III, antitripsinų, aprotinino, asparaginazių, atosibano, bifalino, bivalirudino, kaulų morfogeninių baltymų, galvijų kasos tripsino inhibitoriaus, kadherino fragmentų, kalcitonino iš lašišos, kolagenazės, komplemento C1 esterazės inhibitoriaus, konotoksinso, citokino receptoriaus fragmentų, DNazės, dinorfino A, endorfinų, enfuvirtido, enkefalinų, eritropoetinų, eksendinų, faktoriaus VII, faktoriaus VIIa, faktoriaus VIII, faktoriaus VIIIa, faktoriaus IX, fibrinolisino, fibroblastų augimo faktoriaus, augimo hormoną atpalaiduojančio peptido 2, sulietų baltymų, folikulus stimuliuojančių hormonų, gramicidino, grelino, desacilo-grelino, granuliocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus, galaktozidazės, gliukagono, gliukagono tipo peptidų, gliukocerebrozidazės, granuliocitų makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus, žmogaus šilumos šoko baltymų, fosfolipazę aktyvuojančio baltymo, chorioninio gonadotropino, hemoglobinų, hepatito B vakcinų, hirudino, žmogaus serino proteazės inhibitoriaus, hialuronidazių, iduronidazės, imunoglobulinų, gripo viruso vakcinų, interleukinų, IL-1 receptoriaus antagonisto, insulinų, insulino tipo augimo faktorių, insulino tipo augimo faktorių rišančio baltymo, interferonų, viduląstelinės adhezijos molekulės, keratinocitų augimo faktoriaus, P-selektino glikoproteino ligando, transformuojančių augimo faktorių, laktazės, leptino, leuprolido, levotiroksino, liuteinizuojančio hormono, laimo vakcinos, natriuretinių peptidų, neuropeptido I, pankrelipazės, kasos polipeptido, papaino, prieskydinės liaukos hormono, PDGF, pepsino, peptido II, trombocitus aktyvuojančio faktoriaus acetilhidrolazės, prolaktino, proteino C, timalfasino, oktreotido, skretino, sermorelino, tirpaus navikų nekrozės faktoriaus receptoriaus, superoksido dismutazės, somatropinų, somatoprimo, somatostatino, streptokinazės, sacharazės, terlipresino, stabligės toksino

fragmento, tilaktazės, trombinų, timosino, skydliaukę stimuliuojančio hormono, tirotropino, navikų nekrozės faktoriaus, TNF receptoriaus IgG Fc, audinių plazminogeno aktyvatoriaus, TSH, urodilatino, urato oksidazės, urokinazės, vakcinų, vaskulinio endotelio augimo faktoriaus, vazoaktyvaus žarnyno peptido, vazopresino, zikonotido, lektino ir ricinos.

19. Provaistas pagal 18 punktą, kur interleukinai yra parinkti iš 1 alfa, 1 beta, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13 ir 21.

20. Provaistas pagal 18 punktą, kur interferonai yra parinkti iš alfa 2a, alfa 2b, alfa 2c, beta 1a, beta 1b, gama 1a ir gama 1b.

21. Provaistas pagal 18 punktą, kur natriuretinis peptidas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš ANP, BNP, CNP ir natriuretinių peptidų fragmentų.

22. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 21 punktų, kur D-H baltymas, gautas rekombinacinės DNR technologijos būdu.

23. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 18 arba 22 punktų, kur D-H yra baltymas, parinktas iš baltymų grupės, susidedančios iš antikūno fragmentų, viengubos grandinės antigeną rišančių baltymų, katalitinių antikūnų ir sulietų baltymų.

24. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 16 punktų, kur D-H yra mažos molekulės bioaktyvus agentas, parinktas iš agentų grupės, susidedančios iš centrinės nervų sistemos aktyvių agentų, priešinfekcinių agentų, antialerginių agentų, imunomoduliacinių agentų, agentų nuo nutukimo, antikoaguliantų, antidiabetikų, antineoplastinių agentų, antibakterinių agentų, priešgrybelinių agentų, analgetikų, kontraceptikų, priešuždegiminių agentų, steroidinių agentų, vazodilatatorių, vazokonstrikcinių agentų ir kardiovaskulinių agentų su mažiausiai viena pirminio arba antrinio amino grupe.

25. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 16 ir 24 punktų, kur D-H yra mažos molekulės bioaktyvus agentas, parinktas iš agentų grupės, susidedančios iš akarbozės, alaproklato, alendronato, amantadino, amikacino, amineptino, aminoglutetimido, amisulprido, amlodipino, amotosaleno, amoksapino, amoksicilino, amfetamino, amfotericino B, ampicilino, amprenaviro, amrinono, anileridino, apraklonidino, apramicino, artikaino, atenololio, atomoksetino, avizafono, baklofeno, benazeprilo, benserazido, benzokaino, betaksololio, bleomicino, bromfenako, brofaromino, karvedilolio, katino, katinono, karbutamido, cefaleksino, klinafloksacino, ciprofloksacino, deferoksamino, delavirdino, desipramino, daunorubicino, deksmetilfenidato, diafenilsulfono, dizocilpino, dopamino, dobutamino, dorzolamido, doksorubicino, duloksetino, eflornitino, enalaprilo, epinefrino, epirubicino, ergolino, ertapenemo, esmololo, enoksacino, etambutolo, fenfluramino, fenoldopamo, fenoterolio, fingolimodo, flekainido, fluvoksamino, fosamprenaviro, frovatriptano, furosemido, fluoksetino, gabapentino, gatifloksacino, gemifloksacino, gentamicino, grepafloksacino, heksilkaino, hidralazino, hidrochlortiazido, ikofungipeno, idarubicino, imichimodo, inversino, izoproterenolio, isradipino, kanamicino A, ketamino, labetalolio, lamivudino, levobunololio, levodopos, levotiroksino, lisinoprilo, lomefloksacino, lorakarbefo, maprotilino, meflochino, melfalano, memantino, meropenemo, mesalazino, meskalino, metildopos, metilendioksimetamfetamino, metoprololio, milnaciprano, mitoksantrono, moksifloksacino, norepinefrino, norfloksacino, nortriptilino, neomicino B, nistatino, oseltamiviro, pamidrono rūgšties, paroksetino, pazufloksacino, pemetreksedo, perindoprilio, fenmetrazino, fenelzino, pregabalino, prokaino, pseudoefedrino, protriptilino, reboksetino, ritodrino, sabarubicino, salbutamolio, serotonino, sertralino, sitagliptino, sotalolio, spektinomicino, sulfadiazino, sulfamerazino, sertralino, sulfaleno, sulfametoksazolo, takrino, tamsulosino, terbutalino, timololio, tirofibano, tobramicino, tokainido, tosufloksacino, trirolaprilio, traneksamo rūgšties, tranilcipromino, trimetreksato, trovafloksacino, valacikloviro, valgancikloviro, vankomicino, viomicino, viloksazino ir zalcitabino.

26. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 25 punktų, kur Z yra parinkta iš pasirinktinai skersinių jungčių polimerų grupės, susidedančios iš poli(propilenglikolio), poli(etilenglikolio), dekstrano, chitosano, hialurono rūgšties, alginato, ksilano, manano, karagenano, agarozės, celiuliozės, krakmolo, hidroksialkilo krakmolo, poli(vinilo alkoholių), poli(oksazolinų), poli(anhidridų), poli(ortoesterių), poli(karbonatų), poli(uretanų), poli(akrilo rūgščių), poli(akrilamidų), poli(akrilatų), poli(metakrilatų), poli(organofosfazenų), polioksazolino, poli(siloksanų), poli(amidų), poli(vinilpirolidono), poli(cianoakrilatų), poli(esterių), poli(iminokarbonatų), poli(amino rūgščių), kolageno, želatinos, hidrogelio ir kraujo plazmos baltymo, ir jų kopilomerų.

27. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 26 punktų, kur Z yra baltymas.

28. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 27 punktų, kur Z yra baltymas, parinktas iš grupės, susidedančios iš albumino, transferino ir imunoglobulino.

29. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 25 punktų, kur Z yra linijinis arba šakotas poli(etilenglikolis), kurio molekulinė masė

yra nuo 2000 Da iki 150000 Da.

30. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 29 punktų, kur D-H yra GLP-1 receptoriaus agonistas; L^1 yra pavaizduota (I) formule pagal 1 punktą; ir Z yra hidrogelis.

31. Provaistas pagal 30 punktą, kur GLP-1 receptoriaus agonistas yra eksendin-4.

32. Provaistas pagal 30 arba 31 punktą, kur (I) formulėje X yra $N(R^4)$ ir X^1 yra C.

33. Provaistas pagal bet kurį iš 30 - 32 punktų, kur L yra pavaizduota (Ia) formule pagal 11 punktą arba L yra pavaizduota (Ib) pagal 12 punktą.

34. Farmacinė kompozicija, apimanti vaistą pagal bet kurį iš 1 - 33 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską kartu su farmaciniu požiūriu priimtinu užpildu.

35. Provaistas pagal bet kurį iš 1 - 33 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 34 punktą, skirti panaudoti kaip vaistas.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 38/17*** (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
(11) **2280720**
(13) T
(96) 09725336.3
(96) 2009-03-27
(97) 2011-02-09
(97) 2019-01-16
(86) PCT/US2009/038624
(86) 2009-03-27
(87) WO 2009/120995
(87) 2009-10-01
(30) 81984 P, 2008-07-18, US
39933 P, 2008-03-27, US
(72) PANITCH, Alyssa, US
PADERI, John, Eric, US
PARK, Kinam, US
STUART, Katherine, US
HIGBEE, Steve, US
(73) Purdue Research Foundation, West Lafayette, IN 47906, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kolageną surišantys sintetiniai peptidoglikanai, jų paruošimas ir naudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 19, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė P_nG_x, kur n yra nuo 1 iki 10;
x yra nuo 1 iki 10
P yra sintetinis peptidas su maždaug nuo 5 iki maždaug 40 aminorūgščių, apimantis aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš
RRANAALKAGELYKSILY ir GSITTIDVPWNV; ir
G yra glikanas;
kur peptido seka gali būti modifikuota, siekiant įtraukti glicino-cisteino segmentą glikano prisijungimo taške.

2. Junginys, kurio formulė $(P_nL)_xG$, kur n yra nuo 1 iki 5;
x yra nuo 1 iki 10;
P yra sintetinis peptidas su maždaug nuo 5 iki maždaug 40 aminorūgščių, apimantis aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš

RRANAALKAGELYKSILY ir GSITTIDVPWNV;
L yra jungiklis; ir
G yra glikanas;
kur peptido seka gali būti modifikuota, siekiant įtraukti glicino-cisteino segmentą glikano prijungimo taške.

3. Junginys, kurio formulė $P(LG_n)_x$ kur n yra nuo 1 iki 5;
x yra nuo 1 iki 10;
P yra sintetinis peptidas su maždaug nuo 5 iki maždaug 40 aminorūgščių, apimantis aminorūgščių seką, parinktą iš grupės, susidedančios iš
RRANAALKAGELYKSILY ir GSITTIDVPWNV;
L yra jungiklis; ir
G yra glikanas;
kur peptido seka gali būti modifikuota, siekiant įtraukti glicino-cisteino segmentą glikano prijungimo taške.

4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur glikanas yra glikozaminoglikanas arba polisacharidas.

5. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur sintetinis peptidas turi aminorūgščių homologiją su aminorūgščių seka iš leucino turinčio mažo proteoglikano arba trombocitų kolageno receptoriaus.

6. Junginys pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur sintetinis peptidas turi aminorūgščių homologiją su trombocitų kolageno receptoriaus aminorūgščių seka.

7. Junginys pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur glikanas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš alginato, agarozės, dekstrano, chondroitino, dermatano, dermatano sulfato, heparano, heparino, keratino ir hialuronano.

8. Junginys pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur glikanas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš dermatano sulfato, dekstrano ir heparino.

9. Junginys pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur jungiklis apima formulę $-SCH_2CH_2C(O)NHN=$.

10. Junginys pagal 8 punktą, kur glikanas yra dermatano sulfatas.

11. Junginys pagal 8 punktą, kur glikanas yra heparinas.

12. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, arba 10 ir 11 punktų, kai jie priklauso nuo 1-3 punktų, kur P apima RRANAALKAGELYKSILY.

13. Kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-12 punktų ir vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų užpildų, arba skiediklių, arba jų derinių.

14. Kompozicija pagal 13 punktą, formoje, pritaikytoje vietiniam naudojimui.

15. Kompozicija pagal 14 punktą, kur vietinio naudojimo forma yra parinkta iš grupės, susidedančios iš miltelių, gelio, kremo, tepalo, pleistro ir vietinio naudojimo skysčio.

16. Kompozicija pagal 13 punktą, pritaikyta parenteriniam vartojimui.

17. Kompozicija pagal 16 punktą, kur parenterinis vartojimas yra intraveninis arba intraarterinis.

18. Junginys pagal bet kurį iš 1-12 punktų, skirtas naudoti *in vivo*, kaip trombocitų aktyvacijos slopinimo metodas.

19. Junginys pagal bet kurį iš 1-12 punktų, skirtas naudoti *in vivo* kontaktavimo ir prisijungimo prie kolageno, ir trombocitų aktyvacijos slopinimo metode.

(51) Int.Cl. ***A61K 39/00*** (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(11) **3038643**
(13) T
(96) 14755668.2
(96) 2014-08-26
(97) 2016-07-06
(97) 2019-05-01
(86) PCT/EP2014/068050
(86) 2014-08-26
(87) WO 2015/028455
(87) 2015-03-05
(30) 201315487, 2013-08-30, GB
(72) CRAGGS, Graham, GB
HERVÉ, Karine Jeannine Madeleine, GB
MARSHALL, Diane, GB
(73) UCB Biopharma SPRL, 1070 Brussels, BE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Antikūnai prieš CSF-1R
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.

(57) 1. Anti-CSF-1R antikūnas, turintis sunkiąją grandinę, apimančią seką, pateiktą SEQ ID Nr. 27 ir lengvąją grandinę, apimančią seką, pateiktą SEQ ID Nr. 19.

2. Anti-CSF-1R antikūnas pagal 1 punktą, turintis efektorinę arba reporterinę, prie jo prijungtą molekulę.

3. Anti-CSF-1R antikūnas pagal 1 arba 2 punktą, turintis 10pM arba mažesnį nei 10pM prisijungimo giminingumą prie žmogaus CSF-1R.

4. Išskirta DNR seka, koduojanti antikūno, pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, sunkiąją ir lengvąją grandines.

5. Klonavimo arba ekspresijos vektorius, apimantis vieną arba daugiau DNR sekų pagal 4 punktą.

6. Vektorius pagal 5 punktą, kur vektorius apima sekas, pateiktas SEQ ID Nr. 28 ir SEQ ID Nr. 20.

7. Ląstelė šeimininkė, apimanti vieną arba daugiau klonavimo arba ekspresijos vektorių pagal 6 punktą.

8. Būdas, skirtas antikūno, pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, gamybai, apimantis ląstelės šeimininkės pagal 7 punktą auginimą ir antikūno išskyrimą.

9. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų derinyje su viena arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų pagalbinių medžiagų, skiediklių arba užpildų; kur farmacinė kompozicija pasirinktinai apima kitus aktyvius ingredientus.

10. Antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų arba kompozicija pagal 11 punktą, skirti naudoti kaip vaistas.

11. Antikūnas pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų arba kompozicija pagal 11 punktą, skirti vėžio arba fibrozinės ligos gydymui arba profilaktikai.

12. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur vėžys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš krūties vėžio, prostatos vėžio, kaulų vėžio, storosios žarnos vėžio, leukemijos, limfomos, odos vėžio, stemplės vėžio, skrandžio vėžio, astrocitinio vėžio, endometriumo vėžio, gimdos kaklelio vėžio, šlapimo pūslės vėžio, inkstų vėžio, plaučių vėžio, kepenų vėžio, skydliaukės vėžio, galvos ir kaklo vėžio, kasos vėžio ir kiaušidžių vėžio.

13. Antikūnas, skirtas naudoti pagal 11 punktą, kur fibrozinė liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš plaučių fibrozės, tokios kaip idiopatinė plaučių fibrozė ir cistinė fibrozė, inkstų fibrozės, kepenų cirozės, endomiokardinės fibrozės, mediastinės fibrozės, mielofibrozės, retroperitoninė fibrozės, progresuojančios masinės fibrozės, nefrogeninės sisteminės fibrozės, Krono ligos, keloido, miokardo infarkto, sklerodermijos ir artrofibrozės.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 39/085*** (2006.01)
(11) **2890394**
(13) T
(96) 13753327.9
(96) 2013-08-29
(97) 2015-07-08
(97) 2019-05-01
(86) PCT/EP2013/067853
(86) 2013-08-29
(87) WO 2014/033190
(87) 2014-03-06
(30) 201261695723 P, 2012-08-31, US
(72) BAGNOLI, Fabio, IT
FALUGI, Fabiana, IT
GRANDI, Guido, IT
MARIANI, Massimo, IT
NISSUM, Mikkel, IT
PALLAORO, Michele, IT
SAVINO, Silvana, IT
(73) GlaxoSmithKline Biologicals SA, 1330 Rixensart, BE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Stabilizuoti baltymai skirti imunizavimui nuo *Staphylococcus aureus*
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. Polipeptidas, apimantis aminorūgščių seką, kuri yra bent 99,5% identiška sekai SEQ ID Nr. 4, kur cisteino liekana, atitinkanti sekos SEQ ID Nr. 3 4-ąją padėtį yra pašalinta, polipeptidas neturi jokios cisteino amino rūgšties liekanos ir geba sukelti antikūnų, kurie atpažįsta seką SEQ ID Nr. 2, gamybą.

2. Polipeptidas pagal 1 punktą, apimantis aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4 arba seką SEQ ID Nr. 6.

3. Hibridinis baltymas, apimantis polipeptidą pagal 1 arba 2 punktą.

4. Nukleorūgšties molekulė, apimanti nukleotidinę seką, koduojančią polipeptidą pagal 1 arba 2 punktą arba hibridinį baltymą pagal 3 punktą.

5. Vektorius, apimantis nukleorūgšties molekulę pagal 4 punktą.

6. Ląstelė-šeimininkė, apimanti nukleorūgšties molekulę pagal 4 punktą arba vektorių pagal 5 punktą.

7. Polipeptido pagal 1 arba 2 punktą arba hibridinio baltymo pagal 3 punktą gamybos būdas, apimantis ląstelės-šeimininkės pagal 6 punktą kultivavimą tokiomis sąlygomis, kurioms esant minėtas baltymas yra išreiškiamas, ir tuo būdu pagaminto minėto baltymo išgavimą.

8. Imunogeninė kompozicija, apimanti polipeptidą pagal bet kurį iš 1-2 punktų arba hibridinį baltymą pagal 3 punktą.

9. Imunogeninė kompozicija pagal 8 punktą, papildomai dar apimanti vieną arba daugiau iš konjugatų (i) *S. aureus* egzopolisacharido arba kapsulės polisacharido ir (ii) baltymo nešiklio.

10. Imunogeninė kompozicija pagal 8 arba 9 punktą, papildomai dar apimanti adjuvantą (pvz. adjuvantą aliuminio hidroksidą) ir (arba) sacharidą (pvz. sacharozę).

11. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 8-10 punktų, papildomai dar apimanti stabilizuojantį priedą.

12. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 8-11 punktų, liofilizuotoje formoje.

13. Imunogeninė kompozicija pagal bet kurį iš 8-11 punktų, vandeninėje formoje.

14. Kompozicijos pagal 13 punktą gavimo būdas, atstatant kompoziciją pagal 12 punktą vandenine medžiaga.

15. Farmacinė kompozicija, apimanti polipeptidą pagal 1 arba 2 punktą, hibridinį baltymą pagal 3 punktą arba imunogeninę kompoziciją pagal bet kurį iš 8-14 punktų.

16. Polipeptidas pagal bet kurį iš 1-3 punktų arba kompozicija pagal bet kurį iš nuo 8 iki 13-o arba 15 punktą, skirti naudoti būde imuniniam atsakui žinduolyje sukelti, jo apsaugojimui nuo *S. aureus* infekcijos.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 39/35*** (2006.01)
A61K 39/36 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
(11) **2875828**
(13) T
(96) 13766388.6
(96) 2013-07-19
(97) 2015-05-27
(97) 2019-05-01
(86) PCT/ES2013/070527
(86) 2013-07-19
(87) WO 2014/013123
(87) 2014-01-23
(30) 201231168, 2012-07-20, ES
201330335, 2013-03-08, ES
(72) PALACIOS PELAEZ, Ricardo, ES
RODRIGUEZ GIL, David, ES
ALCOVER DIAZ, Javier, ES
PINEDA DE LA LOSA, Fernando, ES
(73) Diater, Laboratorio de Diagnostico y Aplicaciones Terapéuticas, S.A., 28918 Leganés, Madrid, ES
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Kompozicijos, skirtos polimerintų alergenų intraderminiam įvedimui
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.
(57) 1. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti subjekto, sergančio alergija alergenui, gydymui, kur kompozicija yra įvedama intradermaliai, kai kompozicija apima bent vieną alergoidą ir bent vieną užpildą, kur minėtas alergoidas yra alergoidas, gautas chemiškai modifikuojant minėtą alergeną, kur minėto alergoido kompozicijoje yra nereaktyvi maksimali dozė, ir kur minėta nereaktyvi maksimali dozė atitinka tokią alergoido koncentraciją, kad įvedus inraderminiu būdu, odos testas yra neigiamas, tiriant populiaciją, kuri yra specifiškai įjautrinta minėtam alergenui, titravimo iki galutinio taško būdu tyrime su alergoidu, pacientų, įjautrintų alergenu, populiacijoje.

2. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur minėtas alergoidas yra alergoidas, gautas alergeno polimerizacijos su glutaraldehidu būdu.

3. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas alergoidas yra alergoidas, gautas iš augalų žiedadulkių alergeno ekstrakto; alergoidas, gautas iš gyvūnų epidermio darinių alergeno ekstrakto; alergoidas, gautas iš dulkių erkučių alergeno ekstrakto; alergoidas, gautas iš grybų alergeno ekstrakto; alergoidas, gautas iš maisto alergeno ekstrakto; alergoidas, gautas iš gyvūnų komponentų alergeno ekstrakto; arba alergoidas, gautas iš kaučiukmedžio (*Hevea brasiliensis*) alergeno ekstrakto.

4. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktą, kur minėtas alergoidas yra alergoidas, parinktas iš grupės, susidedančios iš alergoidų, gautų iš individualių alergenų arba iš Agropyron spp, *Acacia dealbata, Alnus glutinosa, Amaranthus spp, Ambrosia spp, Artemisia vulgaris, Avena sativa, Betula verrucosa, Chenopodium album, Chrysanthemum spp, Citrus sinensis, Corylus avellana, Cryptomeria* japonica, *Cupressus arizonica, Cupressus sempervirens, Cynodon dactylon, Dactylis glomerata, Eucalyptus spp, Fagus sylvatica, Festuca pratensis, Fraxinus excelsior, Helianthus spp, Hevea brasiliensis, Holcus lanatus, Hordeum vulgare, Jasminum spp, Juniperus oxycedrus, Ligustrum vulgare, Lolium perenne, Mercurialis annua, Morus alba, Olea europaea, Oryza sativa, Parietaria judaica, Phleum pratense, Phoenix canariensis, Phoenix dactylifera, Phragmites communis, Phytolacca dioica, Pinus sylvestris, Plantago lanceolata, Platanus acerifolia, Poa pratensis, Populus deltoides, Quercus ilex, Quercus robur, Quercus virginiana, Robinia pseudoacacia, Rumex acetosella, Salix nigra, Salsola kali, Sambucus nigra, Schinopsis sp., Secale cereale, Taraxacum officinale, Trisetum paniceum, Triticum aestivum, Ulmus campestris, Urtica dioica, Zea mays, Canis familiaris, Equus caballus, Felis domesticus, Acarus siro, Blomia kulagini, Blomia tropicalis, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Glycyphagus domesticus, Lepidoglyphus destructor, Tyrophagus putrescentiae, Alternaria alternata, Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Cladosporium herbarum, Penicillium notatum, Rhizopus nigricans,* žuvies, pieno ir pieno produktų, kiaušinių ir kiašinių produktų, riešutų ir džiovintų vaisių, medūzų nuodų, gyvatės nuodų, vikšrų nuodų, plėviasparnių vabzdžių nuodų, dvisparnių vabzdžių nuodų, vabzdžių, priklausančių *Siphonaptera,* nuodų, kaučiukmedžio (*Hevea brasiliensis*) alergenų ekstrakto arba jų derinių.

5. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktą, apimanti pavienį alergoidą arba du ar daugiau alergoidų.

6. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-5 punktą, kur minėtas alergoidas yra liofilizuotas ir yra ištirpintas užpilde, tinkamame įvedimui intraderminiu būdu.

7. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-6 punktą, kur minėtas užpildas apima fiziologinį druskos tirpalą ir (arba) manitolį.

8. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-7 punktą, vienetinės vaisto formos pavidale.

9. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-8 punktą, kur alergoido kiekis vienetinėje 0,1 ml vaisto formoje apima tarp maždaug 0,001 μg baltymo ir maždaug 1000 μg baltymo dozėje.

10. Farmacinis rinkinys, apimantis farmacinę kompoziciją, kur kompozicija įvedama intrdermaliai, kai kompozicija apima bent vieną alergoidą ir bent vieną užpildą, kur minėtas alergoidas yra alergoidas, gautas chemiškai modifikuojant minėtą alergeną, kur minėto alergoido kompozicijoje yra nereaktyvi maksimali dozė, ir kur minėta nereaktyvi maksimali dozė atitinka tokią alergoido koncentraciją, kad įvedus inraderminiu būdu, odos testas yra neigiamas, tiriant populiaciją, kuri yra specifiškai įjautrinta minėtam alergenui, titravimo iki galutinio taško būdu tyrime su alergoidu, pacientų, įjautrintų alergenu, populiacijoje, ir priemones bei instrukciją minėtos kompozicijos įvedimui, skirtas naudoti subjekto, sergančio alergija alergenui, gydymui.

11. Rinkinys, skirtas naudoti pagal 10 punktą, kur minėtas alergoidas yra liofilizuotas, ir rinkinys apima bent vieną buteliuką su užpildu, tinkamu alergoidą po paruošimo įvesti intraderminiu būdu.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
C12N 9/24 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
(11) **2806892**
(13) T
(96) 13701871.9
(96) 2013-01-25
(97) 2014-12-03
(97) 2019-03-06
(86) PCT/GB2013/050164
(86) 2013-01-25
(87) WO 2013/110946
(87) 2013-08-01

(30) 201201314, 2012-01-26, GB

(72) CRISPIN, Matthew David Max, GB
SCANLAN, Christopher Neil, GB

(73) Immago Biosystems Ltd, Cheltenham GL52 6UE, GB

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

(54) Kombinuota terapija, panaudojant antikūnus ir endoglikozidazes
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.

(57) 1. Agentas, kuris sumažina Fc receptorių prisijungimą, skaldant endogeninius serumo antikūnus fermentiniu būdu, skirtas naudoti ligos gydymo būde, kur agentas yra endoglikozidazė, protezė arba baltymas N-glikanazė, ir šis būdas padidina antikūno terapinį stiprumą, kur minėto antikūno veikimo būdas priklauso nuo Fc : FcR sąveikos, ir kur šis būdas apima pakopas:

(a) minėto agento skyrimas subjektui; ir vėliau,

(b) po nustatyto laiko intervalo, minėto antikūno įvedimas subjektui.

2. Agentas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, kur liga yra vėžys, infekcija arba autoimunitetas.

3. Agentas, skirtas panaudoti pagal 2 punktą, kur vėžys yra ūminė limfoblastinė leukemija, ūminė mieloidinė leukemija, antinksčių žievės karcinoma, su AIDS susijusios vėžio formos, su AIDS susijusi limfoma, analinis vėžys, apendikso vėžys, vaikystės smegenėlių arba smegenų astrocitoma, bazalinių ląstelių karcinoma, tulžies latakų vėžys, ekstrahepatinis, tulžies latakų vėžys, šlapimo pūslės vėžys, kaulų vėžys, osteosarkoma / piktybinė fibrozinė histiocitoma, galvos smegenų kamieno glioma, smegenų vėžys, smegenų navikas, smegenų astrocitoma, smegenų auglys, smegenų astrocitoma / piktybinė glioma, smegenų navikas, ependimoma, smegenų auglys, meduloblastoma, smegenų navikas, supratentiniai primityvūs neuroektoderminiai navikai, smegenų navikas, regos kelio ir hipotalaminė glioma, krūties vėžys, bronchų adenomos / karcinoidai, Burkito limfoma, karcinoidinis navikas, virškinimo trakto karcinoidinis navikas, nežinoma pirminė karcinoma, centrinės nervų sistemos limfoma, smegenų astrocitoma, smegenų astrocitoma / piktybinė glioma, gimdos kaklelio vėžys, lėtinė limfocitinė leukemija, lėtinė mielogeninė leukemija, lėtiniai mieloproliferaciniai sutrikimai, gaubtinės žarnos vėžys, odos T ląstelių limfoma, desmoplastinis mažųjų apvaliųjų ląstelių navikas, endometriumo vėžys, ependimoma, stemplės vėžys, Evingo sarkoma iš Evingo auglių šeimos, ekstrakranijinis gemalo ląstelių navikas pas vaikus, negonadinių gemalinių ląstelių navikas, extrahepatinis tulžies latakų vėžys, akių vėžys, intraokulinė melanoma, akių vėžys, retinoblastoma, tulžies pūslės vėžys, skrandžio vėžys, virškinimo trakto karcinoidinis navikas, virškinimo trakto stromos navikas (GIST), gemalinių ląstelių navikas: ekstrakranijinis, ekstragadinis arba kiaušidžių, nėščiųjų trofoblastinis navikas, smegenų kamieno glioma, glioma, vaikų smegenų astrocitoma, vaikų regos kelio ir pagumburio glioma, skrandžio karcinoidas, plaukuotųjų ląstelių leukemija, galvos ir kaklo vėžys, širdies vėžys, hepatoceliulinis (kepenų) vėžys, Hodžkino limfoma, hipofaringinis vėžys, pagumburio ir regos takų glioma, intraokulinė melanoma, Langerhanso salelių ląstelių karcinoma (endokrininė kasa), Kapoši sarkoma, inkstų vėžys (inkstų ląstelių vėžys), gerklų vėžys, leukemijos, leukemija ūminė limfoblastinė (dar vadinamas ūmine limfocitine leukemija), leukemija ūminė mieloidinė (taip pat vadinama ūmine mielogenine leukemija), leukemija lėtinė limfocitinė (taip pat vadinama lėtine limfocitine leukemija), leukemija, lėtinė mielogeninė (taip pat vadinama lėtine mieloidine leukemija), plaukuotųjų ląstelių leukemija, lūpų ir burnos ertmės vėžys, liposarkoma, kepenų vėžys (pirminis), nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, smulkialąstelinis plaučių vėžys, limfomos, su AIDS susijusi limfoma, Burkito limfoma, odos T ląstelių limfoma, Hodžkino limfomos, ne Hodgkino (sena visų limfomų, išskyrus Hodgkino, klasifikacija) limfoma, centrinės nervų sistemos limfoma, Valdenstromo makroglobulinemija, piktybinė fibrozinė kaulų histiocitoma/osteosarkoma, meduloblastoma, melanoma, melanoma intraokulinė (akis), Merkel ląstelių karcinoma, mezotelioma, piktybinė suaugusiųjų mezotelioma, metastazinis plokščialąstelinis kaklo vėžys su neišaiškinta pirmine kilme, burnos vėžys, daugybinis endokrininis neoplastinis sindromas, daugybinė mieloma / plazminių ląstelių neoplazma, mikozės fungoidai, mielodisplastiniai sindromai, mielodisplastinės / mieloproliferacinės ligos, lėtinė mieloidinė leukemija, ūminė mieloidinė suaugusiųjų leukemija, ūminė mieloidinė vaikų leukemija, daugybinė mieloma (kaulų čiulpų vėžys), mieloproliferaciniai sutrikimai, nosies ertmės ir prienosinių ančių vėžys, nosiaryklės karcinoma, neuroblastoma, Hodžkino limfoma, nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, burnos vėžys, ryklės vėžys, osteosarkoma / piktybinė kaulų histiocitoma, kiaušidžių vėžys, kiaušidžių epitelio vėžys (paviršinis epitelio-strominis navikas), kiaušidžių gemalinių ląstelių navikas, kiaušidžių mažo piktybiškumo potencialo navikas, kasos vėžys, Langerhanso salelių ląstelių kasos vėžys, prienosinių ančių ir nosies ertmės vėžys, prieskydinės liaukos vėžys, varpos vėžys, ryklės vėžys, feochromacitoma, kankorėžinės liaukos astrocitoma, kankorėžinės liaukos germinoma, pineoblastoma ir supratentiniai primityvūs neuroektoderminiai navikai, posmegeninės liaukos adenoma, plazminių ląstelių neoplazija / daugybinė mieloma, pleuropulmonarinė blastoma, pirminė centrinės nervų sistemos limfoma, prostatos vėžys, išangės vėžys, inkstų ląstelių karcinoma (inkstų vėžys), inkstų dubens ir šlapimtakio tarpinių ląstelių vėžys, retinoblastoma, rabdomiosarkoma, seilių liaukų vėžys, sarkoma, Evingo šeimai priskiriami augliai, Kapoši sarkoma, minkštųjų audinių sarkoma, gimdos sarkoma, Sezari sindromas, odos vėžys (ne melanoma), odos vėžys (melanoma), Merkel ląstelių karcinoma, smulkialąstelinis plaučių vėžys, plonųjų žarnų vėžys, minkštųjų audinių sarkoma, plokščialąstelinė karcinoma, plokščialąstelinis kaklo vėžys su

neišaiškinta pirmine kilme, metastazuojantis skrandžio vėžys, supratentiniai primityvūs neuroektoderminiai navikai, odos T ląstelių limfoma - žiūr. mikozės fungoidai ir Sezari sindromas, sėklidžių vėžys, gerklės vėžys, timoma, timoma ir užkrūčio liaukos karcinoma, skydliaukės vėžys, skydliaukės vėžys, tarpinių ląstelių vėžys inkstų dubenyje ir šlapimtakyje, trofoblastinis navikas, šlapimtakių ir inkstų dubens, tarpinių ląstelių vėžys, šlaplės vėžys, gimdos vėžys endometriumo, gimdos sarkoma, makšties vėžys, regos kelio ir pagumburio glioma, vulvos vėžys, Valdenstromo makroglobulinemija ir Vilmso navikas (inkstų vėžys).

4. Agentas, skirtas naudoti pagal 2 punktą, kur vėžys yra šlapimo pūslės vėžys, plaučių vėžys, krūties vėžys, melanoma, gaubtinės žarnos vėžys, tiesiosios žarnos vėžys, ne Hodžkino limfoma, gimdos gleivinės vėžys, kasos vėžys, inkstų (inkstų ląstelių) vėžys, prostatos vėžys, leukemija, skydliaukės vėžys ir stemplės vėžys, pageidautina, krūties vėžys.

5. Agentas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur agentas ir antikūnas yra kaip kombinuotas preparatas, skirtas nuosekliam naudojimui.

6. Agentas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur nustatytas laiko intervalas yra 1-2, 1-5, 1-10 arba 1-20 dienų.

7. Agentas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur būdas apima pakopas:
(a) žmogaus kraujo apdorojimas agentu *ex vivo* sąlygomis;
(b) apdoroto kraujo grąžinimas į subjekto organizmą; ir vėliau
(c) minėto antikūno įvedimas subjektui.

8. Agentas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-7 punktų, kur endoglikozidazė yra endoglikozidazė S (EndoS) arba endoglikozidazė F3, arba endoglikozidazė Ebeta, arba kur proteazė yra IdeS.

9. Agentas, skirtas naudoti pagal 8 punktą, kur agentas yra EndoS arba IdeS.

10. Agentas, skirtas naudoti pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kur minėtas antikūnas yra natalizumabas, vedolizumabas, belimumabas, ataciceptas, alefaceptas, oteliksizumabas, teplizumabas, rituksimabas, ofatumumabas, okrelizumabas, epratuzumabas, alemtuzumabas, abataceptas, ekulizamabas, omalizumabas, kanakinumabas, meplizumabas, reslizumabas, tocilizumabas, ustekinumabas, briakinumabas, etanerceptas, inlfliksimabas, adalimumabas, certolizumabo pegolas, golimumabas, trastuzumabas, gemtuzumabas, ozogamicinas, ibritumomabas, tiuksetanas, tostitumomabas, cetuksimabas, bevacizumabas, panitumumabas, denosumabas, ipilimumabas, brentuksimabas ir vedotinas.

11. Agentas, skirtas naudoti pagal 10 punktą, kur minėtas antikūnas yra trastuzumabas.

---

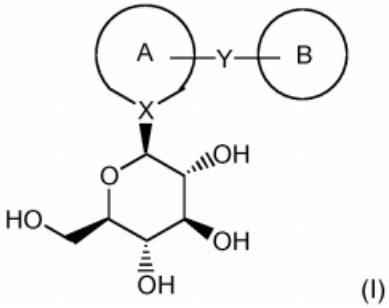
(51) Int.Cl. ***A61K 45/06*** (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
(11) **2451482**
(13) T
(96) 10735109.0
(96) 2010-07-07
(97) 2012-05-16
(97) 2019-05-01
(86) PCT/US2010/041136
(86) 2010-07-07

(87) WO 2011/005811
(87) 2011-01-13
(30) 830479, 2010-07-06, US
223881 P, 2009-07-08, US
(72) LIANG, Yin, US
RYAN, John, US
WOLDU, Abraham, B., US
WU, Lisa, E., US
(73) Janssen Pharmaceutica NV, 2340 Beerse, BE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Kombinuota terapija, skirta diabeto gydymui
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Metforminas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti su gliukoze susijusio sutrikimo gydymo būde,

kur būdas apima įvedimą pacientui, kuriam reikalinga, farmacinės kompozicijos, apimančios

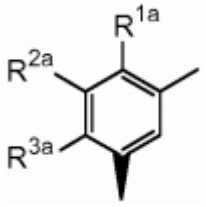
(a) metforminą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską;

(b) junginį, kurio formulė (I)



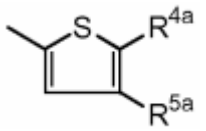
(I)

kur žiedas A yra



kur R^{1a} yra halogeno atomas, žemesniojo alkilo grupė arba žemesniojo alkoksi grupė, ir R^{2a} ir R^{3a} yra vandenilio atomai;

ir žiedas B yra



kur R^{4a} yra fenilo grupė, pasirinktinai pakeista pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš halogeno atomo, ciano grupės, žemesniojo alkilo grupės, halogeninto žemesniojo alkilo grupės, žemesniojo alkoksi grupės, halogeninto žemesniojo alkoksi grupės, mono- arba di-žemesniojo alkilamino grupės, karbamoilo grupės ir mono- arba di-žemesniojo alkilkarbamoilo grupės; arba heterociklilo grupės, pasirinktinai pakeistos halogeno atomu, ciano grupe, žemesniojo alkilo grupe, žemesniojo alkoksi grupe, karbamoilo grupe arba mono- arba di-žemesniojo alkilkarbamoilo grupe, ir R^{5a} yra vandenilio atomas; ir

Y yra $-CH_2-$;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską;

(c) tarp 5 ir 50 masės % skiediklio, parinkto iš sąrašo, apimančio laktozę, mikrokristalinę celiuliozę, dikalcio fosfatą ir krakmolą;

(d) tarp 1 ir 10 masės % rišiklio; ir

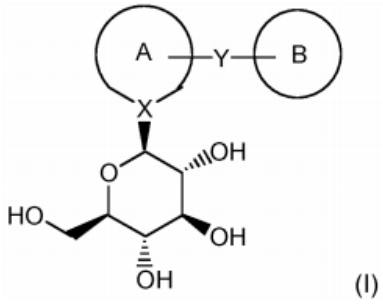
(e) tarp 1 ir 10 masės % dezintegranto, parinkto iš sąrašo, apimančio natrio krakmolo glikoliatą, natrio kryžminę karmeliozę ir krospovidoną;

kur metformino arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos kiekis yra intervale nuo 500 mg iki 2000 mg; ir formulės (I) junginio kiekis yra nuo 10 mg iki 300 mg.

2. Formulės (I) junginys, skirtas panaudoti su gliukoze susijusio sutrikimo gydymo būde, kur minėtas būdas apima įvedimą pacientui, kuriam reikalinga, farmacinę kompoziciją, apimančią

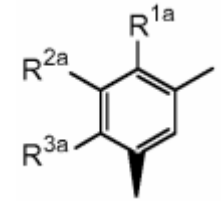
(a) metforminą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską;

(b) formulės (I) junginį



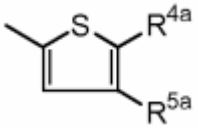
(I)

kur žiedas A yra



kur R^{1a} yra halogeno atomas, žemesniojo alkilo grupė arba žemesniojo alkoksi grupė, ir R^{2a} ir R^{3a} yra vandenilio atomai;

ir žiedas B yra



kur R^{4a} yra fenilo grupė, pasirinktinai pakeista pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš halogeno atomo, ciano grupės, žemesniojo alkilo grupės, halogenintos žemesniojo alkilo grupės, žemesniojo alkoksi grupės, halogenintos žemesniojo alkoksi grupės, mono- arba di-žemesniojo alkilamino grupės, karbamoilo grupės ir mono- arba di-žemesniojo alkilkarbamoilo grupės; arba heterociklilo grupės, pasirinktinai pakeistos halogeno atomu, ciano grupės, žemesniojo alkilo grupės, žemesniojo alkoksi grupės, karbamoilo grupės arba mono- arba di-žemesniojo alkilkarbamoilo grupės,

ir R^{5a} yra vandenilio atomas; ir

Y yra $-CH_2-$;

arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską;

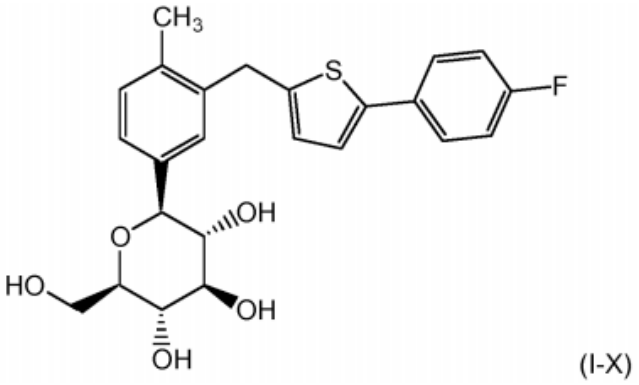
(c) tarp 5 ir 50 masės % skiediklio, parinkto iš sąrašo, apimančio laktozę, mikrokristalinę celiuliozę, dikalcio fosfatą ir krakmolą;

(d) tarp 1 ir 10 masės % rišiklio; ir

(e) tarp 1 ir 10 masės % dezintegranto, parinkto iš sąrašo, apimančio natrio krakmolo glikoliatą, natrio kryžminę karmeliozę ir krospovidoną;

kur metformino arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos kiekis yra intervale nuo 500 mg iki 2000 mg; ir formulės (I) junginio kiekis yra intervale nuo 10 mg iki 300 mg.

3. Metforminas, skirtas panaudoti pagal 1 punktą arba formulės (I) junginys, skirtas panaudoti pagal 2 punktą, kur formulės (I) junginys yra formulės (I-X) junginys



(I-X)

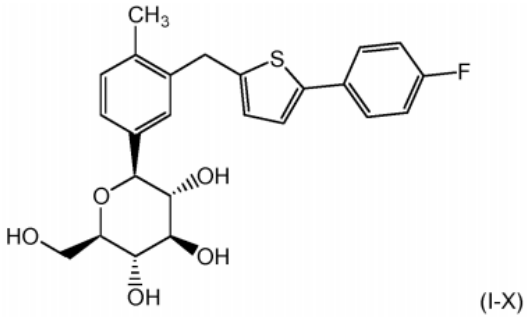
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

4. Metforminas arba formulės (I-X) junginys, skirtas panaudoti pagal 3 punktą, kur formulės (I-X) junginys yra kristalinis hemihidratas.

5. Metformino hidrochloridas, skirtas panaudoti su gliukoze susijusio sutrikimo gydymo būde, kur minėtas būdas apima įvedimą pacientui, kuriam reikalinga, farmacinės kompozicijos, apimančios

(a) metformino hidrochloridą doze nuo 250 mg iki 2000 mg;

(b) formulės (I-X) junginį



(I-X)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską doze intervale nuo 25 mg iki 300 mg

(c) tarp 5 ir 50 masės % skiediklio, parinkto iš sąrašo, apimančio laktozę, mikrokristalinę celiuliozę, dikalcio fosfatą ir krakmolą;

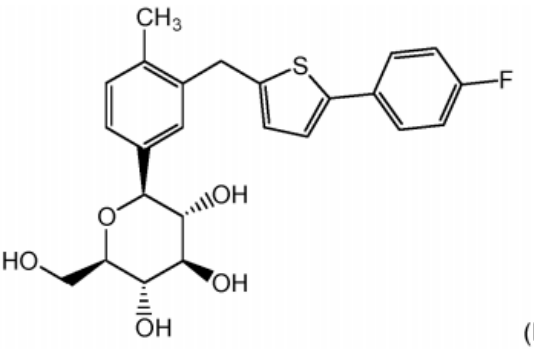
(d) tarp 1 ir 10 masės % rišiklio; ir

(e) tarp 1 ir 10 masės % dezintegranto, parinkto iš sąrašo, apimančio natrio krakmolo glikoliatą, natrio kryžminę karmeliozę ir krospovidoną.

6. Junginys, kurio formulė (I-X), skirtas panaudoti su gliukoze susijusio sutrikimo gydymo būde, kur būdas apima įvedimą pacientui, kuriam reikalinga, farmacinę kompoziciją, apimančią

(a) metformino hidrochloridą doze nuo 250 mg iki 2000 mg;

(b) formulės (I-X) junginį



(I-X)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską doze intervale nuo 25 mg iki 300 mg

(c) tarp 5 ir 50 masės % skiediklio, parinkto iš sąrašo, apimančio laktozę, mikrokristalinę celiuliozę, dikalcio fosfatą ir krakmolą;

(d) tarp 1 ir 10 masės % rišiklio; ir

(e) tarp 1 ir 10 masės % dezintegranto, parinkto iš sąrašo, apimančio natrio krakmolo glikoliatą, natrio kryžminę karmeliozę ir krospovidoną.

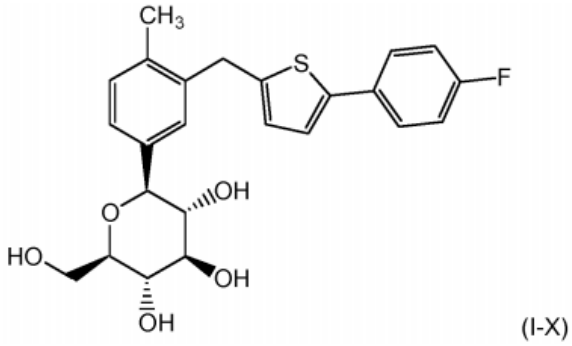
7. Metforminas, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, metformino hidrochloridas, skirtas panaudoti pagal 5 punktą, formulės (I) junginys, skirtas panaudoti pagal 2 punktą arba formulės (I-X) junginys, skirtas panaudoti pagal 6 punktą, kur su gliukoze susijęs sutrikimas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš cukrinio diabeto, diabetinės retinopatijos, diabetinės neuropatijos, diabetinės nefropatijos, uždelsto žaizdų gijimo, atsparumo insulinui, hiperglikemijos, hiperinsulinemijos, padidėjusio riebalų rūgščių kiekio kraujyje, padidėjusio gliukozės kiekio kraujyje, hiperlipidemijos, nutukimo, hipertrigliceridemijos, sindromo X, diabetinių komplikacijų, aterosklerozės ir hipertenzijos.

8. Metforminas, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, metformino hidrochloridas, skirtas panaudoti pagal 5 punktą, formulės (I) junginys, skirtas panaudoti pagal 2 punktą arba formulės (I-X) junginys, skirtas panaudoti pagal 6 punktą, kur su gliukoze susijęs sutrikimas yra 2 tipo cukrinis diabetas.

9. Farmacinė kompozicija, apimanti

(a) metforminą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, kur metforminas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra įvedama doze nuo 100 mg iki 2000 mg;

(b) formulės (I-X) junginį



(I-X)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską nuo 25 mg iki 300 mg;

(c) tarp 5 ir 50 masės % skiediklio, parinkto iš sąrašo, apimančio laktozę, mikrokristalinę celiuliozę, dikalcio fosfatą ir krakmolą;

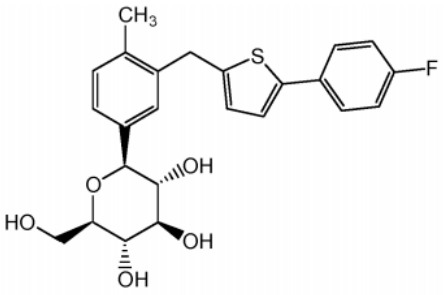
(d) tarp 1 ir 10 masės % rišiklio; ir

(e) tarp 1 ir 10 masės % dezintegranto, parinkto iš sąrašo, apimančio natrio krakmolo glikoliatą, natrio kryžminę karmeliozę ir dikalcio fosfatą.

10. Produktas, apimantis

(a) metforminą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, kur metforminas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra įvedama doze nuo 100 mg iki 2000 mg;

(b) formulės (I-X) junginį



(I-X)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską nuo 25 mg iki 300 mg;

(c) tarp 5 ir 50 masės % skiediklio, parinkto iš sąrašo, apimančio laktozę, mikrokristalinę celiuliozę, dikalcio fosfatą ir krakmolą;

(d) tarp 1 % ir 10 masės % rišiklio; ir

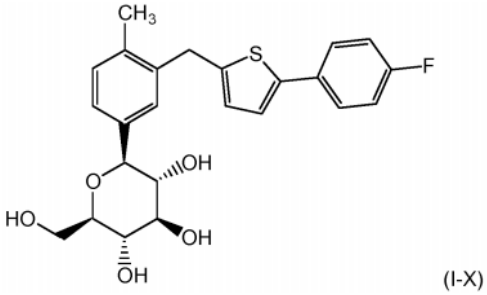
(e) tarp 1 ir 10 masės % dezintegranto, parinkto iš sąrašo, apimančio natrio krakmolo glikoliatą, natrio kryžminę karmeliozę ir krospovidoną, kaip kombinuotą preparatą, skirtą panaudoti su gliukoze susijusio sutrikimo gydymo būde.

11. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, kur metforminas yra metformino hidrochloridas jo kiekis yra 250 mg, 500 mg, 750 mg, 850 mg arba 1000 mg; ir kur formulės (I-X) junginio arba jo farmaciniu požiūriu priimtinos druskos kiekis yra 50 mg, 100 mg, 150 mg arba 300 mg.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti

(a) metforminą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską kiekiu intervale nuo 100 mg iki 2000 mg;

(b) formulės (I-X) junginį



(I-X)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską kiekiu intervale nuo 25 mg iki 300 mg;

(c) sulfonilkarbamidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską;

(c) tarp 5 ir 50 masės % skiediklio;

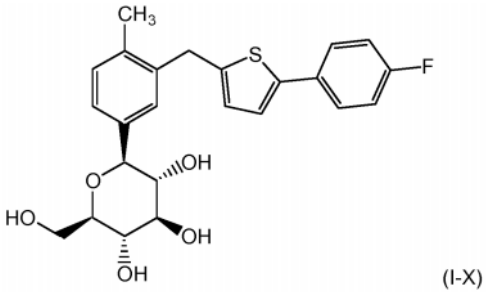
(d) tarp 1 ir 10 masės % rišiklio; ir

(e) tarp 1 ir 10 masės % dezintegranto.

13. Farmacinis produktas, apimantis

(a) metforminą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską kiekiu intervale nuo 100 mg iki 2000 mg;

(b) formulės (I-X) junginį



(I-X)

arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską kiekiu intervale nuo 25 mg iki 300 mg;

(c) sulfonilkarbamidą arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską;

(d) tarp 5 ir 50 masės % skiediklio;

(e) tarp 1 ir 10 masės % rišiklio; ir

(f) tarp 1 ir 10 masės % dezintegranto, kaip kombinuoto preparato, skirto panaudoti su gliukoze susijusio sutrikimo gydymo būde.

14. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą arba produktas, skirtas panaudoti pagal 13 punktą, kur sulfonilkarbamidas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš chlorpropamido, tolazamido, tolbutamido, gliburido, glipizido ir glimepirido.

15. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą arba produktas, skirtas panaudoti pagal 13 punktą, kur metforminas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra metformino hidrochloridas; ir kur sulfonilkarbamidas yra gliburidas.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 47/12*** (2006.01)
A61K 47/28 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)

A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(11) **3116547**
(13) T
(96) 15713285.3
(96) 2015-03-13
(97) 2017-01-18
(97) 2019-06-05
(86) PCT/US2015/020343
(86) 2015-03-13
(87) WO 2015/138835
(87) 2015-09-17
(30) 201461953628 P, 2014-03-14, US
(72) BAGRODIA, Shubha, US
LAFONTAINE, Jennifer, US
LOVATT, Zach, US
SHIN, Eyoung, US
SONG, Young, Ho, US
TROIANO, Greg, US
WANG, Hong, US
(73) Pfizer Inc., New York, NY 10017, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Terapinės nanodalelės, apimančios terapinį agentą, ir jų gamybos bei naudojimo būdai
Apibrėžties punktai: 18, brėžiniai: 0.
(57) 1. Terapinė nanodalelė, apimanti:
iš esmės hidrofobinę rūgštį;
terapinį agentą, kur protonizuoto terapinio agento pKa mažiausiai apie 1,0 pKa vienetu yra didesnė negu hidrofobinės rūgšties pKa; ir
polimerą, parinktą iš dviejų blokų poli(pieno)rūgšties — poli(etileno)glikolio kopolimero arba dviejų blokų poli(pieno rūgšties-koglikolio rūgšties) — poli(etileno)glikolio kopolimero ir jų derinio;
kur terapinis agentas yra 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il) fenil]karbamidas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

2. Terapinė nanodalelė pagal 1 punktą, kur iš esmės hidrofobinės rūgšties ir terapinio agento molinis santykis yra nuo apytikriai 0,25:1 iki apytikriai 2:1.

3. Terapinė nanodalelė pagal 2 punktą, apimanti nuo apytikriai 0,2 iki apytikriai 25 svorio procentų terapinio agento ir nuo apytikriai 50 iki apytikriai 99,75 svorio procentų polimero, ir kur nanodalelė apima nuo apytikriai 10 iki apytikriai 30 svorio procentų poli(etileno)glikolio.

4. Terapinė nanodalelė pagal 1 punktą, apimanti nuo apytikriai 0,05 iki apytikriai 30 svorio procentų iš esmės hidrofobinės rūgšties; nuo apytikriai 0,2 iki apytikriai 25 svorio procentų terapinio agento; ir nuo apytikriai 50 iki apytikriai 99,75 svorio procentų polimero; kur terapinė nanodalelė apima nuo apytikriai 10 iki apytikriai 30 svorio procentų poli(etileno)glikolio.

5. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur iš esmės hidrofobinė rūgštis ir terapinis agentas terapinėje nanodalelėje suformuoja hidrofobinę jonų porą.

6. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur hidrofobinė rūgštis yra riebalų rūgštis, pageidautina, kur riebalų rūgštis yra omega-9 riebalų rūgštis, parinkta iš grupės, susidedančios iš: oleino rūgšties, eikozeno rūgšties, mido rūgšties, eruko rūgšties, nervono rūgšties ir jų derinių.

7. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur hidrofobinė rūgštis yra tulžies rūgštis, pageidautina, kur tulžies rūgštis yra parinkta iš grupės, susidedančios iš chenodeoksicholio rūgšties, ursodeoksicholio rūgšties, deoksicholio rūgšties, hiocholio rūgšties, beta-muricholio rūgšties, cholio rūgšties, litocholio rūgšties, rūgšties,

konjuguotos su tulžies rūgštimi, ir jų derinių.

8. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur hidrofobinė rūgštis yra parinkta iš grupės, susidedančios iš dioktolsulfoninės rūgšties, 1-hidroksi-2-naftoinės rūgšties, dodecilsieros rūgšties, naftalen-1,5-disulfoninės rūgšties, naftalen-2-sulfoninės rūgšties, pamoinės rūgšties, undekano rūgšties ir jų derinių.

9. Terapinė nanodalelė pagal 8 punktą, kur hidrofobinė rūgštis yra pamoinė rūgštis.

10. Terapinė nanodalelė pagal 1 punktą, apimanti:

iš esmės hidrofobinę rūgštį pamoinę rūgštį;

terapinį agentą 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil] karbamidą arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską; ir

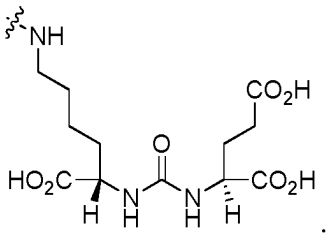
polimerą, parinktą iš dviejų blokų poli(pieno) rūgšties — poli(etileno)glikolio kopolimero arba dviejų blokų poli(pieno rūgšties-koglikolio rūgšties) — poli(etileno)glikolio kopolimero ir jų derinio;

kur pamoinės rūgšties ir terapinio agento molinis santykis yra nuo apytikriai 0,25:1 iki apytikriai 2:1.

11. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, dar apimanti nuo apytikriai 0,2 iki apytikriai 30 svorio procentų poli(pieno)rūgšties — poli(etileno)glikolio arba poli(pieno)rūgšties-kopoli(glikolio)rūgšties — poli(etileno) glikolio kopolimero funkcionalizuoto su tiksliniu ligandu.

12. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-11 punktų, kur iš esmės hidrofobinė rūgštis yra dviejų iš esmės hidrofobinių rūgščių mišinys, pageidautina, kur dvi iš esmės hidrofobinės rūgštys yra oleino rūgštis ir cholio rūgštis.

13. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-12 punktų, kur papildomai yra tikslinis ligandas, ir jis yra PLA-PEG-GL, kur GL struktūra yra tokia:



14. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų, kur nanodalelės sudėtyje yra nuo apytikriai 1 iki apytikriai 20 svorio procentų terapinio agento, pvz., apytikriai 1, apytikriai 2, apytikriai 3, apytikriai 4, apytikriai 5, apytikriai 6, apytikriai 7, apytikriai 8, apytikriai 9, apytikriai 10, apytikriai 11, apytikriai 12, apytikriai 13, apytikriai 14, apytikriai 15, apytikriai 16, apytikriai 17, apytikriai 18, apytikriai 19 arba apytikriai 20 svorio procentų terapinio agento.

15. Farmacinė kompozicija, apimanti terapinę nanodalelę pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną pagalbinę medžiagą.

16. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, skirta panaudoti gydant vėžį, pageidautina, kur vėžys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš lėtinės mielogeninės leukemijos, lėtinės mielomonocitinės leukemijos, hipereozinofilinio sindromo, inkstų ląstelių karcinomos, hepatoceliulinės karcinomos, Filadelfijos chromosomos atžvilgiu teigiamos ūminės limfoblastinės leukemijos, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio, kasos vėžio, krūties vėžio, solidinio naviko, virškinamojo trakto stromos naviko, galvos ir kaklo vėžio ir mantijos ląstelių limfomos.

17. Terapinė nanodalelė pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, skirta panaudoti gydant endometriumo karcinomą, glioblastomą, prostatos vėžį, inkstų vėžį, smulkialąstelinę plaučių karcinomą, meningiomą, galvos ir kaklo vėžį, skydliaukės vėžį, šlapimo pūslės vėžį, storosios žarnos vėžį, krūties vėžį arba melanomą.

18. Terapinės nanodalelės pagal bet kurį vieną iš 1 to 14 punktų gamybos būdas, apimantis šias pakopas:

pirmosios organinės fazės sujungimas su pirmuoju vandeniniu tirpalu tam, kad susidarytų antroji fazė;

antrosios fazės emulgavimas tam, kad susidarytų emulsijos fazė, kur emulsijos fazė apima pirmąjį polimerą, terapinį agentą ir iš esmės hidrofobinę rūgštį;

emulsijos fazės nugesinimas, tokiu būdu susidarant nugesintai fazei; ir

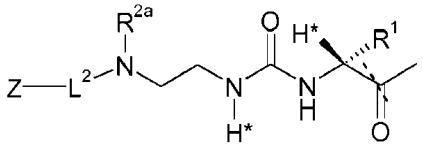
nugesintos fazės filtravimas tam, kad būtų išskirtos terapinės nanodalelės, kur terapinis agentas yra 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]karbamidas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 47/60*** (2017.01)
A61K 47/65 (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01)
(11) **2616102**
(13) T
(96) 11757861.7
(96) 2011-09-16
(97) 2013-07-24
(97) 2019-05-01
(86) PCT/EP2011/066097
(86) 2011-09-16
(87) WO 2012/035139
(87) 2012-03-22
(30) 10177327, 2010-09-17, EP
(72) CLEEMANN, Felix, DE
HERSEL, Ulrich, DE
LESSMANN, Torben, DE
RAU, Harald, DE
(73) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65929 Frankfurt am Main, DE
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) Provaistas, apimantis eksendino-linkerio konjugatą
Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.

(57) 1. Provaistas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, apimantys eksendino-linkerio konjugatą D-L, kur D yra eksendino fragmentas; ir

-L yra atvaizduotas formule (Ia):



(Ia),

kur punktyrinė linija nurodo prisijungimą prie vienos iš eksendino amino grupių, sudarant amidinę jungtį;

R^1 yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkilo;

R^{2a} yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš H ir C_{1-4}-alkilo,

kur

L^2 yra vienguba cheminė jungtis arba speiseris; ir

Z yra hidrogelis;

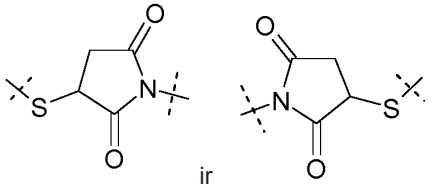
kur hidrogelis yra tridimensinis hidrofilinis arba amfifilinis polimerinis tinklas, galintis absorbuoti didelius vandens kiekius, kuris susideda iš homopolimerų arba kopolimerų, kurie yra netirpūs dėl kovalentinių cheminių arba fizinių (joninių, hidrofobinių sąveikų, persipynimų) skersinių ryšių buvimo;

kur eksendinas yra eksendino agonistas, eksendino analogas, nukirptas eksendinas, nukirpto eksendino agonistas, nukirpto eksendino analogas, prailgintas eksendinas, prailginto eksendino agonistas, prailginto eksendino analogas, GLP-1, GLP-1 analogas, toks kaip GLP-1 arba GLP-1 analogas amidintoje, nukirptoje arba prailgintoje formoje.

2. Provaistas pagal 1 punktą, kur R^1 yra $-CH_3$.

3. Provaistas pagal 1 arba 2 punktą, kur L^2 yra C_{1-20}-alkilo grandinė, kuri yra nebūtinai pertraukta viena arba keliomis grupėmis, nepriklausomai pasirinktomis iš -O- ir C(O)N(R3aa); nebūtinai turinti pakaitais vieną arba kelias grupes, nepriklausomai pasirinktas iš OH ir C(O)N(R3aaR3aaa); ir kur R3aa, R3aaa yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš H ir C_{1-4}-alkilo.

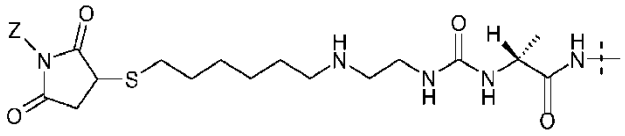
4. Provaistas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur L^2 yra prijungtas prie Z per galinę grupę, pasirinktą iš:



ir

.

5. Provaistas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur L yra atvaizduotas formule (II):

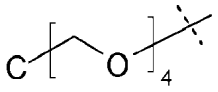


(II),

kur punktyrinė linija nurodo prisijungimą prie eksendino azoto, sudarant amidinę jungtį; ir
Z yra hidrogelis.

6. Provaistas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur hidrogelis yra hidrogelis PEG-pagrindu, apimantis karkaso fragmentus.

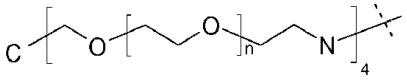
7. Provaistas pagal 6 punktą, kur karkaso fragmentai apima išsišakojimo branduolį tokios formulės:



,

kur punktyrinė linija nurodo prisijungimą prie karkaso fragmento liekanos.

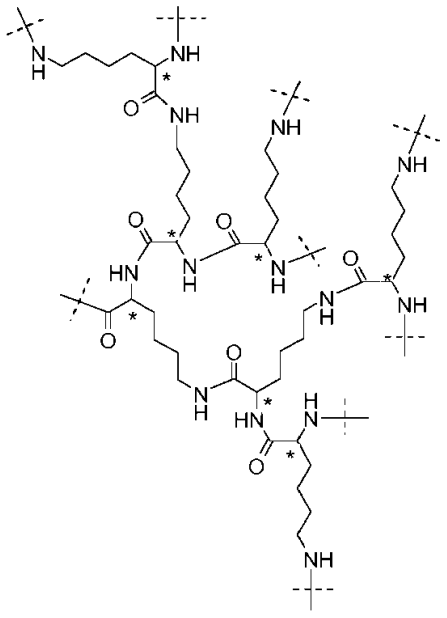
8. Provaistas pagal 6 punktą, kur karkaso fragmentai apima struktūrą tokios formulės:



,

kur n yra sveikas skaičius nuo 5 iki 50 ir punktyrinė linija nurodo prisijungimą prie molekulės liekanos.

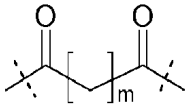
9. Provaistas pagal bet kurį iš 6-8 punktų, kur karkaso fragmentas apima hiperišsišakojusį fragmentą Hyp tokios formulės:



,

kur punktyrinės linijos nurodo prisijungimą prie molekulės liekanos; ir anglies atomai, pažymėti žvaigždutėmis, nurodo S-konfigūraciją.

10. Provaistas pagal bet kurį iš 6-9 punktų, kur karkaso fragmentai apima bent vieną speiserį tokios formulės:

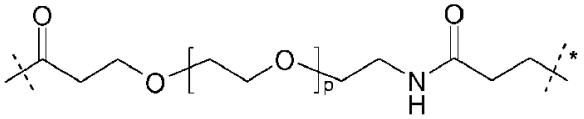


,

kur viena iš punktyrinių linijų nurodo prijungimą prie hiperišsišakojusio fragmento Hyp ir antra punktyrinė linija nurodo prisijungimą prie molekulės liekanos; ir

kur m yra sveikas skaičius nuo 2 iki 4.

11. Provaistas pagal bet kurį iš 6-10 punktų, kur karkaso fragmentai apima bent vieną speiserį tokios formulės:

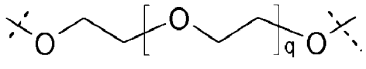


,

kur punktyrinė linija su žvaigždute nurodo jungtį tarp hidrogelio ir tiosukcinimidinės grupės N pagal 5 punktą;

kur kita punktyrinė linija nurodo prisijungimą prie Hyp; ir kur p yra sveikas skaičius nuo 0 iki 10.

12. Provaistas pagal bet kurį iš 6-11 punktų, kur karkaso fragmentai yra sujungti kartu per tinklinės struktūros fragmentus, apimančius tokią struktūrą:



,

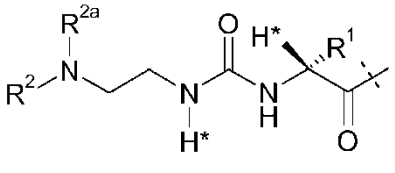
kur q yra sveikas skaičius nuo 3 iki 100.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti provaistą pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba jo farmacinę druską kartu su bent vienu farmaciniu požiūriu priimtinu ekscipientu.

14. Provaistas pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, skirti naudoti kaip vaistas.

15. Provaistas pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, skirti naudoti ligų arba sutrikimų, kurie gali būti gydomi eksendinu, gydymo arba profilakktikos būde.

16. Eksendino-linkerio reagentas D-L*, kur D yra eksendino fragmentas; ir -L* yra biologiškai neaktyvaus linkerio reagentas, atvaizduotas formule (IV):



(IV),

kur punktyrinė linija nurodo prisijungimą prie vienos iš eksendino amino grupių, sudarant amidinę jungtį;

R^1 yra pasirinktas iš C_{1-4}-alkilo;

R^2, R^{2a} yra nepriklausomai pasirinktas iš grupės, susidedančios iš H ir C_{1-4}-alkilo;

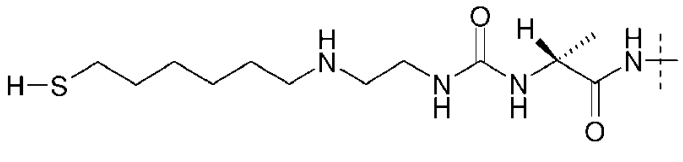
kur L* turi pakaitu vieną L^{2*} ir kur L^{2*} daugiau neturi pakaitų, su išlyga, kad vandenilio atomai, pažymėti žvaigždutėmis formulėje (IV), nėra pakeisti ir kur

L^{2*} yra speiseris, prijungtas prie L*, ir turintis cheminę funkcinę grupę, gebančią konjuguotis prie hidrogelio;

kur eksendinas yra eksendino agonistas, eksendino analogas, nukirptas eksendinas, nukirpto eksendino agonistas, nukirpto eksendino analogas, prailgintas eksendinas, prailginto eksendino agonistas, prailginto eksendino analogas, GLP-1, GLP-1 analogas, toks kaip GLP-1 arba GLP-1 analogas amidintoje, nukirptoje arba prailgintoje formoje; ir

kur cheminė funkcinė grupė yra pasirinkta iš karboksirūgšties ir aktyvintų darinių, amino, maleimido, tiolio ir darinių, sulfonrūgšties ir darinių, karbonato ir darinių, karbamato ir darinių, hidroksilo, aldehido, ketono, hidrazino, izocianato, izotiocianato, fosforo rūgšties ir darinių, fosfonrūgšties ir darinių, halogenacetilo, alkilhalogenidų, akriloilo ir kitų alfa-beta neprisotintų Michaelo akceptorių, arilinimo agentų, tokių kaip arilfluoridų, hidroksilamino, disulfidų, tokių kaip piridildisulfidas, vinilsulfonio, vinilketono, diazoalkanų, diazoacetilo junginių, oksirano ir aziridino.

17. Eksendino-linkerio konjugato tarpinis junginys D-L', kur L' yra formulės (III):



(III),

kur punktyrinė linija nurodo prisijungimą prie vienos iš eksendino amino grupių, sudarant amidinę jungtį;

D yra eksendinas ir kur eksendinas yra eksendino agonistas, eksendino analogas, nukirptas eksendinas, nukirpto eksendino agonistas, nukirpto eksendino analogas, prailgintas eksendinas, prailginto eksendino agonistas, prailginto eksendino analogas, GLP-1, GLP-1 analogas, toks kaip GLP-1 arba GLP-1 analogas amidintoje, nukirptoje arba prailgintoje formoje.

18. Provaisto pagal bet kurį iš 1-12 punktų gamybos būdas, apimantis stadijas, kuriose:

(a) temperatūrose nuo kambario temperatūros iki 4°C buferio vandeniniame tirpale, kurio pH nuo 5,5 iki 8, vandeninę suspensiją, apimančią maleimidu funkcionalizuotas hidrogelio mikrodaleles, laiko kontakte su tirpalu, apimančiu eksendino-linkerio reagentą pagal 16 punktą, kur cheminė funkcinė grupė L^{2*} apima tiolio grupę, gaunant eksendino-linkerio-hidrogelio konjugatą;

(b) nebūtinai, (a) stadijos eksendino-linkerio-hidrogelio konjugatą apdoroja tiolį turinčiu junginiu, kuro masė nuo 34 Da iki 500 Da, temperatūrose nuo kambario temperatūros iki 4°C buferio vandeniniame tirpale, kurio pH nuo 5,5 iki 8.

19. Provaisto pagal bet kurį iš 1-12 punktų gamybos būdas, apimantis stadijas, kuriose:

(a) temperatūrose nuo kambario temperatūros iki 4°C buferio vandeniniame tirpale, kurio pH nuo 5,5 iki 8, vandeninę suspensiją, apimančią tioliu funkcionalizuotas hidrogelio mikrodaleles, laiko kontakte su tirpalu, apimančiu eksendino-linkerio reagentą pagal 16 punktą, kur cheminė funkcinė grupė L^{2*} apima maleimido grupę, gaunant eksendino-linkerio-hidrogelio konjugatą;

(b) nebūtinai, (a) stadijos eksendino-linkerio-hidrogelio konjugatą apdoroja maleimidą turinčiu junginiu, kurio masė nuo 34 Da iki 500 Da, temperatūrose nuo kambario temperatūros iki 4°C buferio vandeniniame tirpale, kurio pH nuo 5,5 iki 8.

20. Būdas, skirtas adata injekuojamo provaisto gamybai, apimantis tokias stadijas:

(a) paruošia provaistą pagal bet kurį iš 1-12 punktų mikrodalelių formoje;

(b) mikrodaleles sijoja;

(c) atrenka frakciją su provaistu granulių diametru nuo 25 iki 80 μm;

(d) (c) stadijos granulių frakciją suspenduoja buferio vandeniniame tirpale, tinkamame injekcijai.

---

(51) Int.Cl. ***A61K 49/04*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3010552**
(13) T
(96) 14731952.9
(96) 2014-06-19
(97) 2016-04-27
(97) 2019-04-17
(86) PCT/EP2014/062976
(86) 2014-06-19
(87) WO 2014/202738
(87) 2014-12-24
(30) 13305830, 2013-06-20, EP
201361837406 P, 2013-06-20, US
(72) POUL, Laurence, FR
LEVY, Laurent, FR
BERJAUD, Céline, FR
GERMAIN, Matthieu, FR
POTTIER, Agnes, FR
(73) Nanobiotix, 75012 Paris, FR
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai", LT-03163 Vilnius, LT

(54) Kompozicijos, skirtos naudoti onkologijoje

Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.

(57) 1. Biologiškai suderinamas gelis, apimantis nanodaleles ir (arba) nanodalelių agregatus, skirtas gydyti vėžį subjekte, kur i) kiekvienos nanodalelės ir nanodalelių agregato tankis lygus mažiausiai 7 g/cm³, nanodalelė arba nanodalelių agregatas, sudarytas iš neorganinės medžiagos, apimančios vieną metalo elementą arba metalo elementų mišinį, kiekvieno metalo elemento atominis numeris Z yra lygus mažiausiai 40, kiekviena iš minėtų nanodalelių ir minėtų nanodalelių agregatų yra padengta biologiškai suderinama danga; ii) nanodalelių ir (arba) nanodalelių agregatų koncentracija yra lygi mažiausiai 1% (m/m); ir iii) matomas klampumas gelio, apimančio nanodaleles ir (arba) nanodalelių agregatus, esant $2s^{-1}$ greičiui, yra tarp apytikriai 0,1 Pa·s ir maždaug 1000 Pa·s, kai matuojama tarp 20°C ir 37°C, ir kur vėžio gydymas apima etapą, kurio metu subjekto tikslinis biologinis audinys paveikiamas geliu, kur minėtas gelis nužymi tikslinį biologinį audinį, ir nužymėžto geliu tikslinio biologinio audinio švitinimo etapą.

2. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur nanodalelių ir (arba) nanodalelių agregatų koncentracija yra tarp apytikriai 1,5% ir 10% (m/m).

3. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal 1 arba 2 punktą, kur neorganinė medžiaga yra metalas, oksidas, sulfidas arba bet koks jų mišinys.

4. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kur nanodalelė arba nanodalelių agregatas dar apima mažiausiai vieną nukreipimo agentą.

5. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-4 punktų, kur gelis yra hidrogelis.

6. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kur, tuo atveju, kai gelis uždedamas ant tikslinio biologinio audinio, biologiškai suderinamo gelio nanodalelės ir (arba) nanodalelių agregatai, leidžia bent apytikriai 10% padidinti spinduliuotės dozę minėtam tiksliniam biologiniam audiniui, kai jis yra veikiamas jonizuojančia spinduliuote, lyginant su to paties biologinio audinio gauta doze, kai nėra minėto gelio.

7. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal 6 punktą, kur taikoma jonizuojančiosios spinduliuotės dozė yra nuo 2 KeV iki 25 MeV.

8. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal 7 punktą, kur jonizuojančioji spinduliuotė yra parinkta iš rentgeno spindulių, gama spindulių ir elektronų pluošto.

9. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 6-8 punktų, kur gelis leidžia nužymėti ir vaizdinti mažiausiai 40% tikslinio biologinio audinio.

10. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kur biologinis audinys yra naviko pagrindas.

11. Biologiškai suderinamas gelis, skirtas panaudoti pagal 10 punktą, kur naviko pagrindas yra audinys, dengiantis ertmę, gautą po naviko pašalinimo.

12. Rinkinys, apimantis biologiškai suderinamą gelį, apimantį nanodaleles ir (arba) nanodalelių agregatus kaip aprašyta bet kuriame viename iš 1-11 punktų, kur biologiškai suderinamas gelis ir nanodalelės ir (arba) nanodalelių agregatai yra skirtinguose talpose.

---

(51) Int.Cl. ***A61L 27/24*** (2006.01)
A61L 27/48 (2006.01)
A61L 27/26 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)

(11) **2827914**

(13) T

(96) 13714879.7

(96) 2013-03-22

(97) 2015-01-28

(97) 2019-05-08
(86) PCT/EP2013/056045
(86) 2013-03-22
(87) WO 2013/139955
(87) 2013-09-26
(30) 201261613998 P, 2012-03-22, US
(72) MATHIES, Burkhard, CH
(73) TRB Chemedica International S.A., 1211 Geneve 12, CH
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Raiščio arba sausgyslės taisymo būdas
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 12.

(57) 1. Kompozicija apimanti kolageną ir hialurono rūgštį panaudojimui raiščio arba sausgyslės taisymo subjekte būdui, būdas apimantis:

- uždėjimą anksčiau minėtos kompozicijos, esančios lankstaus ir biosuderinamo lopo pavidale, apimančio:
- atraminį sluoksnį, apimantį kolageną, kur atraminis sluoksnis yra ląstelėms poringas, ir
- rišantį sluoksnį, apimantį kolageną ir hialurono rūgštį, ant anksčiau minėto raiščio arba sausgyslės,

kur

a) atraminis sluoksnis apimantis sausą kiaulės atskirtos odos sluoksnį; ir/arba

b) rišantis sluoksnis papildomai apimantis vieną arba daugiau junginių, atrinktų iš analgetikų, priešuždegiminių agentų, antibiotikų, ir agentų, skatinančių raiščio ir/arba sausgyslės regeneraciją, kur agentai, skatinantys raiščio ir/arba sausgyslės regeneraciją, yra atrinkti iš grupės, susidedančios iš: augimo faktorių, Diacereino, Reino, trombocitais praturtintos plazmos (PRP), polilaktinės rūgšties ir chitozano, chitozano hidrochlorido, karboksimetil chitozano, chitozano laktato, chitozano acetato, chitozano glutamato, chitozano sukcinato, N-(2-hidroksi)propil-3-trimetil amonio chitozano chlorido, N-trimetilen chitozano chlorido, ir farmaciškai priimtinų druskų iš jų; ir/arba

c) kompozicija papildomai apimanti trečią sluoksnį, kuris yra išdėstytas ant rišančio sluoksnio taip, kad rišantis sluoksnis yra įterptas tarp atraminio sluoksnio ir trečio sluoksnio.

2. Kompozicija panaudojimui pagal 1 punktą, kur atraminis sluoksnis yra kolageno plėvelės sluoksnis.

3. Kompozicija panaudojimui pagal 1 arba 2 punktą, kur atraminis sluoksnis apima kiaulės, jaučio, arba arklio perikardo membraną arba kiaulės atskirtą odą.

4. Kompozicija panaudojimui pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur rišantis sluoksnis yra poringas kolageno sluoksnis.

5. Kompozicija panaudojimui pagal 4 punktą, kur rišantis sluoksnis apima kolageno skaidulų rišiklį.

6. Kompozicija panaudojimui pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur rišančio sluoksnio kolagenas apima kolageną iš kiaulės, arklio, jaučio arba augalinės kilmės.

7. Kompozicija panaudojimui pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur rišančio sluoksnio hialurono rūgštis apima natūralią, nežmogaus hialurono rūgštį.

8. Kompozicija panaudojimui pagal 7 punktą, kur rišančio sluoksnio natūrali hialurono rūgštis apima natūralią, nežmogaus hialurono rūgštį iš bakterijų fermentacijos šaltinio.

9. Kompozicija panaudojimui pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur rišiklis apima hialurono rūgštį skaidulų, miltelių, gelio arba kremo suspensijos pavidalo.

10. Kompozicija panaudojimui pagal bet kurį iš 1-9 punktų, kur rišantis sluoksnis yra poringas kolageno kompozito padėklas, įterptas su kolageno skaidulomis, ir natūrali hialurono rūgštis išsklaidyta į laisvas kolageno skaidulų erdves.

---

(51) Int.Cl. ***A61M 5/32*** (2006.01)
A61M 5/20 (2006.01)
A61M 5/315 (2006.01)
A61M 5/31 (2006.01)

(11) **3226944**
(13) T
(96) 15813198.7
(96) 2015-12-01
(97) 2017-10-11
(97) 2019-06-12
(86) PCT/US2015/063176
(86) 2015-12-01
(87) WO 2016/089864
(87) 2016-06-09
(30) 201462086937 P, 2014-12-03, US
(72) ATTERBURY, William G., US
HASSENPFLUG, Eric Gustin, US
LAFEVER, Mark, US
MADLAND, Steven Michael, US
MCKENZIE, Christopher Paul, US
(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Adatos apsauginio elemento nuimtuvo dangtelio blokas
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 19.

(57) 1. Nuimtuvo blokas (20), montuojamas ant švirkšto (232) adatą (230) dengiančio apsauginio elemento (210), apsauginis elementas, išsikišantis ašine kryptimi per švirkštą laikančio įtaiso korpuso ertmę, nuimtuvo bloką sudaro:
suėmimo komponentas (25), kurį sudaro vamzdinis korpusas (32) su vidine ertme (34), kad į ją ašine kryptimi galėtų įsistatyti apsauginis elementas, kai suėmimo komponentas yra sumontuojamas ant apsauginio elemento, kad suformuotų subbloką, minėtas vamzdinis korpusas susideda iš priešingose pusėse esančių kampuotų galų (38, 39), suformuojančių plyšį (37), nusitęsiantį tarp minėto vamzdinio korpuso pirmojo ašinio galo (42) ir antrojo ašinio galo (43), kad minėtas vamzdinis korpusas galėtų, jėgos veikiamas, pasistumti iš pirmosios neutralios padėties į radialiai išplėstą antrąją padėtį, padidinant plyšio kampinį tarpą, minėta vidinė ertmė būna mažesnės apimties pirmoje padėtyje ir didesnės apimties antrojoje padėtyje, minėtame vamzdiniame korpuse yra radialinė vidinė pusė (100) su mažiausiai viena radialine vidine iškyša (102-106) apsauginiam elementui į minėtą subbloką tiesiogiai įmontuoti; ir
naudotojo suimamas dangtelis (30) su korpusu (125), kurio paviršiuje (142) yra tuštuma (140), į kurią įsistato suėmimo komponentas, dangtelį uždedant ant subbloko, kuriame dangtelis yra sukonfigūruotas įstatytam suėmimo komponentui laikyti, o korpuso paviršius yra sukonfigūruotas įstatyto suėmimo komponento radialinei skėtrai riboti, kad mažiausiai viena radialinė vidinė iškyša laikytųsi tiesiogiai susikabinusi su apsauginiu elementu tokiu būdu, kad nuo korpuso nuėmus dangtelį, jis nuimtų ir adatą dengiantį apsauginį elementą.

2. Nuimtuvo blokas pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėtas suėmimo komponentas (25) yra vientisinės konstrukcijos.

3. Nuimtuvo blokas pagal 2 apibrėžties punktą, kuriame minėtas suėmimo komponentas (25) yra pagamintas iš tarpusavyje sujungtų lanko formos dalių (44-46).

4. Nuimtuvo blokas pagal 3 apibrėžties punktą, kuriame minėtos lanko formos dalys (44-46) susideda iš trijų atkarpų.

5. Nuimtuvo blokas pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėto suėmimo komponento korpuso (32) antrasis ašinis galas (43) yra atviras.

6. Nuimtuvo blokas pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėto suėmimo komponento korpuso (32) skerspjūvis statmenai ašiniai krypčiai yra C pavidalo.

7. Nuimtuvo blokas pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėta mažiausiai viena radialinė vidinė iškyša yra sudaryta iš ašine kryptimi tarpais išdėstytų dantų (102-106) grupės.

8. Nuimtuvo blokas pagal 7 apibrėžties punktą, kuriame minėtų dantų pirmasis dantis (106), esantis arčiausiai minėto antrojo ašinio galo (43), nusitęsia radialia kryptimi į vidų toliau nei antrasis dantis (103-105), esantis arčiau minėto pirmojo ašinio galo (42).

9. Nuimtuvo blokas pagal 8 apibrėžties punktą, kuriame minėtų dantų trečiasis dantis (102), esantis arčiausiai minėto pirmojo ašinio galo (42), nusitęsia radialia kryptimi į vidų toliau nei minėtas pirmasis dantis (106).

10. Nuimtuvo blokas pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame minėtas plyšys (37) driekiasi ašine kryptimi.

11. Nuimtuvo bloko (20) montavimo ant švirkšto (232) adatą (230) dengiančio apsauginio elemento (210) būdas, apsauginis elementas, išsikišantis ašine kryptimi per švirkštą laikančio įtaiso korpuso ertmę, šį būdą sudaro:

suėmimo komponento (25), susidedančio iš vamzdinio korpuso (32) su vidine ertme (34), pateikimas, minėtas vamzdinis korpusas susideda iš priešingose pusėse esančių, plyšį (37) suformuojančių, kampinių galų (38, 39), minėtame vamzdiniame korpuse yra radialinė vidinė pusė (100) su mažiausiai viena radialine vidine iškyša (102-106) apsauginiam elementui sukabinti minėtą vamzdinį korpusą uždėjus ant apsauginio elemento;

subbloko suformavimas, uždedant minėtą vamzdinį korpusą ant apsauginio elemento, kai minėtas vamzdinis korpusas yra radialiai išplėstoje padėtyje, kurioje plyšys yra didesnis nei minėtam vamzdiniam korpusui būnant neutralioje padėtyje, kai apsauginis elementas išsiplečia minėtoje vidinėje ertmėje;

minėto vamzdinio korpuso tampriojo slankumo sukeliama galimybė minėtam vamzdiniam korpusui automatiškai grįžti į neutralią padėtį ant apsauginio elemento minėtame subbloke; ir

suimamo dangtelio (30) ant minėto subbloko suėmimo komponento uždėjimas, kad minėtas vamzdinis korpusas įsistatytų į minėto suimamo dangtelio tuštumą (140) taip, kad minėtas suimamas dangtelis prilaikytų suėmimo komponentą, kuriuo minėta mažiausiai viena radialinė iškyša galėtų susijungti su apsauginiu elementu tam, kad jį būtų galima pašalinti nuo korpuso nuimant dangtį.

12. Būdas pagal 11 apibrėžties punktą, kuriame minėto vamzdinio korpuso (32) uždėjimo ant apsauginio elemento (210) etapą sudaro minėto vamzdinio korpuso pastūmimas iš pirmosios padėties į antrąją padėtį įtvaru (260), kuris ašine kryptimi nusitęsia per vidinę ertmę (34) ir kurio galinė dalis (264) pati pirma įsistato ant apsauginės dalies, šio įtvaro skersmuo minėtoje antrojoje padėtyje yra didesnis nei minėtoje pirmojoje padėtyje.

13. Būdas pagal 12 apibrėžties punktą, kuriame minėtas vamzdinis korpusas (32) yra antroje padėtyje, o pirmasis vamzdinio korpuso ašinis galas atsiremia į korpusą.

14. Būdas pagal 11 apibrėžties punktą, kuriame etapą, kai vamzdinio korpuso (32) tamprusis slankumas automatiškai vamzdinį korpusą grąžina į neutralią padėtį ant apsauginio elemento (210), sudaro įtvaro (260) išstūmimas iš vidinės ertmės.

---

(51) Int.Cl. ***A61M 25/00*** (2006.01)
A61M 1/00 (2006.01)
A61F 5/44 (2006.01)

(11) **2203208**

(13) T

(96) 08835907.0

(96) 2008-09-26

(97) 2010-07-07

(97) 2019-06-26

(86) PCT/US2008/077796

(86) 2008-09-26

(87) WO 2009/045874

(87) 2009-04-09

(30) 976214 P, 2007-09-28, US

(72) SHELLEY, Phil, US
KAVANAGH, Seamus, T., US
GIORI, Claudio, US
PRAKASH, Deepak, US
SADIK, Adel, US
HANTKE, Rick, US
HANSFORD, Kimberly, R., US

(73) Hollister Incorporated, Libertyville IL 60048, US

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

(54) Daugiasluoksnis nepralaidus kvapui vamzdelis ir nepralaidaus kvapui vamzdelio bei nepralaidaus kvapui surinkimo maišelio derinys

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 10.

(57) 1. Išmatų nuvedimo sistema su kateterio vamzdeliu (10,40) ir surinkimo maišeliu (44), šią sistemą sudaro:

surinkimo maišelis su nepralaidžiomis kvapui sienelėmis; ir

kateterio vamzdelis, sujungtas su surinkimo maišeliu, kateterio vamzdelis susideda iš mažiausiai dviejų medžiagos sluoksnių (12, 16, 18, 20, 22, 42), kuriame kateterio vamzdelio (10,40) mažiausiai vienas sluoksnis (12) iš mažiausiai dviejų sluoksnių (12, 16, 18, 20, 22, 42) sudaro išorinį kateterio vamzdelio sluoksnio paviršių (14), o jo sudėtyje yra nepralaidi kvapui medžiaga.

2. Išmatų nuvedimo sistema pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje pirmasis sluoksnis (12) yra santykinai plonesnis už antrąjį iš mažiausiai dviejų sluoksnių (16, 18, 20, 22, 42), pirmojo sluoksnio trinties koeficientas yra mažesnis nei maždaug 0.5.

3. Išmatų nuvedimo sistema pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje pirmojo sluoksnio (12) storio ribos yra nuo maždaug 0.0508 mm (2 mil) iki maždaug 0.0762 mm (3 mil).

4. Išmatų nuvedimo sistema pagal 3 apibrėžties punktą, kurioje greta pirmojo sluoksnio (12) esantis antrasis sluoksnis (16) yra storesnis už pirmąjį sluoksnį, o jo tamprumo modulis yra mažesnis nei 6,894,757 hPa (100,000 psi), matuojant pagal ASTM D882.

5. Išmatų nuvedimo sistema pagal 4 apibrėžties punktą, kuri taip pat susideda iš trečiojo sluoksnio (18), sudarančio kateterio vamzdelio (10,40) vidinį paviršių (20), o trečiojo sluoksnio (18) trinties koeficientas yra mažesnis nei maždaug 0.5.

6. Išmatų nuvedimo sistema pagal 4 apibrėžties punktą, kuri taip pat susideda iš trečiojo sluoksnio (18), galinčio pritvirtinti hidrofilinės dangos sluoksnį, o hidrofilinės dangos sluoksnis sudaro kateterio vamzdelio (10,40) vidinį paviršių (20).

7. Išmatų nuvedimo sistema pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje bendras kateterio vamzdelio (10,40) sienelių storis yra maždaug 0.254 mm (10 mil) - 1.016 mm (40 mil) ribose.

8. Išmatų nuvedimo sistema pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje bendras kateterio vamzdelio (10,40) sienelių storis yra maždaug 0.635 mm (25 mil) - 0.889 mm (35 mil) ribose.

9. Išmatų nuvedimo sistema pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje mažiausiai viename kateterio vamzdelio sluoksnyje (12, 16, 18, 20, 22, 42) yra tampraus tinklelio medžiagos sluoksnis (42).

10. Išmatų nuvedimo sistema pagal 1 apibrėžties punktą, kuri taip pat susideda iš mažiausiai vieno, tarp mažiausiai dviejų kateterio vamzdelio (10,40) sluoksnių (12, 16, 18, 20, 22, 42) esančio, rišamojo sluoksnio (22).

11. Išmatų nuvedimo sistema pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje pirmojo sluoksnio (12) su nepralaidžia kvapui medžiaga storis sudaro mažiau nei 30% bendro kateterio vamzdelio (10,40) sienelių storio.

12. Išmatų nuvedimo sistema pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje

pirmojo sluoksnio (12) sudėtyje yra nepralaidumo kvapui savybes turintis poliamidas.

13. Išmatų nuvedimo sistema pagal 12 apibrėžties punktą, kurioje antrojo sluoksnio (16, 18, 20, 22, 42) iš mažiausiai dviejų sluoksnių sudėtyje yra hidrofilinė medžiaga, kuri, veikiant ją skysčiu, tampa slidi.

14. Išmatų nuvedimo sistema pagal 12 apibrėžties punktą, kurioje pirmojo sluoksnio (12) sudėtyje yra modulį mažinantis modifikatorius.

(51) Int.Cl. ***A61M 25/00*** (2006.01)
A61L 29/04 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/14 (2006.01)
(11) **3079751**
(13) T
(96) 14824256.3
(96) 2014-12-10
(97) 2016-10-19
(97) 2019-04-17
(86) PCT/US2014/069534
(86) 2014-12-10
(87) WO 2015/089181
(87) 2015-06-18
(30) 201361915396 P, 2013-12-12, US
201361915370 P, 2013-12-12, US
201462011410 P, 2014-06-12, US
(72) CLARKE, John, T., IE
MONTES DE OCA BALDERAS, Horacio, IE
ROSTAMI, Shamsedin, GB
(73) Hollister Incorporated, Libertyville, IL 60048, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Vandenyje dezintegruojantis nuplaunamas kateteris su hidrofiline danga
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 1.
(57) 1. Nuplaunamas šlapimo kateteris, apimantis:
dviejų sluoksnių vamzdelį, kuris turi vandeniu suskaidomą vidinį sluoksnį ir biologiškai skaidomą išorinį sluoksnį, kuriame išorinis sluoksnis ištirpsta lėčiau nei vidinis sluoksnis; ir hidrofilinę dangą ant išorinio sluoksnio.

2. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal 1 punktą, kuriame išorinis sluoksnis yra pagamintas iš polilaktido rūgšties.

3. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuriame vidinis sluoksnis yra pagamintas iš polivinilo alkoholio.

4. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį vieną iš 1 - 3 punktų, kuriame išorinis sluoksnis yra pagamintas iš medžiagos, kuri suyra hidrolizės būdu.

5. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį vieną iš 1 ir 3 punktų, kur išorinis sluoksnis yra pagamintas iš medžiagos, kuri suyra ištirpdama.

6. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur išorinis sluoksnis gerai susiriša su vidiniu sluoksniu.

7. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur išorinis sluoksnis veikia kaip stabilus gruntinis sluoksnis hidrofilinei dangai.

8. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur išorinis sluoksnis veikia kaip laikinas vandens barjeras, kuris leidžia hidrofilinei dangai hidratuoti, bet neleidžia vandens molekulėms kenkti vidiniam sluoksniui.

9. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, papildomai apimantis bent vieną griovelį, suformuotą ant išorinio sluoksnio paviršiaus.

10. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur dvigubo sluoksnio vamzdelis apima bendrą ekstrudavimo vamzdelį.

11. Nuplaunamas šlapimo kateteris pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuriame išorinis sluoksnis apima polilaktinės rūgšties ir polivinilo alkoholio mišinį.

---

(51) Int.Cl. ***A61M 25/01*** (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)
(11) **3024526**
(13) T
(96) 14748078.4
(96) 2014-07-22
(97) 2016-06-01
(97) 2019-05-15
(86) PCT/US2014/047565
(86) 2014-07-22
(87) WO 2015/013251
(87) 2015-01-29
(30) 201361857282 P, 2013-07-23, US
(72) FOLEY, Adam J., IE
MURRAY, Michael, IE
MARRON, Iarla, IE
O`DOWD, Patrick E., IE
(73) Hollister Incorporated, Libertyville IL 60048, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Šlapimo kateterio diegimo kasetės
Apibrėžties punktai: 7, brėžiniai: 3.
(57) 1. Šlapimo kateterio diegimo sistema (12), apimanti:
kateterio bloką (10), sudarantį vidinį skyrių (14) ir apimantį deformuojamą arba praduriamą dangą (36), susijusią su vidiniu skyriumi (14);
besisukantį veleną (26), bent iš dalies esantį kateterio bloko (10) vidiniame skyriuje (14);
šlapimo kateterį (C), bent iš dalies esantį kateterio bloko (10) vidiniame skyriuje (14) ir sujungtą su velenu (26); ir
įvedimo priemonę (50), apimančią bent vieną velenų užkabinantį elementą (56), sukonfigūruotą sąveikauti su kateterio bloku (10), kad deformuotų arba pradurtų dangą (36) ir užkabintų velenų (26) tam, kad šlapimo kateteris (C) būtų dislokuotas iš kateterio bloko (10).

2. Šlapimo kateterio diegimo sistema (12) pagal 1 punktą, kur velenas (26) turi kamerą (30), turinčią ryšį per skystį su šlapimo kateteriu (C), kad būtų priimtas skystis, tekantis šlapimo kateteriu (C).

3. Šlapimo kateterio diegimo sistema (12) pagal 2 punktą, papildomai apimanti drenažo kanalą (42), susietą su veleno (26) kamera (30) tam, kad kameroje (30) būtų išleidžiamas skystis iš kateterio bloko (10).

4. Šlapimo kateterio diegimo sistema (12) pagal 3 punktą, kur drenažo kanalas (42) yra išdėstytas taip, kad galėtų judėti tarp įtrauktos padėties ir ištęstos padėties, didesnė dalis drenažo kanalo (42) yra veleno (26) kameroje (30), kai drenažo kanalas (42) yra įtrauktoje padėtyje, nei tada, kai drenažo kanalas (42) yra ištęstoje padėtyje.

5. Šlapimo kateterio diegimo sistema (12) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur velene (26) yra ertmė (38), sukonfiguruota taip, kad galėtų priimti bent dalį bent vieno veleno užkabinimo elemento (56).

6. Šlapimo kateterio diegimo sistema (12) pagal 5 punktą, kur ertmės (38) forma yra komplementari bent iš dalies formai bent vieno veleno užkabinimo elemento (56), kuris atsiduria ertmėje (38).

7. Šlapimo kateterio diegimo sistema (12) pagal bet kurį ankstesnį punktą, kur įvedimo priemonės (50) sudėtyje yra besisukantis elementas (54) ir traukos strypelis (58), sukonfiguruotas taip, kad veleno užkabinimo elementas (56) galėtų suktis atskirai.

---

(51) Int.Cl. ***A61N 1/32*** (2006.01)
A61N 2/02 (2006.01)
A61C 8/02 (2006.01)
(11) **2493549**
(13) T
(96) 10826227.0
(96) 2010-10-28
(97) 2012-09-05
(97) 2019-04-03
(86) PCT/IL2010/000897
(86) 2010-10-28
(87) WO 2011/051947
(87) 2011-05-05
(30) 255904 P, 2009-10-29, US
(72) NEUMAN, Moshe, IL
(73) Magdent Ltd., 5120109 Bnei-Brak, IL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Implantinis įtaisas osteogenezės ir oseointegravimo stimuliavimui
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 15.

(57) 1. Implantinis įtaisas, pritaikytas osteogenezei ir oseointegracijai kaulo srityje stimuliuoti, apimantis:
tuščiaviduri žiedinį korpusą, turintį implantuotą šaknį (5), bent iš dalies implantuotą į kaulų sritį, ritę (45);
impulsinės srovės moduliatorių (35), minėtas srovės moduliatorius (35) ir minėta ritė (45) yra įmontuoti į minėtą tuščiaviduri žiedinį korpusą,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent dalis minėtos ritės tęsiasi apikaliniu būdu į minėtos implantuotos šaknies (5) dalį; ir bent dvi priešais esančios minėtos ritės (45) dalys (Q, L) yra sujungtos su minėtu srovės moduliatoriumi (35) taip, kad srovė, kurią generuoja minėtas srovės moduliatorius (35), būtų vedama išilgai minėtos ritės (45) tarp vienos iš minėtų dalių (L) ir minėtos priešais esančios dalies (Q) tam, kad būtų įvestas iš anksto nustatytas srauto tankio elektromagnetinis laukas, kuris skverbiasi, ir sklinda radialiai iš išorės iš minėtos šaknies (5) pakankamai dideliam sklidimo atstumui tam, kad stimuliuotų minėtos šaknies osteogenezę ir oseointegraciją į minėtą kaulo sritį.

2. Implantinis įtaisas pagal 1 punktą, kuriame žiedinis tuščiaviduris korpusas turi sandarinimo dangtelį (20, 90), prijungiamą prie minėtos implantuotos šaknies (5).

3. Implantinis įtaisas pagal 2 punktą, kuris yra dantų implantavimo įtaisas, kuriame žiedinis tuščiaviduris korpusas yra gydomoji atrama, sujungta su minėta implantuota šaknimi (5).

4. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, kuriame pirmasis korpuso konstrukcinis elementas yra koroninis dangtelis ir antras korpuso konstrukcinis elementas yra tuščiaviduris sraigtas, minėto tuščiavidurio sraigto koroninis galas yra sriegiu sujungtas su minėtu dangteliu ir minėto tuščiavidurio sraigto apikalinis galas yra sriegiu sujungtas su minėta implantuota šaknimi.

5. Implantinis įtaisas pagal 4 punktą, papildomai turi ferito šerdį, įterpiamą į antrąjį korpuso konstrukcinį elementą.

6. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, kuriame srovės moduliatorius apima osciliatorių, laikmačio schemą, vidinį maitinimo šaltinį ir jungiklį, skirtą nutraukti elektros jungtį tarp minėto maitinimo šaltinio ir minėtos laikmačio schemos.

7. Implantinis įtaisas pagal 6 punktą, kuriame srovės moduliatorius dar turi keitiklį, skirtą generuojamo elektromagnetinio lauko radialinės krypties keitimui.

8. Implantinis įtaisas pagal 6 arba 7 punktą, kuriame laikmačio schema yra pritaikyta tam, kad moduliuotų impulsinės bangos formą nuolatiniu tebevykstančiu būdu pagal norimą darbo ciklą.

9. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, kuriame generuojamas elektromagnetinis laukas turi srauto tankį, svyruojantį nuo 0,2 iki 0,5 mT.

10. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1-9 punktų, kuriame impulsinės srovės dažnis svyruoja nuo 1 Hz iki 1000 Hz.

11. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1-10 punktų, kuriame impulsinė srovė turi impulso trukmę, svyruojančią nuo 5 iki 200 mikrosekundžių.

12. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 6-11 punktų, kuriame maitinimo šaltinis yra baterija, kuri turi pakankamą talpą tam, kad maitintų srovės moduliatorių per visą numatomą 4 - 12 savaičių gydymo laikotarpį.

13. Implantinis įtaisas pagal 6 punktą, kuriame maitinimo šaltinis yra parinktas iš grupės, susidedančios iš pjezoelektrinis įtaiso, skirto pjezoelektrai generuoti, reaguojant į taikytas kramtymo jėgas, kondensatorių, dinamą, ir elektrokinetinę pavarą.

14. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų, kuriame laidas, besidriekiantis nuo ritės dalies, įmontuotos į korpusą, yra apvyniotas apie išorinį korpuso elemento paviršių.

15. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1-14 punktų, kuriame minėtas pakankamai didelis sklidimo atstumas yra nuo 2 iki 5 mm.

16. Implantinis įtaisas pagal bet kurį vieną iš 1-15 punktų, kuriame minėtas korpusas turi tuščiavidurio korpuso elementą (20), pakeičiamai prijungtą prie minėtos implantuotos šaknies (5).

17. Implantinis įtaisas pagal 16 punktą, kuriame minėta ritė ir minėtas srovės moduliatorius yra pritvirtinti prie minėto korpuso elemento (20), pakeičiamai prijungto prie minėtos implantuotos šaknies (5).

---

(51) Int.Cl. ***B01F 3/04*** (2006.01)
B01F 15/00 (2006.01)
(11) **3040114**
(13) T
(96) 16152030.9
(96) 2012-08-09
(97) 2016-07-06
(97) 2019-03-13
(30) 201161521794 P, 2011-08-10, US
201261624306 P, 2012-04-15, US
(72) RING, Allan, IL
COHEN, Avi, IL
KROM, Doron, IL
HARDUFF, Hagai, IL
AVIGDOR, Amit, IL
(73) SodaStream Industries Ltd., 70100 Ben-Gurion Airport, IL
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Namų naudojimo karbonizavimo mechanizmas
Apibrėžties punktai: 1, brėžiniai: 7.
(57) 1. Namų naudojimo karbonizavimo mechanizmas (100), apimantis:
karbonizavimo mazgą (130) skysčio butelyje (170) karbonizavimui su didelio slėgio dujomis iš talpos (140);
šakotinį laikiklį (250) anksčiau minėto butelio (170) pritvirtinimui prie anksčiau minėto karbonizavimo mechanizmo (130); ir bent vieną normaliai atidarytą dvigubo veikimo apsauginį vožtuvą (270) anksčiau minėto butelio (170) oro išleidimui, kai anksčiau minėtas karbonizavimo mechanizmas aktyviai nekarbonizuoja;
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mechanizmas papildomai apima
karbonizavimo krumplinės pavaros mazgą (150), apimantį variklį (310), susi-kabinančius krumpliaračius (320), karbonizavimo kumštelį (325) ir karboniza-vimo svirtį (330), variklis (310) esantis sukonfigūruotas susikabinančių krum-pliaračių (320) valdymui, kurie, savo ruožtu, yra sukonfigūruoti karbonizavimo svirties (330) nuspaudimui;
elektrinį kontrolerį (510), sukonfigūruotą anksčiau minėto karbonizavimo mazgo valdymui, anksčiau minėtos

karbonizavimo svirties (330) nuleidimui, didelio slėgio dujų išleidimui iš talpos; ir

kondensatorių (550), sukonfigūruotą elektrinio krūvio kaupimui, kada karbonizavimo mechanizmas veikia, ir pakankamos elektrinės galios parūpinimui, įvykus maitinimo nutraukimui, kad įgalintų kontrolerį (510) instruktavimui ir suteiktų maitinimą varikliui (310), kad pasuktų susikabinančius krumpliaračius (320) svirties pakėlimui nuo talpos ir anksčiau minėto bent vieno normaliai atidaryto dvigubo veikimo apsauginio vožtuvo (320) atidarymui.

---

(51) Int.Cl. ***B60M 3/06*** (2006.01)
B60L 5/38 (2006.01)
B61H 9/06 (2006.01)
B60M 7/00 (2006.01)

(11) **3007925**

(13) T

(96) 14716440.4

(96) 2014-03-18

(97) 2016-04-20

(97) 2019-03-27

(86) PCT/NL2014/050160

(86) 2014-03-18

(87) WO 2014/200335

(87) 2014-12-18

(30) 2010983, 2013-06-14, NL

(72) HEINEN, Adrianus Johannes, NL

(73) Hedgehog Applications B.V., 7315 HW Apeldoorn, NL

(74) Gediminas PRANEVIČIUS, 54, Advokatų profesinė bendrija IP FORMA, Užupio g. 30, LT-01203 Vilnius, LT

(54) Geležinkelio transporto priemonių regeneratyvinės stabdymo energijos panaudojimo būdai ir sistema

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 8.

(57) 1. Energijos vartojimo ir paskirstymo sistema, skirta panaudoti su grupe geležinkelio transporto priemonių (20), turinčių regeneratyvines stabdymo priemones (13), skirtas elektros energijos generavimui stabdymo metu, ir grupe elektra varomų autobusų (81-86), kur kiekvienas autobusas turi elektros variklį jo ratų sukimui ir akumuliatorių, prijungtą prie šio elektros variklio, ši sistema apima:

elektros linijos sekciją (31), įrengtą elektros energijos, generuotos geležinkelio transporto priemonės iš šios geležinkelio transporto priemonių grupės regeneratyvine stabdymo priemone šios geležinkelio transporto priemonės stabdymo metu, priėmimui, kurioje ši elektros linijos sekcija yra prijungta prie bet kurio elektros tiekimo stoties (3, 4), pritaikytos nominalios įtampos (V1) padavimui į šią elektros linijos sekciją geležinkelio transporto priemonės iš šios geležinkelio transporto priemonių grupės varymui, galo,

elektros energijos saugojimo priemonę (40), kuri yra tiesiogiai prijungta prie šios elektros linijos sekcijos (31), leidžiančios iš esmės laisvą elektros energijos tekėjimą iš energijos saugojimo priemonės (40) į elektros linijos sekciją (31) ir atvirkščiai, kurioje ši elektros energijos saugojimo priemonė yra pritaikyta elektros energijos, priimtos šia elektros linijos sekcija geležinkelio transporto priemonės stabdymo metu, saugojimui, kurioje energijos saugojimo priemonė (40) yra suprojektuota mažiausiai 1,8 MWh elektros energijos saugojimui,

daugybę įkrovimo stočių (61-66), kiekviena šios daugybės įkrovimo stočių įkrovimo stotis yra pritaikyta prijungimui prie elektra varomo autobuso iš šios elektra varomų autobusų grupės jo akumuliatoriaus įkrovimui elektros energija iš šios elektros saugojimo priemonės (40),

kurioje ši elektros energijos saugojimo priemonė (40), ši elektros linijos sekcija (31) ir ši daugybė įkrovimo stočių (61-66) sudaro integruotą sistemą ir yra lokaliai išdėstyti per 2 km vienas nuo kito,

kurioje šios regeneratyvinės stabdymo priemonės yra pritaikytos šios elektros energijos generavimui įtampos, aukštesnės už šią nominalią įtampą (V1), ribose,

kurioje ši elektros energijos saugojimo priemonė (40) yra pritaikyta šios elektros energijos saugojimui, esant įtampai, kurios yra iš esmės lygi šiai nominaliai įtampai (V1).

2. Sistema pagal 1 punktą, dar apimanti šią geležinkelio transporto priemonių (20) grupę ir šią elektra varomų autobusų (81-86) grupę, kurioje ši geležinkelio transporto priemonių (20) grupė yra pritaikyta iš esmės iš anksto nustatyto dydžio elektros energijos tiekimui į šią energijos saugojimo priemonę (40) per iš anksto nustatytą laiko periodą, kuris iš esmės yra lygus 24 valandoms, kurioje ši sistema yra pritaikyta perduoti bendrą 2000 kWh ar didesnį energijos kiekį per šį iš anksto nustatytą laiko periodą iš energijos saugojimo priemonės (40) į šios grupės elektra varomų autobusų (81-86) akumuliatorius ir kurioje ši elektra varomų autobusų grupė (81-86) yra pritaikyta iš esmės mažiausiai šios bendros elektros energijos suvartojimui per šį iš anksto nustatytą laiko periodą,

geriausiai – kurioje energijos saugojimo priemonė (40) yra pritaikyta elektros energijos, 20 kartų viršijančios elektros energiją, kurią įprastai generuoja stabdymo metu viena geležinkelio transporto priemonė, saugojimui.

3. Sistema pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurioje šios elektros energijos saugojimo priemonės (40) yra pritaikytos elektros energijos priėmimui iš šios elektros linijos sekcijos (31), esant įtampai šios įtampos ribose.

4. Sistema pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurioje šios energijos saugojimo priemonės (40) yra pritaikytos elektros energijos perdavimui į šią daugybę įkrovimo stočių (61-66) ir/arba į šią elektros linijos sekciją (31), esant iš esmės šiai nominaliai įtampai (V1).

5. Sistema pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kurioje ši integruota sistema dar apima keitiklį (50), laidžiai prijungtą tarp šios energijos saugojimo priemonės (40) ir šios daugybės įkrovimo stočių (61-66) elektros energijos iš šios energijos saugojimo priemonės (40) konvertavimui į įtampą, tinkamą šioms įkrovimo stotims (61-66).

6. Grupės geležinkelio transporto priemonių (20), kur kiekviena turi regeneratyvines stabdymo priemones (13), skirtas generuoti elektros energiją stabdymo metu, stabdymo energijos panaudojimo būdas, kuriame ši geležinkelio transporto priemonių grupė yra pritaikyta iš esmės iš anksto nustatyto dydžio elektros energijos tiekimui į energijos saugojimo priemones (40) per iš anksto nustatytą laiko periodą, kuriame energijos saugojimo priemonė yra suprojektuota mažiausiai 1,8 MWh elektros energijos saugojimui,

kuriame šis iš anksto nustatytas laiko periodas yra iš esmės lygus 24 valandoms ir kuriame bendras 2000 kWh ar didesnis energijos kiekis per šį iš anksto nustatytą laiko periodą yra perduodamas iš šios energijos saugojimo priemonės (40) į šios grupės elektra varomų autobusų (81-86) akumuliatorius,

kuriame šios geležinkelio transporto priemonės (20) yra pritaikytos nominalios įtampos elektros energijos iš elektros linijos sekcijos (31) priėmimui, kuriame energijos saugojimo priemonė (40) yra tiesiogiai prijungta prie šios elektros linijos sekcijos (31) ir pritaikyta iš esmės nominalios įtampos elektros energijos saugojimui,

kuriame šis bendras energijos padavimas yra iš esmės lygus energijos, paduotos grupe geležinkelio transporto priemonių (20) į energijos saugojimo priemonę (40), kiekiui, minusavus energijos kiekį, paimtą šiomis geležinkelio transporto priemonėmis (20) iš energijos saugojimo priemonės (40) per iš anksto nustatytą laiko periodą,

šis būdas per šį iš anksto nustatytą laiko periodą apima

elektros energijos, generuotos regeneratyvinėmis stabdymo priemonėmis (13) stabdymo metu, išsaugojimo energijos saugojimo priemonėse (40) etapą,

kuriame šios energijos saugojimo priemonės (40) yra atskirtos nuo šių geležinkelio transporto priemonių (20) ir šių elektra varomų autobusų (81-86) ir kuriame šis elektros energijos perdavimas iš šių energijos saugojimo priemonių (40) į šią elektra varomų autobusų (81-86) grupę atliekamas 2 km ribose nuo energijos saugojimo priemonių (40).

7. Būdas pagal 6 punktą, kuriame skaičius elektra varomų autobusų (81-86), kuriems reikės patiekti elektros energiją, kuri yra konvertuota per iš anksto nustatytą laiko periodą, yra iš esmės mažiausiai lygus bendram elektros energijos kiekiui, padalintam iš elektra varomų autobusų (81-86) grupės vieno autobuso vidutinio energijos suvartojimo.

8. Būdas pagal 6 ar 7 punktą, kuriame energijos saugojimo priemonė (40) yra pritaikyta elektros energijos, 20 kartų viršijančios elektros energiją, kurią įprastai generuoja stabdymo metu viena geležinkelio transporto priemonė, saugojimui.

9. Būdas pagal bet kurį iš 6-8 punktų, kuriame šios geležinkelio transporto priemonės (20) yra pritaikytos būti varomos per šias elektros linijos sekcijas (31), kuriame elektros linijos sekcija (31) yra prijungta prie bet kurios energijos tiekimo stočių (3, 4) pusės, kur energijos tiekimo stotys (3, 4) yra prijungtos prie išorinio elektros tinklo ir kuriame elektros energija teka iš šio elektros tinklo į šią elektros linijos sekciją (31), bet neatvirkščiai.

10. Būdas pagal bet kurį iš 6-9 punktų, kuriame bendras energijos kiekis yra mažiausiai dvigubai, geriausiai – mažiausiai trigubai didesnis už energijos saugojimo priemonės (40) maksimalų energijos talpumą, ir kuriame mažiausiai bendras energijos kiekis, tiekiamos į energijos saugojimo priemonę (40) grupe geležinkelio transporto priemonių (20) per iš anksto nustatytą laiko periodą, yra suvartojamas grupe elektra varomų autobusų (81-86) per tą patį iš anksto nustatytą laiko periodą.

11. Būdas pagal bet kurį iš 6-10 punktų, kuriame skirtumas tarp maksimalaus ir minimalaus energijos, saugomos energijos saugojimo priemonėje (40) bet kuriuo iš anksto nustatyto laiko periodo metu, kiekių yra iš esmės 10 kartų mažesnis už maksimalią energijos saugojimo priemonės energijos talpą.

12. Būdas pagal bet kurį iš 6-11 punktų, kuriame energijos saugojimo priemonės (40) talpa yra tarp 2,5C ir 3,5C,

geriausiai – iš esmės lygi 3C,

ir/arba kuriame elektra varomų autobusų (81-86) akumuliatoriai yra suprojektuoti saugoti energijos kiekį, kuris yra mažiausiai lygus maksimaliam energijos šiais autobusais suvartojimui per 1 valandą, padalintam iš 2,5.

13. Būdas pagal bet kurį iš 6-12 punktų, kuriame šios įkrovimo stotys (61-66) yra išdėstytos ties atitinkamomis autobusų stotelėmis, kuriame šie akumuliatoriai yra dalinai įkraunami, šiems elektra varomiems autobusams sustojus šiose autobusų stotelėse,

geriausiai – kuriame šis elektra varomo autobuso įkrovimas šioje vienoje ar daugiau įkrovimo stočių (61-66) yra atliekamas per 6 minučių ir trumpesnį įkrovimo periodą, geriausiai – 3 minučių ir trumpesnį, po to šis elektra varomas autobusas atjungiamas nuo šių pakrovimo stočių (61-66) laikotarpiui, mažiausiai 8 kartus ilgesniam už šį įkrovimo periodą.

14. Būdas pagal bet kurį iš 6-13 punktų, kuriame šios elektros energijos iš šios elektros energijos saugojimo priemonės įtampa yra konvertuojama vietoje, nutolusioje nuo šios elektros saugojimo priemonės (40), į įtampą, tinkamą šių elektra varomų autobusų (81-86) akumuliatorių įkrovimui.

15. Būdas pagal bet kurį iš 6-14 punktų, kuriame ši elektros energija, generuota šios grupės geležinkelio transporto priemonių (20) regeneratyvinėms stabdymo priemonėmis (13), yra naudojama įkrauti mažiausiai 10, geriau – mažiausiai 20, dar geriau – mažiausiai 30 šių elektra varomų autobusų (81-86) per šį iš anksto nustatytą laiko periodą.

---

(51) Int.Cl. ***B61D 1/02*** (2006.01)
(11) **2371650**
(13) T
(96) 10818325.2
(96) 2010-06-30
(97) 2011-10-05
(97) 2019-04-24
(86) PCT/CN2010/074786
(86) 2010-06-30
(87) WO 2011/035631
(87) 2011-03-31
(30) 200920217162 U, 2009-09-24, CN
(72) SUN, Bangcheng, CN
AN, Chao, CN
CAI, Shunyin, CN
LIU, Huijun, CN
(73) CRRC Tangshan Co., Ltd., Fengrun Tangshan, Hebei 063035, CN
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Traukinio miegamasis vagonas
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 8.

(57) 1. Kupė keleivinio traukinio vagone, kurią sudaro: kupė (1) sienos (2), pertvaros (4) ir išilgine kryptimi įrengtos lygiagrečios miegamosios vietos (3a-3c), išilgai įrengtų miegamųjų vietų (3a-3c) ilgio kryptis sutampa su keleivinio traukinio vagono ilgio kryptimi, kupė viduje yra mažiausiai dvi lygiagrečios išilgai išdėstytų miegamųjų vietų (3a-3c) kolonos, išilgai išdėstytos miegamosios vietos yra, atitinkamai, prijungtos prie kupė sienų, kiekviena išilgai išdėstytų miegamųjų vietų kolona (3a-3c) yra sudaryta iš ne daugiau kaip dviejų apjungtų miegamųjų vietų, tarp gretimai sujungtų dviejų miegamųjų vietų yra įrengta pertvara (4), o tarp dviejų gretimų išilgai išdėstytų miegamųjų vietų kolonų yra koridorius (9), miegamosios vietos kupė viduje yra įrengtos dviem aukštais, susidedančiais iš viršutinio miegamojo aukšto ir apatinio miegamojo aukšto, kurioje kiekviena atitinkama viršutinės ir apatinės miegamosios vietos pora sudaro privačią kabiną, viršutinė miegamoji vieta (14) viršutiniame miegamajame aukšte yra nuimamai pritvirtinta prie sienos, o po viršutine miegamąja vieta (14) yra viena prieš kitą patalpintos dvi sofos, kurias galima pastumti į vidurį, kad susidarytų apatinė miegamoji vieta (15) apatiniame miegamajame aukšte, kiekvienoje iš pertvarų (4) arčiau koridoriaus pusės yra įrengta niša (5), o nišoje yra įmontuotos pakopos (6), koridorius yra įrengtas tarp dviejų išilgai išdėstytų miegamųjų vietų kolonų, koridoriuje yra lanko formos konstrukcija, įgilinta į privačios kabinos pertvarą.

2. Keleivinio traukinio vagono kupė pagal 1 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kupė viduje yra įrengtos trys lygiagrečios išilgai išdėstytų miegamųjų vietų (3a-3c) kolonos, kurioje išilgai išdėstytos miegamosios vietos

dviejose pusėse yra, atitinkamai, prijungtos prie kupė sienų, viena iš išilgai išdėstytų miegamųjų vietų kolonų yra išdėstyta kupė viduryje; viduryje esančios išilgai išdėstytos miegamosios vietos yra pritvirtintos prie pertvarų (4).

3. Keleivinio traukinio vagono kupė pagal bet kurį iš 2-3 apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad gesintuvo spintelė ir elektrinio katilo spinta yra įrengtos išilgai išdėstytos miegamosios vietos (3a-3c) gale, šalia galinės kupė sienos kupė vidurinėje dalyje.

4. Keleivinio traukinio vagono kupė pagal bet kurį iš 2-3 apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kiekvienoje iš pertvarų (4) šalia virš miegamosios vietos esančios priekinės dalies yra įrengta viršutinė lempa (7), o išorinėje miegamosios vietos pusėje yra įrengtas apverčiamasis turėklas (8).

5. Keleivinio traukinio vagono kupė pagal bet kurį iš 1-4 apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad privačioje kabinoje yra stumdomosios durys, pagamintos iš pusiau permatomo matinio stiklo.

6. Keleivinio traukinio vagono kupė pagal bet kurį iš 4-5 apibrėžties punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad koridoriaus stogas yra skliautinis, kuriame išvedžioti šviesos diodų (LED) laidai.

---

(51) Int.Cl. ***B65F 7/00*** (2006.01)
B65F 3/20 (2006.01)

(11) **3253691**

(13) T

(96) 16709831.8

(96) 2016-01-26

(97) 2017-12-13

(97) 2019-06-19

(86) PCT/NL2016/000001

(86) 2016-01-26

(87) WO 2016/126154

(87) 2016-08-11

(30) 1041171, 2015-02-04, NL

(72) VAN WIEREN, Gert-Jan, NL

(73) A.W. Onroerend Goed B.V., 8305 BK Emmeloord, NL

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

(54) Transporto priemonė, kurioje yra įmontuotas atliekų konteinerių ištuštinimo ir valymo įrenginys

Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 5.

(57) 1. Transporto priemonė (2), kurioje įmontuotas atliekų konteinerių (14) ištuštinimo įrenginys, kurį galima patalpinti ant transporto priemonės (2), šį įrenginį (1) sudaro:

- atliekų priėmimui skirta priėmimo zona (3);
- atliekų priėmimo ir nuvedimo į priėmimo zoną (3) latakas (4);
- atliekų pakrovimui skirta pakrovimo zona (5);
- atliekų perkėlimui iš priėmimo zonos (3) į pakrovimo zoną (5) skirtas perkėlimo įtaisas (6); ir
- techniniai sistemos elementai (11),
- kuriame priėmimo zonos (3) centrinė vertikali plokštuma (7) išilgine transporto priemonės (2) kryptimi yra mažiausiai 25 cm iškyša (V) pakrovimo zonos (5) centrinės vertikaliosios plokštumos (8) išilgine transporto priemonės (2) kryptimi atžvilgiu;

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

- transporto priemonėje (2) yra įrengtas kranas (13), skirtas atliekų konteineriams kelti, perkelti ir nuleisti (14); kad
- įrenginys (1) taip pat susideda iš valymo įtaiso (18), skirto ištuštintam atliekų konteineriui išvalyti (14); ir kad
- latakas (4), susiaurėjantis (10) mažiausiai 50 cm nuo jo viršutinės pusės iki apatinės pusės (9), nusitęsiantis išilgine transporto priemonės (2) kryptimi tokiu būdu, kad įrenginio (1) šone yra kamerai skirta erdvė (12), besiliečianti su prijungtomis latako puse (9) ir priėmimo zonos (3) puse (19), pritaikyta techniniams sistemos komponentams (11) joje patalpinti.

2. Transporto priemonė (2) pagal 1 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra hidrauliniai komponentai

(11), pavyzdžiui, hidrauliniai cilindrai ir kanalai.

3. Transporto priemonė (2) pagal 1 arba 2 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra elektrotechniniai komponentai (11), pavyzdžiui elektriniai varikliai ir elektros kabeliai.

4. Transporto priemonė (2) pagal 1 arba 1 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra pumpavimo komponentai (11), pavyzdžiui, vandens siurblys ir vandens kanalai.

5. Transporto priemonė (2) pagal 1-4 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra šildymo komponentai (11), pavyzdžiui, vandens šildymo degikliai (16) ir ventiliatoriai (17) ar oro siurbliai degimo orui į degiklius tiekti.

6. Transporto priemonė (2) pagal 1-5 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad komponentuose (11) yra valdymo skydelis.

---

(51) Int.Cl. ***B67D 1/04*** (2006.01)
F16K 17/04 (2006.01)
F16K 17/16 (2006.01)
B01F 3/04 (2006.01)
(11) **3033296**
(13) T
(96) 14836343.5
(96) 2014-08-11
(97) 2016-06-22
(97) 2019-04-03
(86) PCT/IB2014/063845
(86) 2014-08-11
(87) WO 2015/022619
(87) 2015-02-19
(30) 201361864660 P, 2013-08-12, US
201361911500 P, 2013-12-04, US
(72) COHEN, Avi, IL
DANIELI, Guy, IL
(73) SodaStream Industries Ltd., Airport City 7019900, IL
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Prasiveržimo disku apsaugotas vožtuvas
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 3.
(57) 1. Saugos įtaisas namų karbonizavimo aparatui, įtaisas apimantis:
vožtuvą (100) dujų išleidimui iš sandaraus būvio ties pirmu slėgiu; ir
atsarginę detalę nustatytą pratrūkti ties antru didesniu slėgiu, kai anksčiau minėtas vožtuvas blogai veikia;
kur anksčiau minėtas vožtuvas apima vožtuvo laikiklį (10), spyruoklinę veržlę (30), spyruoklę (90) ir atsarginės detalės korpusą (40), kuris juda anksčiau minėtų dujų išleidimui per išleidžiamąją angą karbonizavimo metu;
kur anksčiau minėtas atsarginės detalės korpusas (40) turi kanalą (12) anksčiau minėtų dujų nukreipimui į anksčiau minėtą atsarginę detalę;
kur anksčiau minėta atsarginė detalė yra prasiveržimo diskas (80); kur įeinančių dujų slėgis stumia korpusą (40) žemyn, ir korpuso (40) žemyn nukreipta jėga į spyruoklinę veržlę (30 priverčia paeiliui anksčiau minėtą spyruoklę (90) susispausti, tokiu būdu nuleidžiant korpusą (40) ir atidarant sandarinimo sritį (50),
ir kur sandarinimo srities (50) nepasisekimas atsidaryti leidžia vožtuvo (100) viduje susikaupti slėgiui ir, kai diskas (80) pratrūksta, naujas kelias yra sukuriamas per kanalą (12) leidžiant dujoms būti išleistoms per tuščiavidurę sritį (15) pro pratrūkusį prasiveržimo diską (80), per saugos išleidžiamąją angą (95) ir į atmosferą,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
vožtuvas apima vožtuvo korpuso veržlę (60), kur savo statinėje būsenoje vožtuvas (100) yra uždarytas, spyruoklė (90) yra nesuspausta ir spyruoklinė veržlė (30) laiko korpusą (40) padėtyje taip, kad vožtuvo korpuso veržlė (60) guli ant korpuso (40) pagrindo srities (45), užtikrinant, kad sandarinimo sritis (50) yra visiškai sandari.

2. Saugos įtaisas pagal 1 punktą ir kur anksčiau minėtas atsarginės detalės korpusas (40) turi antrinę išleidžiamąją

angą (95) anksčiau minėtų perteklinių dujų išleidimui po to, kai anksčiau minėta atsarginė detalė yra pratrūkusi.

3. Saugos įtaisas pagal 1 punktą ir kur anksčiau minėtas prasiveržimo diskas (80) apima membraną, pagamintą iš bent vieno iš nikelio, nerūdijančio plieno ir plastiko.

4. Saugos įtaisas pagal 3 punktą ir kur anksčiau minėtas atsarginės detalės korpusas (40) apima žiedą (72) ir korpusą (74) laikyti anksčiau minėtą membraną.

---

(51) Int.Cl. ***B67D 7/40*** (2010.01)
B67D 9/00 (2010.01)

(11) **2995585**

(13) T

(96) 14382336.7

(96) 2014-09-10

(97) 2016-03-16

(97) 2019-02-20

(72) Cuadro Saez, José Maria, ES
Straker, Jim, GB
Blenkinsop, Brian, GB

(73) CEPSA QUIMICA, S.A., 28046 Madrid, ES
Techflow Marine, Cramlington, Northumberland NE23 7RY, GB

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

(54) Skysčių perkėlimo tarp laivo ir kranto būdas ir sistema
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 8.

(57) 1. Skysčių perkėlimo tarp laivo ir kranto įrengimo būdas, būtent pramoniniame uoste, būdas apimantis žingsnius:
- bent vienos skysčių perkėlimo žarnos (11) pateikimą,
- skysčio perkėlimo žarnos (11) suvyniojimą ant kranto sumontuotos žarnos ritės (10),
- būgno (10) įjungimą tam, kad būtų išvyniota žarna (11),
- žarnos (11) laisvo galo (12) perkėlimą santykinai laivo deniui, ir
- žarnos laisvo galo (12) prijungimą prie sujungimo įrangos, esančios ant laivo denio,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad žarną (11) veikianti tempimo jėga arba veikiant žarnos ritę (10) atsirandantis sukimo momentas, yra atitinkamai sekami priemonėmis, skirtomis, atitinkamai, nustatyti minėtą tempimo jėgą arba minėtą gaunamą sukimo momentą, kur tos priemonės yra susietos su žarnos rite (10).

2. Būdas pagal 1 punktą, kur laisvo žarnos (11) galo (12) perkėlimas yra atliekamas laive sumontuotu kranu.

3. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuriame žarnos (11) laisvo galo (12) perkėlimas yra atliekamas valdoma ranka (20), kur ranka (20) pageidaujamai yra pateikta greta žarnos ritės (10).

4. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuriame žarnos (11) suvyniojimas ir išvyniojimas yra valdomi nuotolinio valdymo sistema, pvz. WiFi nuotolinio valdymo sistema.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, papildomai apimantis žingsnius:
- ritės stabdžio (35) taikymą tam, kad būtų išvengta žarnos ritės (10) sukimasis,
- žarną (11) veikiančios tempimo jėgos arba veikiant žarnos ritę (10) atsirandančio sukimo momento stebėjimą, atitinkamai būsenoje, kurioje yra taikomas ritės stabdys (35),
- ritės stabdžio (35) atleidimą tam, kad būtų užtikrintas papildomas žarnos ilgis papildomai išvyniojant žarną (11) tam, kad būtų sumažėta tempimo jėga, ir
- ritės stabdžio (35) pakartotiną taikymą.

6. Būdas pagal 5 punktą, kuriame žarną (11) veikianti tempimo jėga yra nustatoma hidrauliniais slėgio jutikliais, aptinkančiais hidraulinį slėgį, susijusį su ritę (10) veikiančiu sukimo momentu.

7. Būdas pagal 5 punktą, kuriame žarną (11) veikianti tempimo jėga yra nustatoma mechaniškai nustatant ritę (10)

veikiantį sukimo momentą.

8. Būdas pagal bet kurį iš 5-7 punktų, kuriame papildomos žarnos ilgio pateikimas yra atliekamas tik tarp kodavimo įrenginiu (50) nustatytos maksimalios ir minimalios žarnos (11) dislokavimo padėties.

9. Žarnos ritės sistema, skirta naudoti būde pagal bet kurį vieną iš 1-8 punktų, skirta skysčio perkėlimui tarp laivo ir įrenginio krante, sistema turinti,
- bent vieną skysčio perdavimo žarną (11) ir
- bent vieną žarnos ritę (10), įrengtą ant kranto, žarnos (11) suvyniojimui ir išvyniojimui
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sistema papildomai apima priemones, susijusias su bent viena iš žarnų ričių (10) tam, kad būtų nustatyta žarną (11) veikianti tempimo jėga arba sukimo momentas, atsirandantis veikiant žarnos ritę (11).

10. Žarnos ritės sistema pagal 9 punktą, papildomai apimanti priemonę, skirtą žarnos (11) laisvo galo (12) perkėlimui santykinai laivo deniui.

11. Žarnos ritės sistema pagal 10 punktą, kurioje žarnos (11) laisvo galo (12) išstūmimo priemonę sudaro atraminė ranka (20), kurios vienas galas yra judamai pritvirtintas prie žarnos ritės sistemos rėmo (1), o kitas galas, sukonfigūruotas prilaikyti žarnos (11) laisvą galą (12).

12. Žarnos ritės sistema pagal 11 punktą, kur atraminė ranka (20) yra sukonfigūruota iš mažiausiai dviejų jungčių (22, 23), kurios yra lakstomai sujungtos tarpusavyje, ypač iš pirmosios jungties (22), kurios pirmasis galas sukasi prijungtas prie rankos (20) atraminio pamato (21), o antrasis galas yra lankstomai sujungtas su rankos (20) antros jungties (23) pirmu galu; antros jungties (23), turinčios antrą galą, atlaisvinamai prijungtą prie žarnos (11) laisvo galo (12).

13. Žarnos ritės sistema pagal bet kurį vieną iš 9-12 punktų, kurioje priemonė, skirta sukamojo momento, veikiančio žarnos ritę (10), nustatymui, yra sukonfigūruota mechaniniu būdu nustatyti žarnos ritę (10) veikiantį sukimo momentą.

14. Žarnos ritės sistema, pagal 13 punktą, kurioje priemonė, skirta sukamojo momento nustatymui, apima sukimo momento rankeną (32), kuri yra prijungta prie žarnos ritės (10) pavarų dėžės (30) ir prikabinta prie žarnos ritės (10) pavaros rėmo (1), per apkrovos kaištį (33), taip, kad matuojant apkrovos kaištį (33) veikiančią jėgą, gali būti nustatytas ritę veikiantis sukimo momentas, įvertinant sukimo momento rankenos (32) spindulį.

---

(51) Int.Cl. ***C01B 32/15*** (2017.01)
B01J 37/02 (2006.01)
B01J 21/18 (2006.01)
B01J 23/42 (2006.01)
B82Y 30/00 (2011.01)
B82Y 40/00 (2011.01)
C09K 5/14 (2006.01)
H01B 1/04 (2006.01)
H01M 4/92 (2006.01)
B01J 20/20 (2006.01)
B01J 35/00 (2006.01)

(11) **2616391**
(13) T
(96) 11760877.8
(96) 2011-09-16
(97) 2013-07-24
(97) 2019-05-15
(86) PCT/NL2011/050628
(86) 2011-09-16
(87) WO 2012/036555
(87) 2012-03-22

(30) 2005365, 2010-09-17, NL
(72) KOWLGI, Krishna Narayan Kumar, NL
KOPER, Gerardus Joseph Maria, NL
VAN RAALTEN, Rutger Alexander David, NL
(73) CarbonX IP B.V., 1096 HA Amsterdam, NL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Anglies nanostruktūros ir struktūriniai tinklai, pagaminti cheminio nusodinimo iš garų būdu
Apibrėžties punktai: 6, brėžiniai: 0.
(57) 1. Kristalinių anglies nanovamzdelių ir/arba kristalinių anglies nanovamzdelių struktūrinio tinklo gamybos būdas, apimantis
(i) pateikimą biištisinės mikroemulsijos, turinčios metalo nanodaleles, kurių vidutinis dalelių dydis yra nuo 1 iki 100 nm, ir kur dalelių dydžio nukrypimai nuo vidutinio dalelių dydžio yra mažesni nei 10%;
(ii) minėtos biištisinės mikroemulsijos kontaktavimą su substratu; ir
(iii) minėtų metalo nanodalelių ir dujinio anglies šaltinio cheminis nusodinimą iš garų, taip susidarant anglies nanovamzdeliams ir/ arba anglies nanovamzdelių struktūriniam tinklui.

2. Būdas pagal 1 punktą, kuriame biištisinė mikroemulsija turi mažiausiai 15 mM metalo nanodalelių, apskaičiuotų vandeninei fazei.

3. Kristalinių anglies nanovamzdelių struktūrinis tinklas, kuris yra chemiškai tarpusavyje sujungtas jungtimis, įskaitant Y- ir H-jungtis, minėtas struktūrinis tinklas gaunamas būdu pagal 1 arba 2 punktą.

4. Struktūrinis tinklas pagal 3 punktą, kur minėtame struktūriniame tinkle yra įterptos metalo nanodalelės, kurių vidutinis dydis yra tarp 1 ir 100 nm.

5. Kompleksinė kompozicija, apimanti anglies nanovamzdelių struktūrinį tinklą pagal 3 arba 4 punktą, dar apimanti polimerą.

6. Kompleksinė kompozicija pagal 5 punktą, kur minėto struktūrinio tinklo pridedamas kiekis yra 0,1-10 masės % pagal bendrą polimero svorį kompleksinėje kompozicijoje.

---

(51) Int.Cl. ***C05C 1/00*** (2006.01)
C05C 9/00 (2006.01)
(11) **3224223**
(13) T
(96) 15832900.3
(96) 2015-11-26
(97) 2017-10-04
(97) 2019-04-24
(86) PCT/NL2015/050830
(86) 2015-11-26
(87) WO 2016/085343
(87) 2016-06-02
(30) 14195198, 2014-11-27, EP
(72) MENNEN, Johannes Henricus, NL
BUITINK, Fredericus Henricus Maria, NL
ROOS, Willem Frederik, NL
(73) Stamicarbon B.V., 6135 KW Sittard, NL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Karbamido ir amonio nitrato (UAN) gamybos būdas ir įrenginys
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 3.
(57) 1. Karbamido ir amonio nitrato (UAN) gamybos būdas, šį būdą sudaro:

a) CO2 ir amoniako reakcija karbamido susidarymo sąlygomis aukšto slėgio karbamido sintezavimo bloke, pirmajam karbamido tirpalui, susidedančiam iš karbamido, vandens, amonio karbamato ir pirmojo dujų srauto, pagaminti,

b) pirmojo karbamido tirpalo nuvedimas į disociacijos bloką, kurioje amoniako karbamatas skaidosi į antrąjį dujų srautą ir antrąjį karbamido tirpalą,

c) pagal b) punktą gauto antrojo karbamido tirpalo nuvedimas į vieną ar kelis koncentracijos blokus, kad susidarytų koncentruotas trečiasis karbamido tirpalas,

d) pagal a) punktą gauto pirmojo dujų srauto nuvedimas daliniam kondensavimui į mažiausiai vieną kondensacijos bloką, kad susiformuotų iš amoniako karbamato ir trečiojo dujų srauto susidedantis skystasis srautas,

e) iš amonio karbamato susidedančio skystojo srauto recirkuliavimas į aukšto slėgio karbamido sintezavimo bloką,

f) trečiojo dujų srauto, pasirinktinai kartu su grynu amoniaku, nuvedimas neutralizavimui su nitrato rūgštimi neutralizacijos bloke, kad susidarytų vandeninis, iš amonio nitrato susidedantis, srautas, ir

g) pagal f) punktą pagaminto minėto amonio nitrato susijungimas su pagal c) punktą pagamintu minėtu koncentruotu trečiuoju karbamido tirpalu, kad susidarytų karbamido ir amonio nitratas (UAN).

2. Būdas pagal 1 apibrėžties punktą, kai pagal b) punktą gautas antrasis dujų srautas (d) etape taip pat yra nuvedamas daliniam kondensavimui į mažiausiai vieną kondensacijos bloką.

3. Būdas pagal 1 apibrėžties punktą, kurį taip pat sudaro etapas, vykdomas vidutinio slėgio skaidytuve tarp karbamido sintezavimo bloko ir disociacijos bloko, kai minėtame etape pirmasis karbamido tirpalas yra atskiriamas į vidutinio slėgio skystąjį srautą ir vidutinio slėgio dujų srautą, kai skystasis srautas yra paduodamas į disociacijos bloką, o dujų srautas yra paduodamas į kondensacijos bloką daliniam kondensavimui ir recirkuliavimui į karbamido sintezavimo bloką, o tuo tarpu nekondensuotos dujos yra nuvedamos į neutralizacijos bloką.

4. Būdas pagal 3 apibrėžties punktą, kai antrasis dujų srautas iš disociacijos bloko yra siunčiamas į neutralizacijos bloką.

5. Būdas pagal 3 arba 4 apibrėžties punktą, kuriame vidutinio slėgio skaidytuvas susideda iš adiabatinės išgarinimo kolonos.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kai (a) etape naudojama anglies dioksido žaliava yra valoma, kad iš jos būtų pašalintas angliavandenilis.

7. Karbamido ir amonio nitrato (UAN) gamybos įrenginys, kurį sudaro karbamido sintezavimo blokas, disociacijos blokas ir karbamido koncentracijos blokas, kurie yra sujungti skysčio judėjimo jungtimis, ir neutralizavimo bei maišymo blokai karbamido ir amonio nitrato (UAN) gamybai,

taip pat sudaro vidutinio slėgio valymo blokas, esantis prieš disociacijos bloką, minėtas vidutinio slėgio valymo blokas susideda iš skaidytuvo ir kondensacijos bloko,

kuriame skaidytuvas su kondensacijos bloku yra sujungtas skysčio judėjimo linija, kad dujos iš skaidytuvo būtų siunčiamos į kondensacijos bloką,

kuriame kondensacijos blokas yra sujungtas skysčio judėjimo linija su karbamido sintezavimo bloku, kad kondensacijos bloke susidaręs karbamato tirpalas būtų recirkuliuojamas į karbamido sintezavimo bloką, o dujos iš karbamido sintezavimo bloko būtų tiekiamos į kondensacijos bloką, ir

kuriame kondensacijos blokas yra sujungtas skysčio judėjimo linija su neutralizacijos bloku, kad nekondensuotos dujos būtų nusiųstos į neutralizavimo bloką, kuriame įvyktų reakcija su nitrato rūgštimi ir susidarytų amonio nitratas.

8. Karbamido ir amonio nitrato (UAN) gamybos įrenginio modifikavimo būdas, šį būdą sudaro UAN įrenginio, susidedančio iš karbamido sintezavimo bloko, disociacijos bloko ir karbamido koncentracijos bloko, kurie yra sujungti skysčio judėjimo jungtimis, ir neutralizavimo bei maišymo blokų UAN gamybai, modifikavimas jį papildant vidutinio slėgio valymo bloku, susidedančiu iš skaidytuvo ir kondensacijos bloko tarp sintezavimo ir disociacijos blokų, kuriame dujos iš skaidytuvo ir sintezavimo bloko yra siunčiamos į vieną ar kelis kondensacijos blokus, kuriuose jos yra dalinai kondensuojamos, kad susidarytų karbamato tirpalas, kuris yra recirkuliuojamas į karbamido sintezavimo bloką, ir kuriame likusios dujos yra siunčiamos į neutralizacijos bloką, kad įvyktų reakcija su nitrato rūgštimi ir susidarytų amonio nitratas.

---

(51) Int.Cl. ***C07C 51/16*** (2006.01)
C07C 51/48 (2006.01)

(11) **1888498**

(13) T
(96) 06760131.0
(96) 2006-05-18
(97) 2008-02-20
(97) 2019-06-26
(86) PCT/US2006/019322
(86) 2006-05-18
(87) WO 2006/125114
(87) 2006-11-23
(30) 682764 P, 2005-05-19, US
365117, 2006-03-01, US
(72) GIBSON, Philip, Edward, US
PARKER, Kenny, Randolph, US
(73) GRUPO PETROTEMEX, S.A. DE C.V., San Pedro Garza Garcia, Nuevo Leon 66265, MX
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Sodrinimo padavimo srauto sukūrimo būdas
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 22.
(57) 1. Sodrinimo padavimo srauto (220), gryninat žaliavinę tereftalio rūgštį (CTA), gavimo būdas, siekiant gauti išgrynintą tereftalio rūgštį (PTA), kur minėtas būdas apima:

(a) mažiausiai vienos srovės, parinktos iš grupės, susidedančios iš atvėsintos tereftalio rūgšties kompozicijos (170), kristalizuotos tereftalio rūgšties suspensijos kompozicijos (160), tereftalio rūgšties suspensijos kompozicijos (70) ir žaliavinės tereftalio rūgšties kompozicijos (30); plovimo žaliavos (175); ir pasirinktinai sodrinimo padavimo srauto nukreipimą į katalizatoriaus pašalinimo zoną (180), siekiant gauti kompoziciją po katalizatoriaus pašalinimo (200), katalizatoriumi prisodrintą viršnuosėdinį skystį (185) ir pasirinktinai išeikvotą sodrinimo padavimo srautą; kur minėta plovimo žaliavos (175) temperatūra yra intervale nuo 5 °C iki 195 °C, kur minėta kompozicija po katalizatoriaus pašalinimo (200) turi mažiau negu 500 ppm katalizatoriaus kompozicijos; kur minėta katalizatoriaus pašalinimo zona (180) turi tarp 0,2 ir 6,0 plovimo greitį;

(b) minėto katalizatoriumi praturtinto viršnuosėdinio skysčio (185) nukreipimą į vėsinimo ir koncentracijos zoną (300), siekiant gauti koncentruotą motininį viršnuosėdinį srautą (310);

(c) mažiausiai dalies minėto koncentruoto motininio viršnuosėdinio srauto (310) ir ekstrakcijos tirpiklių srauto (323) nukreipimą į ekstrakcijos zoną (320), siekiant gauti katalizatoriaus išeikvotą srautą (350); ir

(d) subalansuoto minėto koncentruoto motininio viršnuosėdinio srauto (310), nenukreipto į minėtą ekstrakcijos zoną (320), ir plovimo srauto (331) nukreipimą į kietos medžiagos-skysčio (SLS) atskyrimo zoną (330), siekiant gauti drėgno papločio srautą (340); kur minėtas drėgno papločio srautas (340) yra tinkamas panaudoti kaip minėtas sodrinimo padavimo srautas (220);

kur minėta plovimo žaliava (175) yra tinkama pagaminti kompoziciją po katalizatoriaus pašalinimo (200) and yra skysčio arba tirpalo formos; ir kur minėtas sodrinimo padavimo srautas (220) turi kompoziciją, tinkamą prisodrinti kompoziciją po katalizatoriaus pašalinimo (200).

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas koncentruotas motininis viršnuosėdinis srautas (310) turi kietų dalelių kiekį intervale nuo 10 masės % iki 45 masės %.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas koncentruotas motininis viršnuosėdinis srautas (310) turi kietų dalelių kiekį intervale nuo 10 masės % iki 30 masės %.

4. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur minėta ekstrakcijos zona (320) apima mažiausiai vieną ekstrahavimo aparatą, veikiantį temperatūroje nuo 30 °C iki 70 °C.

5. Būdas pagal 1 punktą, kur minėta ekstrakcijos zona (320) apima mažiausiai vieną ekstrahavimo aparatą; kur minėto ekstrahavimo aparato tirpiklių santykis yra nuo 1 iki 4 tirpiklio masės dalių ekstrahavimo aparato srauto daliai.

6. Būdas pagal 2 punktą, kur minėtas ekstrakcijos zona (320) apima mažiausiai vieną ekstrahavimo aparatą; kur mišraus srauto tūrinis greitis į minėtą ekstrahavimo aparatą yra intervale nuo 1 iki 3 hr-1.

7. Būdas pagal 2 punktą, kur minėtas ekstrakcijos tirpiklių srautas (323) apima mažiausiai vieną tirpiklį, parinktą iš grupės, susidedančios iš N-propilacetato (n-PA), izopropilacetato, izobutilacetato, sec-butilacetato, etilacetato ir

n-butilacetato.

8. Būdas pagal 2 punktą, kur minėtas ekstrakcijos tirpiklių srautas (323) apima mažiausiai vieną tirpiklį, parinktą iš grupės, susidedančios iš N-propilacetato ir izopropilacetato.

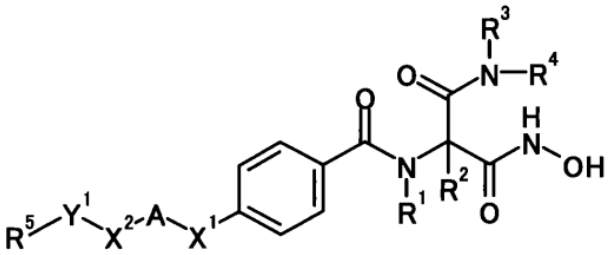
9. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur minėtas būdas papildomai apima:
(e) mažiausiai dalies minėto drėgno paploščio (340) ir pasirinktinai minėto katalizatoriaus išeikvoto srauto (350) nukreipimą mišinio zoną (360), siekiant gauti minėtą sodrinimo padavimo srautą (220).

10. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur plovimo žaliava (175) apima mažiausiai vieną iš šių:
daugiau negu 50 masės % vandens arba daugiau negu 75 masės % vandens arba daugiau negu 90 masės % vandens,
daugiau negu 50 masės % tirpiklio arba daugiau negu 75 masės % tirpiklio arba daugiau negu 90 masės % tirpiklio,
mažiausiai vieną tirpiklį ir pasirinktinai mažiausiai vieną junginį, parinktą iš grupės, susidedančios iš benzenkarboksirūgšties, izoftalio rūgšties, ftalio rūgšties, trimelito rūgšties, hidroksibenzenkarboksirūgšties izomerų, hidroksimetilbenzenkarboksirūgšties izomerų ir p-toluilo rūgšties; ir/arba
kur plovimo žaliava (175) apima kompozicijas, tinkamas gauti išdžiovintą karboksirūgšties kompoziciją (280) ir konkrečiai mažiausiai vieną iš šių:
vieną tirpiklį ir pasirinktinai mažiausiai vieną junginį, parinktą iš grupės, susidedančios iš izoftalio rūgšties, ftalio rūgšties, trimelito rūgšties, hidroksimetilbenzenkarboksirūgšties izomerų, hidroksibenzenkarboksirūgšties izomerų, benzenkarboksirūgšties and ir toluilo rūgšties izomerų,
vieną tirpiklį ir pasirinktinai vieną arba daugiau junginių, parinktų iš grupės, susidedančios iš izoftalio rūgšties, ftalio rūgšties, trimelito rūgšties, benzenkarboksirūgšties, 4- hidroksibenzenkarboksirūgšties, 4-hidroksimetilbenzenkarboksirūgšties, 4,4'-dikarboksibifenilo, 2,6-dikarboksiantrachinono, 4,4'-dikarboksistilbeno, 2,5,4'-trikarboksibifenilo, 2,5,4'-trikarboksibenzofenono, 4,4'-dikarboksibenzofenono, 4,4'-dikarboksibenzilo, form-acet-hidroksibenzenkarboksirūgšties, acet-hidroksimetilbenzenkarboksirūgšties, a-brom-p-toluilo rūgšties, brom-benzenkarboksirūgšties, brom-acto rūgšties, p-tolualdehido ir terefthaldehido.

---

(51) Int.Cl. ***C07C 259/06*** (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 309/12 (2006.01)
C07D 305/08 (2006.01)
(11) **2975022**
(13) T
(96) 14763168.3
(96) 2014-03-14
(97) 2016-01-20
(97) 2019-05-08
(86) PCT/JP2014/056864
(86) 2014-03-14
(87) WO 2014/142298
(87) 2014-09-18
(30) 2013052798, 2013-03-15, JP
(72) SHOJI, Muneo, JP
SUGAYA, Naomi, JP
YASOBU, Naoko, JP
(73) FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., Tokyo 104-0031, JP
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Naujas hidroksamo rūgšties darinys arba jo druska
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, pavaizduotas bendrąja formule [1]:

[Formulė 1]



[1]

kur

R^1 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą C_{3-8} cikloalkilo grupę arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkoksi grupę;

R^2 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą C_{3-8} cikloalkilo grupę arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkoksi grupę;

R^3 reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę;

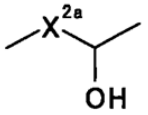
R^4 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą C_{3-8} cikloalkilo grupę, pasirinktinai pakeistą C1-6 alkoksi grupę, pasirinktinai pakeistą aromatinio angliavandenilio grupę arba pasirinktinai pakeistą heterociklinę grupę;

X^1 reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkileno grupę, pasirinktinai pakeistą C_{2-6} alkenileno grupę arba pasirinktinai pakeistą C_{2-6} alkinileno grupę;

A reiškia pasirinktinai pakeistą C_{3-8} cikloalkileno grupę arba pasirinktinai pakeistą dvivalentę aromatinio angliavandenilio grupę;

X^2 reiškia grupę, pavaizduotą bendrąja formule [3]:

[Formulė 3]



[3]

kur X^{2a} reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-5} alkileno grupę, su sąlyga, kad X^{2a} yra prijungtas prie Y^1;

Y^1 reiškia deguonies atomą arba sieros atomą; ir

R^5 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą C_{1-6} alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą C_{2-6} alkenilo grupę, pasirinktinai pakeistą C_{2-6} alkinilo grupę, pasirinktinai pakeistą aromatinio angliavandenilio grupę, pasirinktinai pakeistą heterociklinę grupę, kurioje yra deguonis, hidroksilą apsaugančią grupę arba tiolį apsaugančią grupę,

arba jo druską;

kur R^1 pakaitai, skirti C_{1-6} alkilo grupei ir C_{1-6} alkoksi grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės A;

R^1 pakaitai, skirti C_{3-8} cikloalkilo grupei yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės B;

R^2 pakaitai, skirti C_{1-6} alkilo grupei ir C_{1-6} alkoksi grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės A;

R^2 pakaitai, skirti C_{3-8} cikloalkilo grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės B;

R^3pakaitai, skirti C_{1-6} alkilo grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės A;

R^4 pakaitai, skirti C_{1-6} alkilo grupei ir C_{1-6} alkoksi grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės A;

R^4 pakaitai, skirti C_{3-8} cikloalkilo grupei, aromatinio angliavandenilio grupei ir heterociklinei grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės B;

X^1 pakaitai, skirti C_{1-6} alkileno grupei, C_{2-6} alkenileno grupei ir C_{2-6} alkinileno grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės B;

A pakaitai, skirti C_{3-8} cikloalkileno grupei ir dvivalenčio aromatinio angliavandenilio grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės B;

X^{2a} pakaitai, skirti C_{1-5} alkileno grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės B;

R^5 pakaitai, skirti C_{1-6} alkilo grupei, C_{2-6} alkenilo grupei ir C_{2-6} alkinilo grupei, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės A;

R^5 pakaitai, skirti aromatinio angliavandenilio grupei ir heterociklinei grupei, kurios sudėtyje yra deguonis, yra viena arba daugiau grupių, parinktų iš pakaitų grupės B;

pakaitų grupė A yra sudaryta iš: halogeno atomo; ciano grupės; nitro grupės; deguonies grupės; pasirinktinai pakeistos karbamoilo grupės; pasirinktinai pakeistos C_{3-8} cikloalkilo grupės; pasirinktinai pakeistos C_{1-6} alkoksi

grupės; pasirinktinai pakeistos C_{1-6} alkilamino grupės; pasirinktinai pakeistos di(C_{1-6} alkil)amino grupės; pasirinktinai pakeistos aromatinio angliavandenilio grupės; pasirinktinai pakeistos ariloksi grupės; pasirinktinai pakeistos ariltio grupės; pasirinktinai pakeistos heterociklinės grupės; pasirinktinai pakeistos heterociklinės oksi grupės; pasirinktinai apsaugotos amino grupės; pasirinktinai apsaugotos imino grupės; pasirinktinai apsaugotos hidroksilo grupės; ir pasirinktinai apsaugotos karboksilo grupės;

pakaitų grupė B yra sudaryta iš: halogeno atomo; ciano grupės; nitro grupės; okso grupės; pasirinktinai pakeistos karbamoilo grupės; pasirinktinai pakeistos C_{1-6} alkilo grupės; pasirinktinai pakeistos C_{2-6} alkenilo grupės; pasirinktinai pakeistos C_{2-6} alkinilo grupės; pasirinktinai pakeistos C_{3-8} cikloalkilo grupės; pasirinktinai pakeistos C_{1-6} alkoksi grupės; pasirinktinai pakeistos C_{1-6} alkilamino grupės; pasirinktinai pakeistos di(C_{1-6} alkil)amino grupės; pasirinktinai pakeistos aromatinio angliavandenilio grupės; pasirinktinai pakeistos ariloksi grupės; pasirinktinai pakeistos ariltio grupės; pasirinktinai pakeistos heterociklinės grupės; pasirinktinai pakeistos heterociklinės oksi grupės; pasirinktinai apsaugotos amino grupės; pasirinktinai apsaugotos imino grupės; pasirinktinai apsaugotos hidroksilo grupės; ir pasirinktinai apsaugotos karboksilo grupės; karbamoilo grupės, C_{3-8} cikloalkilo grupės, C_{1-6} alkoksi grupės, C_{1-6} alkilamino grupės, di(C_{1-6} alkil)amino grupės, aromatinio angliavandenilio grupės, ariloksi grupės, ariltio grupės, heterociklinės grupės ir heterociklinės oksi grupės pakaitų grupėje A, ir karbamoilo grupės, C_{1-6} alkilo grupės, C_{1-6} alkenilo grupės, C_{1-6} alkinilo grupės, C_{3-8} cikloalkilo grupės, C_{1-6} alkoksi grupės, C_{1-6} alkilamino grupės, di(C_{1-6} alkil)amino grupės, aromatinio angliavandenilio grupės, ariloksi grupės, ariltio grupės, heterociklinės grupės ir heterociklinės oksi grupės pakaitų grupėje B, iš kurių kiekvienas yra pasirinktinai pakeistas viena arba daugiau grupių, parinktų iš halogeno atomo, ciano grupės, nitro grupės, C_{1-6} alkilo grupės, C_{2-6} alkenilo grupės, C_{2-6} alkinilo grupės, C_{1-6} alkoksi grupės, acilo grupės, C_{1-6} alkilamino grupės, di(C_{1-6} alkil)amino grupės, C_{1-6} alkiltio grupės, C_{1-6} alkilsulfonil grupės, arilsulfonil grupės, C_{3-8} cikloalkilo grupės, aromatinio angliavandenilio grupės, heterociklinės grupės, karbamoilo grupės, amino grupės, karboksilo grupės ir a hidroksilo grupės;

hidroksilą apsauganti grupė reiškia C_{1-6} alkilo grupę, C_{2-6} alkenilo grupę, ar-C_{1-6} alkilo grupę, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupę, ar-C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupę, acilo grupę, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupę, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupę, C_{1-6} alkilsulfonil grupę, arilsulfonil grupę, sililo grupę, tetrahidrofuranilo grupę ir tetrahidropiranilo grupę;

tiolį apsauganti grupė reiškia C_{1-6} alkilo grupę, C_{2-6} alkenilo grupę, ar-C_{1-6} alkilo grupę, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupę, acilo grupę ir sililo grupę.;

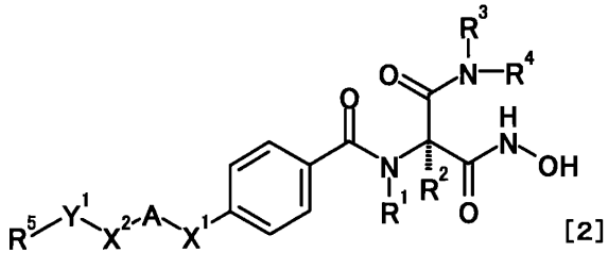
aminą apsauganti grupė reiškia ar-C_{1-6} alkilo grupę, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupę, acilo grupę, C_{1-6} alkoksikarbonilo grupę, ar-C_{1-6} alkoksikarbonilo grupę, ariloksikarbonilo grupę. , C_{1-6} alkilsulfonilo grupę, arilsulfonilo grupę ir sililo grupę;

iminą apsauganti grupė reiškia tiesios grandinės arba šakotos grandinės C_{2-12} alkanoilo grupę, pavyzdžiui, acetilo grupę, propionilo grupę ir izovalerilo grupę.;

karboksilą apsauganti grupė reiškia C_{1-6} alkilo grupę, C_{2-6} alkenilo grupę, aromatinio angliavandenilio grupę, ar-C_{1-6} alkilo grupę, C_{1-6} alkoksi-C_{1-6} alkilo grupę, ar-C_{1-6}-alkoksi-C_{1-6}-alkilo grupę, acilo-C_{1-6}-alkilo grupę, aciloksi-C_{1-6}-alkilo grupę ir sililo grupę.

2. Junginys arba jo druska pagal 1 punktą, kur minėtas junginys, pavaizduotas bendraja formule [2]:

[Formulė 2]



[2]

kur R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, Y^1 ir A yra kaip apibrėžta 1 punkte.

3. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1 arba 2 punktų, kur X^1 yra pasirinktinai pakeista C_{2-6} alkinileno grupė;
kur X^1 pakaitai, skirti C_{2-6} alkinileno grupei, yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte.

4. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur A yra pasirinktinai pakeistas dvivalente aromatinio angliavandenilio grupe;
kur A pakaitai, skirti dvivalentei aromatinio angliavandenilio grupei, yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte.

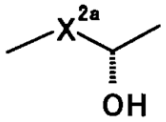
5. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-4 punktų, kur Y^1 yra deguonies atomas.

6. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-5 punktų, kur R^5 yra vandenilio atomas, pasirinktinai pakeista C_{1-6} alkilo

grupė, pasirinktinai pakeista C_{2-6} alkenilo grupė, pasirinktinai pakeista C_{2-6} alkinilo grupė, hidroksilą apsauganti grupė arba tiolį apsauganti grupė,
kur R^5 pakaitai, skirti $_{C1-6}$ alkilo grupei, C_{2-6} alkenilo grupei ir C_{2-6} alkinilo grupei, hidroksilą apsaugančiai grupei ir tiolį apsaugančiai grupei, yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte.

7. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-6 punktų, kur X^2 yra grupė pavaizduota bendrąja formule [4]:

[Formulė 4]



[4]

kur X^{2a} reiškia pasirinktinai pakeistą C_{1-5} alkileno grupę, su sąlyga, kad X^{2a} yra prijungtas prie Y^1; kur X^{2a} pakaitai, skirti C_{1-5} alkileno grupei, yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte.

8. Junginys arba jo druska pagal 1 punktą, kur junginys yra parinktas iš (2S)-2-((4-((4-(1,2-dihidroksietil)fenil)etinil) benzoil)(metil)amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamido, (2S)-N-hidroksi-2-((4-((4-(3-hidroksi-2-(hidroksimetil)propil) fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamido, (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-dihidroksietil)fenil)etinil)benzoil) (metil)amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamido, (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-dihidroksietil)fenil)etinil)benzoil)(metil) amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamido, (2S)-N-hidroksi-2-((4-((4-((1S)-1-hidroksi-2-metoksietil)fenil)etinil)benzoil) (metil)amino)-N',2-dimetilmalonamido, (2S)-N-hidroksi-2-((4-((4-((1S)-1-hidroksi-2-(2-hidroksietoksi)etil)fenil)etinil) benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamido, (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-dihidroksipropil)fenil)etinil)benzoil)(metil) amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamido, (2S)-2-((4-((4-((1S,2S)-1,2-dihidroksipropil)fenil)etinil)benzoil)(metil) amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamido, (2S)-2-((4-((4-(1,4-dihidroksibutil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamido ir (2S)-N-hidroksi-2-((4-((4-((1R)-1-hidroksi-3-metoksipropil)fenil)etinil)benzoil)(metil) amino)-N',2-dimetilmalonamido.

9. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur junginys yra (2S)-2-((4-((4-(1,2-dihidroksietil)fenil)etinil) benzoil)(metil)amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamidas arba jo druska.

10. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur junginys yra (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-dihidroksietil)fenil) etinil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamidas arba jo druska.

11. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur junginys yra (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-dihidroksietil)fenil) etinil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamidas arba jo druska.

12. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur junginys yra (2R)-2-((4-((4-((1R)-1,2-dihidroksietil)fenil) etinil)benzoil)(metil)amino)-N-hidroksi-N',2-dimetilmalonamidas arba jo druska.

13. Junginys arba jo druska pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur junginys yra (2S)-N-hidroksi-2-((4-((4-((1S)-1-hidroksi-2-metoksietil)fenil)etinil)benzoil)(metil)amino)-N',2-dimetilmalonamidas arba jo druska.

14. LpxC inhibitorius, apimantis junginį arba jo druską pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

15. Priešbakterinis agentas, apimantis junginį arba jo druską pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

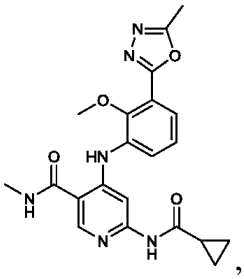
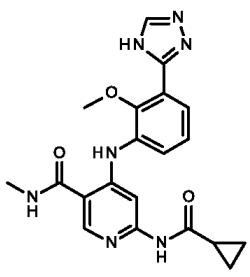
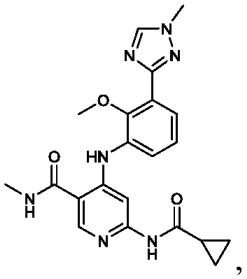
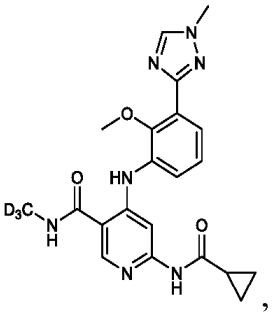
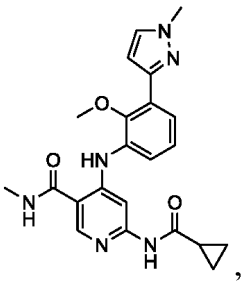
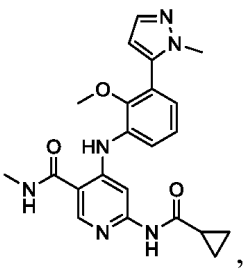
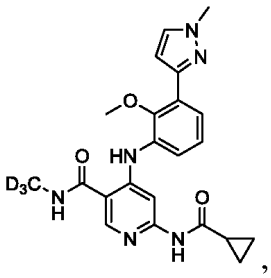
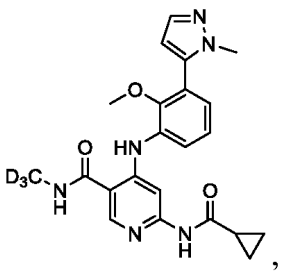
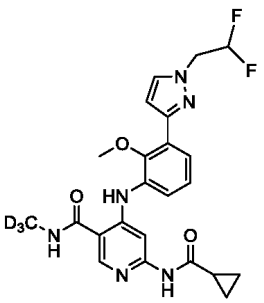
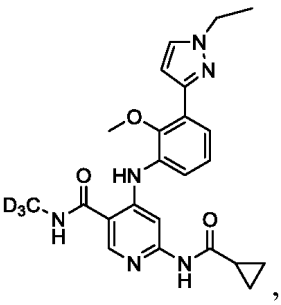
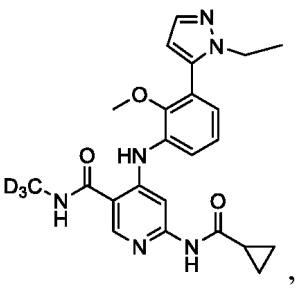
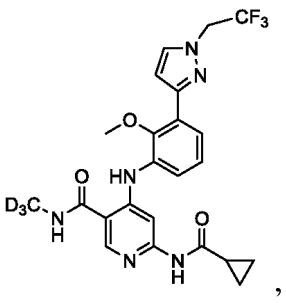
---

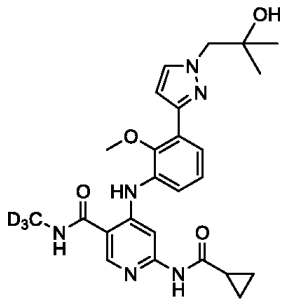
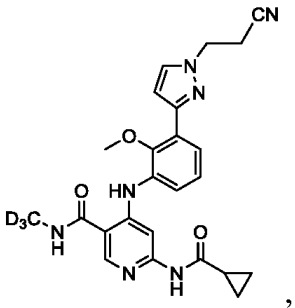
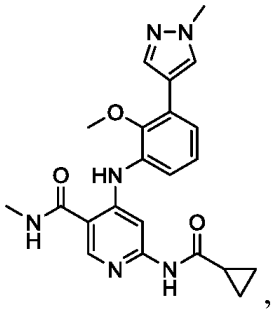
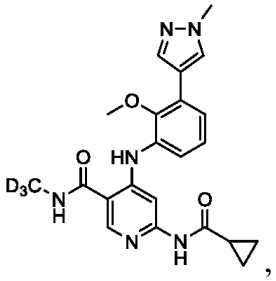
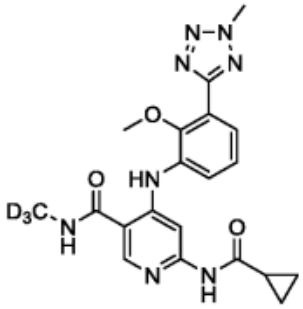
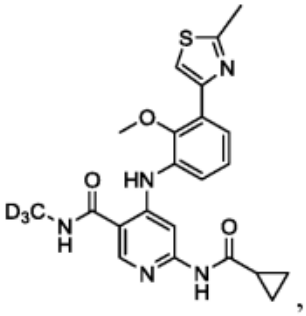
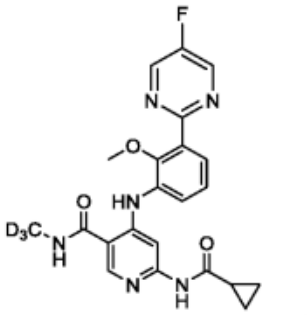
(51) Int.Cl. ***C07D 213/82*** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(11) **3066078**
(13) T
(96) 14702707.2
(96) 2014-01-16
(97) 2016-09-14
(97) 2019-05-22
(86) PCT/US2014/011769
(86) 2014-01-16
(87) WO 2015/069310
(87) 2015-05-14
(30) P130104090, 2013-11-07, AR
102140574, 2013-11-07, TW
(72) MOSLIN, Ryan M., US
WEINSTEIN, David S., US
WROBLESKI, Stephen T., US
ZHANG, Yanlei, US
TOKARSKI, John S., US
MERTZMAN, Michael E., US
LIU, Chunjian, US
(73) Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Alkilamidu-pakeisti piridilo junginiai, naudingi kaip IL-12, IL-23 ir (arba) IFN-alfa atsako moduliatoriai
Apibrėžties punktai: 4, brėžiniai: 0.

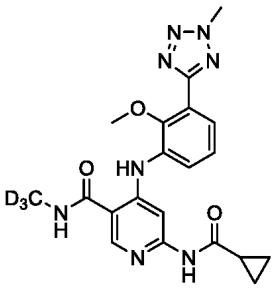
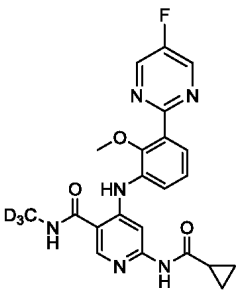
(57) 1. Junginys, turintis formulę:

,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,


,

,

,

,


,
arba

,

arba jo stereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas.

2. Junginys pagal 1 punktą, turintis formulę:


arba

,

arba jo stereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas.

3. Farmacinė kompozicija, apimanti vieną arba daugiau junginių arba jų stereoizomerų, tautomerų, farmaciniu požiūriu priimtinų druskų arba solvatų pagal 1 arba 2 punktą, ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą arba skiediklį.

4. Junginys arba jo stereoizomeras, tautomeras, farmaciniu požiūriu priimtina druska arba solvatas pagal 1 arba 2 punktą, skirti naudoti uždegiminės ar autoimuninės ligos gydymui.

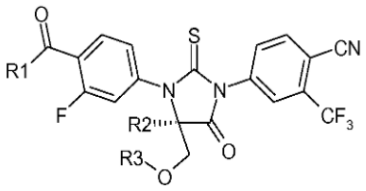
---

(51) Int.Cl. ***C07D 233/86*** (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(11) **3168214**
(13) T
(96) 15818878.9
(96) 2015-06-26
(97) 2017-05-17
(97) 2019-04-24
(86) PCT/RU2015/000395
(86) 2015-06-26

(87) WO 2016/007046
(87) 2016-01-14
(30) 2014127705, 2014-07-08, RU
(72) IVACHTCHENKO, Alexandre Vasilievich, RU
(73) R-PHARM OVERSEAS INC., Wilmington, DE 19801, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Pakeisti 2-tiokso-imidazolidin-4-onai ir jų spiro analogai, aktyvi priešvėžinė sudedamoji dalis, farmacinė kompozicija, medicininis paruošimas, prostatos vėžio gydymo būdas

Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.

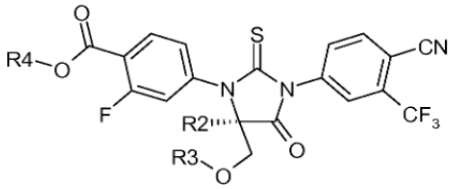
(57) 1. Junginiai, kurie yra pakeistų 2-tiokso-imidazolidino-4-onų (R)-stereoizomerai, išreikšti bendrąja formule 1,



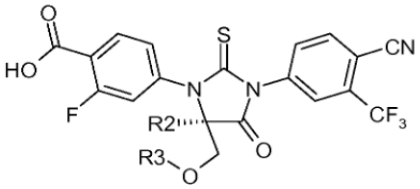
1

kur:
R1 yra OH, NH_2 arba OR4 grupė;
R2 ir R3 kartu yra CH_2-CH_2 grupė;
R4 yra C_1-C_4 alkilas arba ciklopropilas.

2. Junginiai pagal 1 punktą, kurie yra pakeistų 2-tiokso-imidazolidin-4-onų (R)-stereoizomerai, kurių bendroji formulė 1.1 arba 1.2,



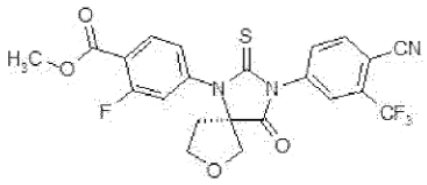
1.1



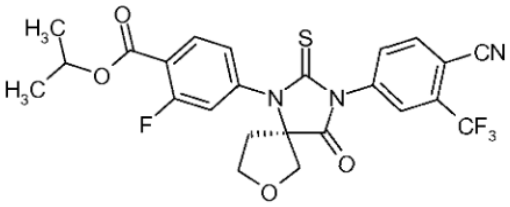
1.2

kur R2, R3 ir R4 yra kaip apibrėžta aukščiau.

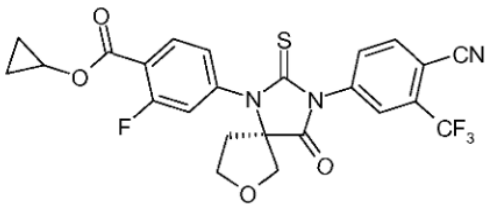
3. Junginiai pagal 1 punktą, kurie yra metil-4-[(R)-3-(3-metil-4-cianofenil)-4-okso-2-tiokso-7-oksa-1,3-diaza-spiro[4.4]non-1-il]-2-fluor-benzoatas 1.1.2,
izopropil-4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-okso-2-tiokso-7-oksa-1,3-diaza-spiro[4.4]non-1-il]-2-fluor-benzoatas 1.1.3, ciklopropil-4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-okso-2-tiokso-7-oksa-1,3-diaza-spiro[4.4]non-1-il]-2-fluor-benzoatas 1.1.4, 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-okso-2-tiokso-7-oksa-1,3-diaza-spiro[4.4]non-1-il]-2-fluor-benzenkarboksirūgštis 1.2.2, 4-[(R)-3-(3-metil-4-ciano-fenil)-4-okso-2-tiokso-7-oksa-1,3-diaza-spiro[4.4]non-1-il]-2-fluor-benzamidas 1.3.2



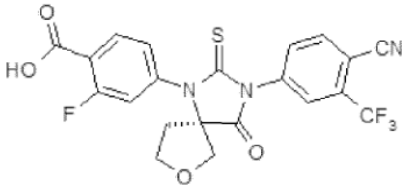
1.1.2



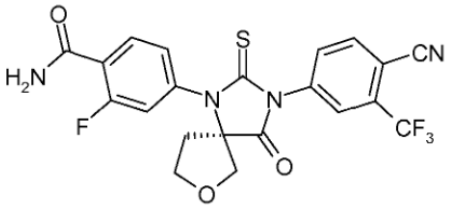
1.1.3



1.1.4

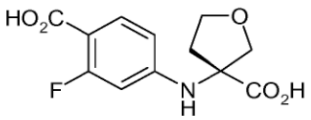


1.2.2

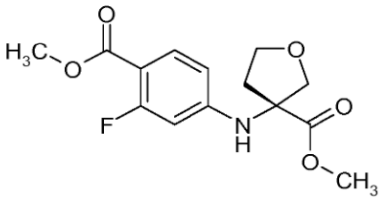


1.3.2

4. (R)-3-(4-karboksi-3-fluor-fenilamino)-tetrahidrofuran-3-karboksirūgštis 2.2,
arba metil (R)-3-(4-metoksikarbonil-3-fluor-fenilamino)-tetrahidrofuran-3-karboksilatas 2.4

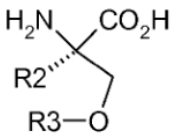


2.2

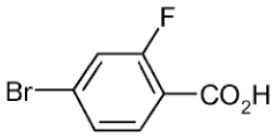


2.4

5. Junginių, išreikštų bendrąja formule 2.2, kaip apibrėžta 4 punkte, gavimo būdas, kuris susideda iš reakcijos tarp aminorūgšties (R)-stereoizomerų, išreikštų bendrąja formule 3.1, ir 4-brom-2-fluor-benzoinės rūgšties 3.2 dimetilformamide, dalyvaujant CuI ir bazei,



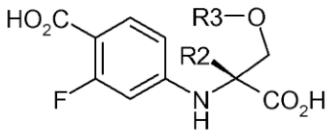
3.1



3.2

kur R2 kartu su R3 yra CH_2-CH_2 grupė.

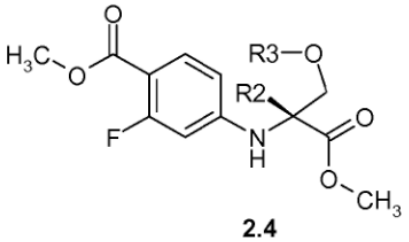
6. Junginių, išreikštų bendrąja formule 2.4, kaip apibrėžta 4 punkte, gavimo būdas, kuris susideda iš reakcijos tarp atitinkamo diacido 2.2 (R)-stereoizomerų ir alkoholio, dalyvaujant tionilo chloridui,



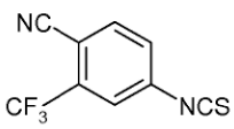
2.2

kur R2 kartu su R3 yra CH_2-CH_2 grupė.

7. Junginių, išreikštų bendrąja formule 1.1.2, kaip apibrėžta 3 punkte, gavimo būdas, kuris susideda iš reakcijos tarp atitinkamo diesterio 2.4 (R)-stereoizomerų ir 4-ciano-3-trifluormetil-benzilo izotiocianato 3.3. esant aukštesnei temperatūrai,



2.4



3.3

kur R2 ir R3 yra kaip apibrėžta aukščiau.

8. Rūgščių, išreikštų formule 1.2.2, kaip apibrėžta 3 punkte, gavimo būdas per esterių (R)-stereoizomerų šarminę hidrolizę, išreikštą bendrąja formule 1.1.2, kaip apibrėžta 3 punkte.

9. Esterių, išreikštų bendrąja formule 1.1, kaip apibrėžta 2 punkte, gavimo būdas, kuris susideda iš reakcijos tarp rūgščių, išreikštų formule 1.2, kaip apibrėžta 2 punkte, ir alkoholio ir tionilo chlorido.

10. Amidų 1.3.2, kaip apibrėžta 3 punkte, gavimo būdas, kuris susideda iš reakcijos tarp rūgščių, išreikštų bendrąja formule 1.2, kaip apibrėžta 2 punkte, ir amonio chlorido, dalyvaujant N-(3-dimetilamino-propil)-N'-etilkarbodiimidui, 1-hidroksibenzotriazolui ir trietilaminui dimetilformamide.

11. Junginys, išreikštas formule 1 pagal 1 punktą, kuris turi androgenų receptorių antagonisto savybes, kaip aktyvų ingredientą gamybai vaisto, skirto vėžio ligos gydymui.

12. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti vėžio gydymui, kuri turi androgenų receptorių antagonisto savybes, ir turi efektyvų kiekį junginio, išreikšto formule 1 pagal 1 punktą, ir inertinio užpildo tirpiklį.

13. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 punktą tabletėse, kapsulėse, injekcijose.

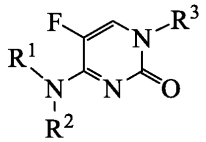
14. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 punktą, kur vėžys yra prostatos vėžys.

15. Farmacinė kompozicija, skirta naudoti pagal 12 punktą, kur vėžys yra krūties vėžys.

16. Farmacinės kompozicijos pagal 12 punktą gavimo būdas, maišant junginį, išreikštą formule 1 pagal 1 punktą, su

inertiniu užpildu ir (arba) tirpikliu.

(51) Int.Cl. ***C07D 239/47*** (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)
(11) **2519512**
(13) T
(96) 10807171.3
(96) 2010-08-05
(97) 2012-11-07
(97) 2019-03-20
(86) PCT/US2010/044576
(86) 2010-08-05
(87) WO 2011/017538
(87) 2011-02-10
(30) 232223 P, 2009-08-07, US
(72) BOEBEL, Timothy, US
BRYAN, Kristy, US
LORSBACH, Beth, US
MARTIN, Timothy, US
OWEN, W., US
POBANZ, Mark, US
THORNBURGH, Scott, US
WEBSTER, Jeffery, US
YAO, Chenglin, US
(73) Adama Makhteshim Ltd., 7019900 Israel, IL
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, Ilį „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) N1-Acil- 5-fluorpirimidinono dariniai
Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė II:



Formulė II

kur R^1 yra:

H; C_1-C_6-alkilas; benzilas arba -C(=O)R^8;

R^2 yra:

H arba C_1-C_6-alkilas;

alternatyviai R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu, sudarydami =CR^{11}N(R^{12})R^{13};

R^3 yra:

-C(=O)R^8 arba -C(=S)R^8;

R^5 nepriklausomai yra halogenas, C_1-C_6-alkilas, C_1-C_6-halogenalkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_1-C_6-halogenalkoksi, C_1-C_6-alkiltio, C_1-C_6-halogenalkiltio, halogentio, amino, C_1-C_6-alkilamino, C_2-C_6-dialkilamino, C_2-C_6-alkoksikarbonilas, C_2-C_6-alkilkarbonilas, nitro, hidroksilas arba ciano;

R^8 yra H, etilas, propilas, butilas, izopropilas, izobutilas, tret-butilas, pentilas, heksilas, ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, C_2-C_6-alkenilas, C_3-C_6-alkinilas, C_1-C_6-halogenalkilas, C_1-C_6-alkoksialkilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus, arba turėti pakaitas 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedo sistemą, arba turėti pakaitu 5-6-kondensuotą žiedo sistemą, arba turėti pakaitu 6-6-kondensuotą žiedo sistemą, kurių kiekviena turi 1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus; bifenilas arba naftilas, nebūtinai turintis 1-3 R^5 pakaitus;

R^{11} yra H arba C_1-C_4-alkilas;

R^{12} yra H, ciano, hidroksilas, C_1-C_4-alkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_2-C_6-alkilkarbonilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas

fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus;

alternatyviai, R^{11} ir R^{12} gali būti paimti kartu, sudarydami 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedą, turintį 1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus;

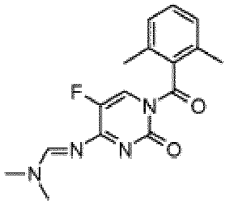
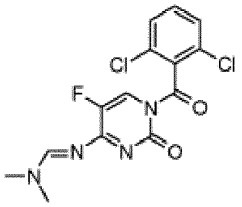
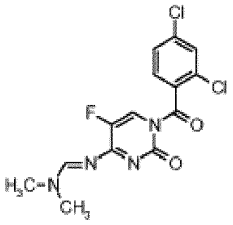
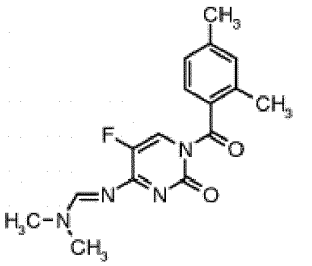
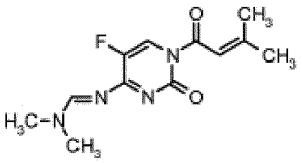
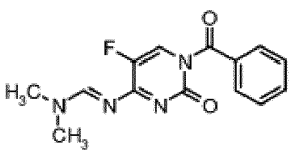
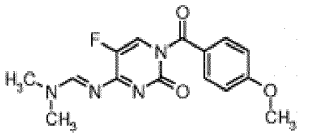
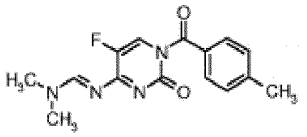
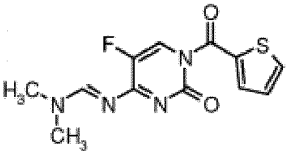
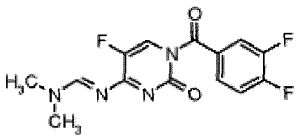
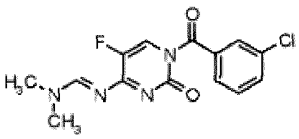
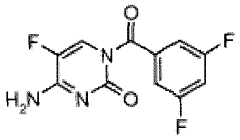
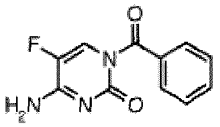
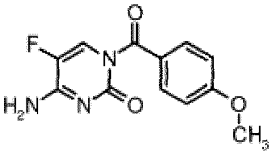
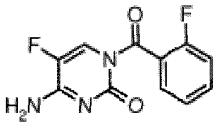
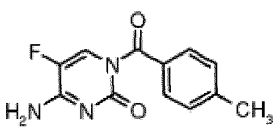
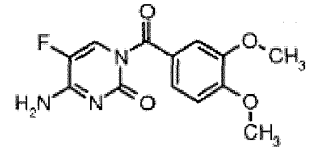
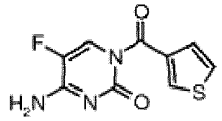
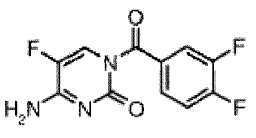
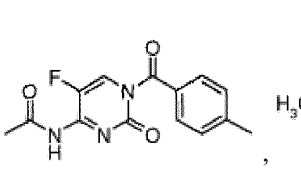
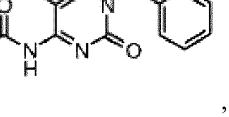
R^{13} yra H, C_1-C_4-alkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_2-C_6-alkilkarbonilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus; ir,

alternatyviai, R^{12} ir R^{13} gali būti paimti kartu, sudarydami 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedą, turintį 1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus, arba

yra jo optinis izomeras, druska arba hidratas,

kur alkilas yra šakotosios grandinės, tiesiosios grandinės arba ciklinės anglies atomų grandinės.

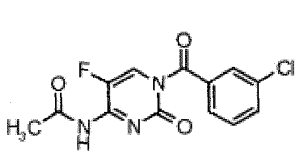
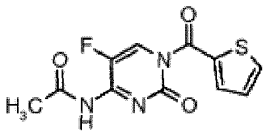
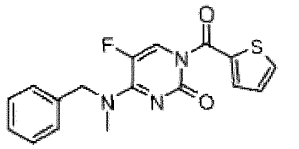
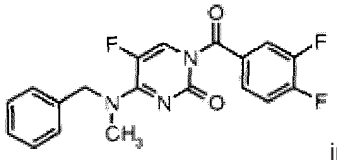
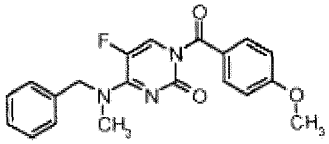
2. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

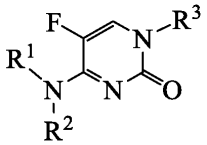
,


,

,

,


ir
,

arba jo optinis izomeras, druska arba hidratas.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kuris yra druskos formoje, kur ši druska yra hidrochloridas, hidrobromidas arba hidrojodidas.

4. Kompozicija, skirta kovai su grybelių patogeno poveikiu augalui arba to prevencijai, apimanti junginį, kurio formulė I:



Formulė I

kur R^1 yra:

H; C_1-C_6-alkilas; benzilas arba -C(=O)R^8;

R^2 yra:

H arba C_1-C_6-alkilas;

alternatyviai, R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu, sudarydami =CR^{11}N(R^{12})R^{13};

R^3 yra: -C(=O)R^8 arba -C(=S)R^8;

R^5 nepriklausomai yra halogenas, C_1-C_6-alkilas, C_1-C_6-halogenalkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_1-C_6-halogenalkoksi, C_1-C_6-alkiltio, C_1-C_6-halogenalkiltio, halogentio, amino, C_1-C_6-alkilamino, C_2-C_6-dialkilamino, C_2-C_6-alkoksikarbonilas, C_2-C_6-alkilkarbonilas, nitro, hidroksilas arba ciano;

R^8 yra H, C_1-C_6-alkilas, C_2-C_6-alkenilas, C_3-C_6-alkinilas, C_1-C_6-halogenalkilas, C_1-C_6-alkoksialkilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus, arba turėti pakaitais 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedo sistemą, arba turėti 5-6-kondensuotą žiedo sistemą, arba turėti 6-6-kondensuotą žiedo sistemą, kiekvienai turint 1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus; bifenilas arba naftilas, nebūtinai turintis 1-3 R^5 pakaitus;

R^{11} yra H arba C_1-C_4-alkilas;

R^{12} yra H, ciano, hidroksilas, C_1-C_4-alkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_2-C_6-alkilkarbonilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus;

alternatyviai, R^{11} ir R^{12} gali būti paimti kartu, sudarydami 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedą, turintį 1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus;

R^{13} yra H, C_1-C_4-alkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_2-C_6-alkilkarbonilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus; ir

alternatyviai, R^{12} ir R^{13} gali būti paimti kartu, sudarydami 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedą, turintį 1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus; arba

jo optinį izomerą, druską arba hidratą ir fitologiniu požiūriu priimtiną nešiklio medžiagą,

kur alkilas yra šakotosios grandinės, tiesiosios grandinės arba ciklinės anglies atomų grandinės.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, kur junginys, kurio formulė I yra druskos formoje, kur ši druska yra hidrochloridas, hidrobromidas arba hidrojodidas.

6. Kompozicija pagal 4 arba 5 punktą, kur grybelinis patogenas yra obuolių šašas (*Venturia inaequalis*), kviečių lapų septoriozė (*Septoria tritici*), cukrinių runkelių lapų rudmargė (Cercospora beticola), žemės riešutų lapų pažeidimai (*Cercospora arachidicola ir Cercosporidium personatum*) arba juodoji bananų sigatoka (*Mycosphaerella fijiensis*).

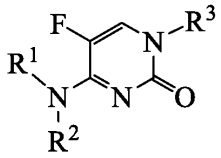
7. Kompozicija pagal 6 punktą, kur grybelinis patogenas yra kviečių lapų septoriozė (*Septoria tritici*).

8. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 4-7 punktų, kur kompozicija papildomai apima adjuvanto paviršinio aktyvumo medžiagą.

9. Kompozicija pagal 8 punktą, kur adjuvanto paviršinio aktyvumo medžiaga yra pasirinkta iš etoksilintų nonilfenolių, etoksilintų sintetinių arba gamtinių alkoholių, sulfogintaro rūgšties druskų arba esterių druskų, etoksilintų organosilikonų, etoksilintų riebalų aminų bei paviršinio aktyvumo medžiagų mišinių su mineralinėmis arba augalinėmis alyvomis.

10. Kompozicija pagal bet kurį vieną iš 4-9 punktų, kur kompozicija yra suformuluota kaip tirpalas, smulkūs milteliai, granulės, susidrėkinantys milteliai, tekantis koncentratas, emulsiją sudarantis koncentratas, suspensijos koncentratas, vandeninė suspensija arba emulsija.

11. Kovos su grybelių poveikiu augalui arba to prevencijos būdas, kuris apima tokias stadijas:
bent vieno junginio, kurio formulė I:



Formulė I
kur R^1 yra:
H; C_1-C_6-alkilas; benzilas arba -C(=O)R^8;
R^2 yra:
H arba C_1-C_6-alkilas;
alternatyviai, R^1 ir R^2 gali būti paimti kartu, sudarydami =CR^{11}N(R^{12})R^{13};
R^3 yra:
-C(=O)R^8 arba -C(=S)R^8;
R^5 nepriklausomai yra halogenas, C_1-C_6-alkilas, C_1-C_6-halogenalkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_1-C_6-halogenalkoksi, C_1-C_6-alkiltio, C_1-C_6-halogenalkiltio, halogentio, amino, C_1-C_6-alkilamino, C_2-C_6-dialkilamino, C_2-C_6-alkoksikarbonilas, C_2-C_6-alkilkarbonilas, nitro, hidroksilas arba ciano;
R^8 yra H, C_1-C_6-alkilas, C_2-C_6-alkenilas, C_3-C_6-alkinilas, C_1-C_6-halogenalkilas, C_1-C_6-alkoksialkilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus, arba turėti pakaitais 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedo sistemą, arba turėti 5-6-kondensuotą žiedo sistemą, arba turėti 6-6-kondensuotą žiedo sistemą, kiekvienai turint 1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus; bifenilas arba naftilas, nebūtinai turintis 1-3 R^5 pakaitus;
R^{11} yra H arba C_1-C_4-alkilas;
R^{12} yra H, ciano, hidroksilas, C_1-C_4-alkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_2-C_6-alkilkarbonilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus;
alternatyviai, R^{11} ir R^{12} gali būti paimti kartu, sudarydami 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedą, turintį 1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus;
R^{13} yra H, C_1-C_4-alkilas, C_1-C_6-alkoksi, C_2-C_6-alkilkarbonilas, fenilas arba benzilas, kur kiekvienas fenilas arba benzilas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus; ir,
alternatyviai, R^{12} ir R^{13} gali būti paimti kartu, sudarydami 5 arba 6 narių prisotintą arba neprisotintą žiedą, turintį1-3 heteroatomus, kur kiekvienas žiedas nebūtinai gali turėti 1-3 R^5 pakaitus, arba jo optinio izomero, druskos arba hidrato
fungicidiškai veiksmingą kiekį taiko mažiausiai vienam iš tokių objektų: augalui; greta augalo esančiam plotui; dirvožemiui, pritaikytam palaikyti augalo augimą; augalo šaknims; augalo lapijai ir sėklai, pritaikytai augalų auginimui, kur alkilas yra šakotosios grandinės, tiesiosios grandinės arba ciklinės anglies atomų grandinės.

12. Būdas pagal 11 punktą, kur junginys, kurio formulė I, yra druskos formoje, kur ši druska yra hidrochloridas, hidrobromidas arba hidrojodidas.

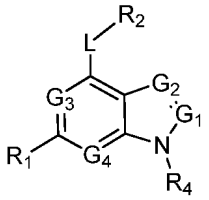
13. Būdas pagal 11 arba 12 punktą, kur junginio formulės I taikytina koncentracija yra nuo 0,1 iki 1000 ppm.

14. Būdas pagal bet kurį vieną iš 11-13 punktų, kur junginio formulės I taikytina koncentracija yra nuo 1 iki 500 ppm.

15. Būdas pagal bet kurį vieną iš 11-14 punktų, kur junginys formulės I yra taikomas intervale nuo 0,01 iki 0,45 g/m²

junginio.

(51) Int.Cl. ***C07D 473/34*** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(11) **2350078**
(13) T
(96) 09748626.0
(96) 2009-10-29
(97) 2011-08-03
(97) 2019-04-17
(86) PCT/US2009/062646
(86) 2009-10-29
(87) WO 2010/059401
(87) 2010-05-27
(30) 109821 P, 2008-10-30, US
242765 P, 2009-09-15, US
(72) BOITANO, Anthony, US
COOKE, Michael, US
PAN, Shifeng, US
SCHULTZ, Peter G., US
TELLEW, John, US
WAN, Yongqin, US
WANG, Xing, US
(73) Novartis AG, 4056 Basel, CH
The Scripps Research Institute, La Jolla, CA 92037, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Junginiai, kurie pagausina hemopoetinių kamieninių ląstelių kiekį
Apibrėžties punktai: 28, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė yra (I):



I

kurioje:

G_1 yra parinktas iš N ir CR_3;

G_2, G_3 ir G_4 nepriklausomai yra parinkti iš CH ir N; su sąlyga, kad mažiausiai 1 iš G_3 ir G_4 yra N; su sąlyga, kad G_1 ir G_2 abu nėra N;

L yra parinktas iš $-NR_{5a}(CH_2)_2-$, $-NR_{5a}(CH_2)_3-$, $-NR_{5a}CH(C(O)OCH_3)CH_2-$, $-NR_{5a}(CH_2)_2NR_{5b}-$, $-NR_{5a}(CH_2)_2S-$, $-NR_{5a}CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-NR_{5a}CH_2CH(OH)-$ ir $-NR_{5a}CH(CH_3)CH_2-$; kuriame R_{5a} ir R_{5b} nepriklausomai yra parinktos iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo;

R_1 yra parinktas iš fenilo, tiofenilo, furanilo, 1H-benzoimidazolilo, izochinolinilo, 1H-imidazopiridinilo, benzotiofenilo, pirimidinilo, piridinilo, 1H-imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, 1H-pirolilo ir tiazolilo; kur

R_1 minėtas fenilas, tiofenilas, furanilas, 1H-benzoimidazolilas, izochinolinilas, 1H-imidazopiridinilas, benzotiofenilas, pirimidinilas, piridinilas, 1H-imidazolilas, pirazinilas, piridazinilas, 1H-pirolilas arba tiazolilas gali būti pasirinktinai pakeisti 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš ciano, hidroksi, C_{1-4}alkilo, C_{1-4}alkoksi, halo, halo-pakeisto $-C_{1-4}$alkilo, halo-pakeisto $-C_{1-4}$alkoksi, hidroksi, amino, $-C(O)R_{8a}$, $-S(O)_{0-2}R_{8a}$, $-C(O)OR_{8a}$ ir $-C(O)NR_{8a}R_{8b}$; kur R_{8a} ir R_{8b} nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo;

R_2 yra parinkta iš $-S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}C(O)R_{6b}$, $-NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, fenilo, 1H-pirolopiridin-3-ilo, 1H-indolilo, tiofenilo, piridinilo, 1H-1,2,4-triazolilo, 2-oksoimidazolidinilo, 1H-pirazolilo, 2-okso-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo ir

1H-indazolilo; kuriame

R_{6a}, R_{6b} ir R_{6c} nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo; ir

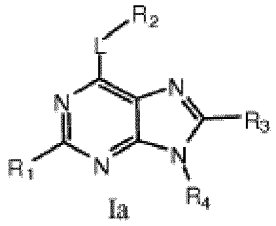
R_2 minėtasis fenilas, 1H-pirolopiridin-3-ilas, 1H-indolilas, tiofenilas, piridinilas, 1H-1,2,4-triazolilas, 2-oksoimidazolidinilas, 1H-pirazolilas, 2-okso-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilas arba 1H-indazolilas pasirinktinai yra pakeistas 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš hidroksi, halo, metilo, metoksi, amino, $-O(CH_2)_nNR_{7a}R_{7b}$, $–S(O)_2NR_{7a}R_{7b}$, $–OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ ir $–NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$; kur R_{7a} ir R_{7b} nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo;

R_3 yra parinktas iš vandenilio, C1-4alkilo ir bifenilo; ir

R_4 yra parinktas iš C_{1-10}alkilo, prop-1-en-2-ilo, cikloheksilo, ciklopropilo, 2-(2-oksopirolidin-1-il)etilo, oksetan-3-ilo, oksetan-2-il, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, benzilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo ir 1-(1-(2-okso-6,9,12-trioksa-3-azatetradekan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo; kuriame

minėtasis alkilas, ciklopropilas, cikloheksilas, 2-(2-oksopirolidin-1-il)etilas, oksetan-3-ilas, oksetan-2-ilas, benzhidrilas, tetrahidro-2H-piran-3-ilas, tetrahidro-2H-piran-4-ilas, fenilas, tetrahidrofuran-3-ilas, tetrahidrofuran-2-ilas, benzilas, (4-pentilfenil)(fenil)metilas arba 1-(1-(2-okso-6,9,12-trioksa-3-azatetradekan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilas pasirinktinai gali būti pakeistas 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš hidroksi, C_{1-4}alkilo ir halo-pakeisto C_{1-4}alkilo; arba jo druska.

2. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė 1a:



Ia

kurioje:

L yra $-NR_{5a}(CH_2)_2-$;

kur R_{5a} yra parinktas iš vandenilio ir C1-4alkilo;

R_1 yra parinktas iš fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, furan-3-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilo, izochinolin-4-ilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-pirol-2-ilo ir tiazol-5-ilo; kuriame

R_1 minėtasis fenilas, tiofen-2-ilas, tiofen-3-ilas, furan-3-ilas, 1H-benzo[d]imidazol-1-ilas, izochinolin-4-ilas, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-ilas, benzo[b]tiofen-3-ilas, pirimidin-5-ilas, piridini-2-ilas, piridin-4-ilas, 1H-imidazol-1-ilas, pirazin-2-ilas, piridini-3-ilas, piridazin-4-ilas, 1H-pirol-2-ilas arba tiazol-5-ilas gali būti pasirinktinai pakeistas 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš ciano, hidroksi, C_{1-4}alkilo, C_{1-4}alkoksi, halo, halo-pakeisto C_{1-4}alkilo, $-S(O)_{0-2}R_{8a}$ ir $–C(O)OR_{8a}$; kur R_{8a} yra parinkta iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo;

R_2 yra parinkta iš $-NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, fenilo, 1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oksoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-okso-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo ir 1H-indazol-3-ilo; kur

R_{6a}, R_{6b} ir R_{6c} nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo; ir

R_2 minėtas fenilas, 1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-ilas, 1H-indol-3-ilas, tiofen-3-ilas, piridin-2-ilas, piridin-3-ilas, piridin-4-ilas, 1H-1,2,4-triazol-5-ilas, 2-oksoimidazolidin-1-ilas, 1H-pirazol-3-ilas, 1H-pirazol-4-ilas, 2-okso-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilas arba 1H-indazol-3-ilas yra pasirinktinai pakeistas 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš hidroksi, halo, metoksi, amino, $-OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ ir $–NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$;

kur R_{7a} ir R_{7b} nepriklausomai yra parinkti iš vandenilio ir C_{1-4}alkilo; ir

R_4 yra parinkta iš izopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, izobutilo, cikloheksilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroksipropan-2-ilo, (S)-1-hidroksipropan-2-ilo, (R)-1-hidroksipropan-2-ilo, nonan-2-ilo, 2-(2-oksopirolidin-1-il)etilo, oksetan-3-ilo, oksetan-2-ilo, benzhidrilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo ir benzilo; kuriame

minėtas cikloheksilas, 2-(2-oksopirolidin-1-il)etilas, oksetan-3-ilas, oksetan-2-ilas, benzhidrilas, fenilas, tetrahidrofuran-3-ilas arba benzilas gali būti pasirinktinai pakeistas 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš C_{1-4}alkilo ir halo-pakeisto C_{1-4}alkilo.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kuriame R_2 yra parinkta iš karbamido, fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oksoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo ir 2-okso-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo; kuriame

R_2 minėtas fenilas, 1H-indol-2-ilas, 1H-indol-3-ilas, tiofen-3-ilas, piridin-2-ilas, piridin-3-ilas, piridin-4-ilas, 1H-1,2,4-triazol-3-ilas, 1H-1,2,4-triazol-5-ilas, 2-oksoimidazolidin-1-ilas, 1H-pirazol-3-ilas, 1H-pirazol-4-ilas arba 2-okso-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilas yra pasirinktinai pakeistas hidroksi, metoksi, metilu, halo, amino ir amino-sulfonilu.

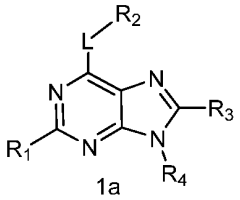
4. Junginys pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kuriame:

R_3 yra parinktas iš vandenilio, metilo ir bifenilo; ir

R_4 yra parinktas iš izopropilo, metilo, etilo, prop-1-en-2-ilo, izobutilo, cikloheksilo, sec-butilo, (S)-sec-butilo, (R)-sec-butilo, 1-hidroksipropan-2-ilo, (S)-1-hidroksipropan-2-ilo, (R)-1-hidroksipropan-2-ilo, nonan-2-ilo, 2-(2-oksopirolidin-1-il) etilo, oksetan-3-ilo, oksetan-2-ilo, benzhidrilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo ir benzilo; kuriame

minėtasis cikloheksilas, 2-(2-oksopirolidin-1-il)etilas, oksetan-3-ilas, oksetan-2-ilas, benzhidrilas, fenilas, tetrahidrofuran-3-ilas arba benzilas gali būti pasirinktinai pakeisti 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš metilo ir trifluormetilo.

5. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė yra 1a:



1a

kurioje

L yra $-NH(CH_2)_2-$;

R_1 yra parinktas iš fenilo, tiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, furan-3-ilo, furan-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, tiazol-4-ilo, 1H-pirol-2-ilo, tiazol-5-ilo ir piridin-3-ilo; kuriame

R_1 minėtasis fenilas, tiofen-3-ilas, tiofen-2-ilas, furan-3-ilas, furan-2-ilas, benzo[b]tiofen-3-ilas, pirimidin-5-ilas, piridin-4-ilas, piridin-2-ilas, pirazin-2-ilas, piridazin-3-ilas, piridazin-4-ilas, 1H-imidazol-1-ilas, tiazol-4-ilas, 1H-pirol-2-ilas, tiazol-5-ilas arba piridin-3-ilas yra pasirinktinai pakeistas 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš ciano, metilo, metil-sulfonilo, metoksi, halo, hidroksi, karboksilo, etoksi-karbonilo, metil-amino-karbonilo ir amino;

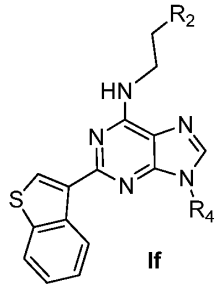
R_2 yra parinktas iš amino-sulfonilo, metil-karbonil-amino, karbamido, fenilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 2-oksoimidazolidin-1-ilo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-okso-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo ir 1H-indazol-5-ilo; kuriame

R_2 minėtasis fenilas, 1H-indol-2-ilas, 1H-indol-3-ilas, tiofen-2-ilas, tiofen-3-ilas, piridin-2-ilas, piridin-3-ilas, piridin-4-ilas, 1H-1,2,4-triazol-3-ilas, 1H-1,2,4-triazol-5-ilas, 2-oksoimidazolidin-1-ilas, 1H-pirazol-3-ilas, 1H-pirazol-4-ilas, 2-okso-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilas ir 1H-indazol-5-ilas yra pasirinktinai pakeistas hidroksi, metoksi, metilu, halo, amino ir amino-sulfonilu; ir

R_4 yra parinktas iš izopropilo, izobutilo, sec-butilo, 1-hidroksipropan-2-ilo, ciklopropilo, oksetan-3-ilo, oksetan-2-ilo, benzhidrilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, benzilo, (4-pentilfenil)(fenil)metilo ir 1-(1-(2-okso-6,9,12-trioksa-3-azatetradekan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilo; kuriame

minėtasis ciklopropilas, oksetan-3-ilas, oksetan-2-ilas, benzhidrilas, tetrahidro-2H-piran-3-ilas, tetrahidro-2H-piran-4-ilas, fenilas, tetrahidrofuran-3-ilas, tetrahidrofuran-2-ilas, benzilas, (4-pentilfenil)(fenil)metilas arba 1-(1-(2-okso-6,9,12-trioksa-3-azatetradekan-14-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etilas gali būti pasirinktinai pakeistas 1-3 radikalais, nepriklausomai parinktais iš metilo ir trifluormetilo.

6. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė yra 1f:



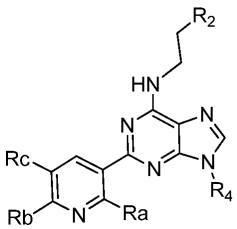
If

kurioje:

R_2 yra parinktas iš 1H-indol-3-ilas ir fenilas, pasirinktinai pakeistas hidroksi; ir

R_4 yra parinktas iš izopropilo, sec-butilo, benzhidrilo, nonan-2-ilo, oksetan-3-ilo ir tetrahidrofuran-3-ilo.

7. Junginys pagal 1 punktą, kurio formulė yra 1g:



Ig

kurioje:

R_2 yra parinktas iš 1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-ilo; 1H-indol-3-ilo, pasirinktinai pakeisto 1-2 radikalais, nepriklausomai parinktais iš halo, metilo ir metoksi; ir fenilo, pasirinktinai pakeisto t 1-2 radikalais, nepriklausomai parinktais iš metilo, halo ir hidroksi;

R_4 yra parinktas iš izopropilo, sec-butilo, 1-hidroksipropan-2-ilo, prop-1-en-2-ilo, benzhidrilo, nonan-2-ilo, oksetan-3-ilo ir tetrahidrofuran-3-ilo; ir

Ra, Rb ir Rc kiekvienas yra nepriklausomai parinkta iš vandenilio, ciano, metilo, halo, $-SO_2CH_3$ ir trifluormetilo.

8. Junginys pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris yra parinktas iš:

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-benzhidril-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(tiofen-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(4-(trifluormetil)benzil)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-izobutil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-metil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(4-metilbenzil)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;

2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-izopropil-N-(2-(tiofen-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;

3-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

2-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-fluorfenetil)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;

N-(4-aminofenetil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;

4-(2-(9-izopropil-2-(pirimidin-5-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-fenil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(furan-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

2-(benzo[b]tiofen-3-il)-N-(4-fluorfenetil)-9-fenil-9H-purin-6-amino;

4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(nonan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-sec-butil-9H-purin-6-amino;

4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

etilo 5-(6-(4-hidroksifenetilamino)-9-izopropil-9H-purin-2-il)nikotinato;

4-(2-((9-izopropil-2-(5-metoksipiridin-3-il)-9H-purin-6-il)amino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(6-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(4-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

5-(6-(4-hidroksifenetilamino)-9-izopropil-9H-purin-2-il)nikotino nitrilo;

4-(2-(2-(1H-imidazol-1-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(piridazin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(pirazin-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(4-chlorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

4-(2-(2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

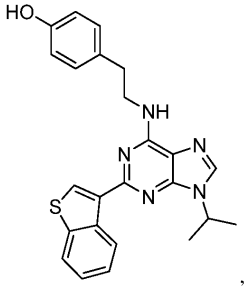
4-(2-((9-izopropil-2-(4-metiltiofen-3-il)-9H-purin-6-il)amino)etil)fenolio;

4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metoksifenolio;

N-[2-(6-metoksi-1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-[2-(5-metil-1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
1-(2-{[9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino}etil)imidazolidin-2-ono;
N-(2-{[9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-il]amino}etil)piridin-2-amino;
9-(propan-2-il)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-{2-[(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil]etil}-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
1-(2-{[2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino}etil)imidazolidin-2-one;
N-[2-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil]-2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amino;
N-(2-{[2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino}etil)piridin-2-amino;
2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-N-[3-(1H-pirazol-4-il)propil]-9H-purin-6-amino;
2-(1-benzotiofen-3-il)-N-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil]-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-amino;
(2-{[2-(1-benzotiofen-3-il)-9-(propan-2-il)-9H-purin-6-il]amino}etil)karbamido;
N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-9-(propan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-(4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenil)metane-sulfonamido;
4-(2-(2-(piridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)propil)fenolio;
4-(2-(9-(oksetan-3-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-(1-hidroksipropan-2-il)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenilo sulfamato;
4-(2-(2-(2-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(1-metil-1H-pirol-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(tiazol-5-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
5-(9-sec-butil-6-(4-hidroksi-3-metilfenetilamino)-9H-purin-2-il)nikotinonitrilo;
9-izopropil-N-(2-(5-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-(oksetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(2-(5-chlorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(5-(trifluormetil)piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
5-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-9-sec-butil-9H-purin-2-il)nikotino nitrilo;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
(S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
(S)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
5-(6-(4-hidroksifenetilamino)-9-(oksetan-3-il)-9H-purin-2-il)nikotino nitrilo;
4-(2-(6-(5-fluorpiridin-3-il)-1-izopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(6-(benzo[b]tiofen-3-il)-1-izopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenolio;
(R)-4-(2-(2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-metilfenolio;
5-(6-(4-hidroksifenetilamino)-9-izopropil-9H-purin-2-il)pikolino nitrilo;
3-(6-(4-hidroksifenetilamino)-9-izopropil-9H-purin-2-il)izonikotino nitrilo;
4-(2-(2-(5-fluorpiridin-3-il)-7-izopropil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenolio;
3-(6-(4-hidroksifenetilamino)-9-izopropil-9H-purin-2-il)pikolino nitrilo;
4-(2-(9-izopropil-2-(6-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(izochinolin-4-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
2-chlor-4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
3-fluor-4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
N-(2-(5-chlor-1H-indol-3-il)etil)-9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(5-fluor-1H-indol-3-il)etil)-9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(9-izopropil-2-(piridin-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenolio;
4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(oksetan-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;

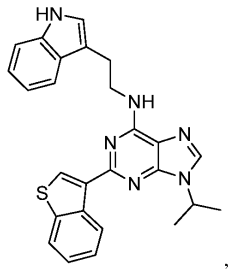
(S)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
(R)-4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-olio;
(R)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-olio;
(S)-2-(6-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9H-purin-9-il)propan-1-olio;
(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-(tetrahidrofuran-3-il)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(2-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(2-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(6-(5-fluorpiridin-3-il)-1-izopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(2-(4,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-N-(2-(piridin-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)-1-hidroksietil)fenolio;
2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-N-(2-(6-metoksi-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;
2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-N-(2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-(prop-1-en-2-il)-9H-purin-6-amino;
5-(2-(2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)piridin-2-olio;
N-(2-(1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;
N-(2-(6-(2-(dietilamino)etoksi)-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;
4-(2-(5-(5-fluorpiridin-3-il)-3-izopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etil)fenolio;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-sec-butil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(2-propil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
3-(2-(2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-ilamino)etil)-1H-indol-6-olio;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-izopropil-2-(5-metilpiridin-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-9-izopropil-2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-9H-purin-6-amino;
2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-N-(2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-(oksetan-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-(5-metilpiridin-3-il)-9-(oksetan-3-il)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(6-fluor-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;
2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-N-(2-(6-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;
2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-N-(2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;
N-(2-(4-fluor-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;
N-(2-(7-fluor-1H-indol-3-il)etil)-2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-9H-purin-6-amino;
2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-izopropil-N-(2-(4-metil-1H-indol-3-il)etil)-9H-purin-6-amino;
4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-7-izopropil-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(2-(5-fluorpiridin-3-il)-9-(1-hidroksipropan-2-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)-2-metilfenolio;
4-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-9-cikloheksil-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio;
4-(2-(9-izopropil-2-(tiofen-3-il)-9H-purin-6-ilamino)etil)fenolio; ir
1-(2-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-6-(4-hidroksifenetilamino)-9H-purin-9-il)etil)pirolidin-2-ono;
arba jų druskų.

9. Junginys pagal 1 punktą, kai junginys yra apibūdinamas formule:

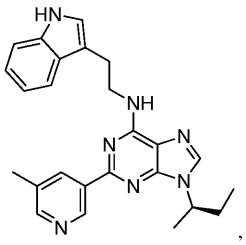


,

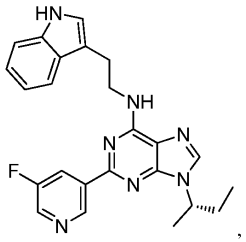
arba jo druska; arba
formule:



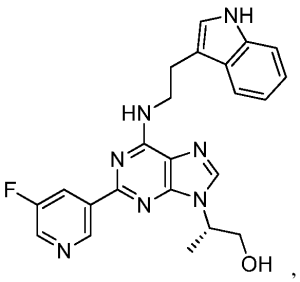
arba jo druska; arba
formule:



arba jo druska; arba
formule:

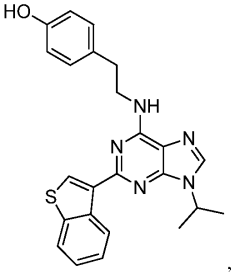


arba jo druska; arba
formule:



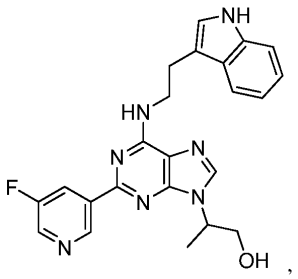
arba jo druska.

10. Junginys pagal 1 punktą, kai junginys yra apibūdinamas formule:



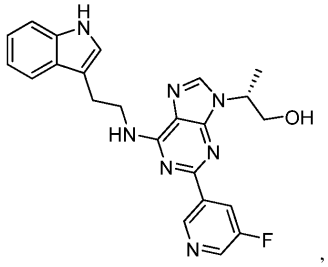
arba jo druska.

11. Junginys pagal 1 punktą, kai junginys yra apibūdinamas formule:



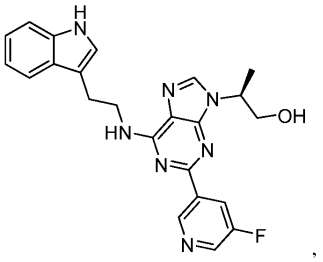
arba jo druska.

12. Junginys pagal 1 punktą, kai junginys yra apibūdinamas formule:



arba jo druska.

13. Junginys pagal 1 punktą, kai junginys yra apibūdinamas formule:



arba jo druska.

14. Kompozicija, apimanti junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

15. Kamieninių ir pirmtakų ląstelių skaičiaus padidinimo in vitro arba ex vivo būdas; kai minėtasis būdas apima kamieninių ląstelių sąlytį su junginiu pagal bet kurį iš 1-13 punktų, kai junginys gali antagonizuoti arilo angliavandenilio receptoriaus aktyvumą ir (arba) raišką, ir (arba) paskesnį arilo angliavandenilio receptoriaus mechanizmo efektorių.

16. Junginys pagal bet kurį iš 1-13 punktų, skirtas panaudoti gydymo būdui, padidinant kamieninių ir pirmtakų ląstelių skaičių; kai junginys gali antagonizuoti arilo angliavandenilio receptoriaus aktyvumą ir (arba) raišką, ir (arba) paskesnį arilo angliavandenilio receptoriaus mechanizmo efektorių.

17. Būdas pagal 15 punktą arba junginys, skirtas panaudoti gydymo būdui pagal 16 punktą, kuriame: (i) kamieninės ląstelės yra žmogaus; ir (arba) (ii) kamieninės ląstelės yra gautos iš kaulų čiulpų, kai kamieninės ląstelės yra gautos iš virkštelės kraujo ir (arba) kamieninės ląstelės yra hemopoetinės kamieninės ląstelės.

18. Hemopoetinių kamieninių ląstelių pagausinimo *ex vivo* būdas, kai būdas apima (a) pradinių hemopoetinių kamieninių ląstelių populiacijos pateikimą ir (b) minėtos pradinių ląstelių populiacijos auginimą *ex vivo*, naudojant junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų sąlygomis tinkamomis padauginti hemopoetines kaminines ląsteles, kur junginys gali antagonizuoti arilo angliavandenilio receptoriaus aktyvumą ir (arba) raišką, ir (arba) paskesnį arilo angliavandenilio receptoriaus mechanizmo efektorių; ir pasirinktinai kai paskesnis arilo angliavandenilio receptoriaus mechanizmo efektorius yra parinktas iš Cip1B1, Cip1A1, Beta katenino, AHRR, STAT5 ir STAT1.

19. Būdas pagal 18 punktą, kur:

(a) minėtoji pradinė ląstelių populiacija yra praturtinta CD34+ ląstelės; arba

(b) minėtoji pradinė ląstelių populiacija yra gauta iš virkštelės kraujo ląstelių; arba

(c) minėtoji pradinė ląstelių populiacija yra gauta iš vieno arba dviejų virkštelės kraujo vienetų, pageidautina iš vieno virkštelės kraujo vieneto; arba

(d) minėtoji pradinė ląstelių populiacija yra gauta iš mobilizuotų periferinių kraujo ląstelių, pasirinktinai kai mobilizuotos periferinės kraujo ląstelės yra gautos iš vieno žinduolio individo.

20. Būdas pagal 18 arba 19 punktą, kai:

(a) minėtoji pradinė ląstelių populiacija iš esmės susideda iš CD34+ ląstelių, išgrynintų iš vienos arba dviejų virkštelės kraujo vienetų, pageidautina iš vieno virkštelės kraujo vieneto; arba

(b) hemopoetinių kamieninių ląstelių pagausinimo minėtosios sąlygos apima minėtosios pradinės ląstelių populiacijos auginimą naudojant pakankamą IL6, Flt3-L, TPO ir SCF kiekį; arba

(c) minėto junginio yra pridedama į ląstelių kultūros terpę tarp 1pM ir 10μM koncentracijos; arba

(d) minėtoji pradinė ląstelių populiacija iš esmės susideda iš CD34+ ląstelių, išgrynintų iš vienos arba dviejų virkštelės kraujo vienetų, pageidautina iš vieno virkštelės kraujo vieneto; arba

(e) minėtoji pradinė ląstelių populiacija yra auginama naudojant minėtąjį junginį laiką, pakankamą CD34+ ląstelių pagausinimui 10-50000 kartų; arba

(f) būdas apima pagausintų ląstelių pakartotinį suspendavimą farmaciniu požiūriu priimtinoje terpėje tinkamoje skirti šeimininkui žinduoliui.

21. Rinkinys, skirtas hemopoetinių kamieninių ląstelių pagausinimui, apimantis junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų ir naudojimo instruksijas pagal bet kurį iš 18-20 punktų ir, pasirinktinai, vieną arba daugiau iš: citokinų, augimo faktorių ir ląstelių auginimo terpės, kai minėtasis vienas arba daugiau citokinų arba augimo faktorių, pageidautina yra parinkti iš grupės, susidedančios iš IL6, Flt3-L, SCF ir TPO.

22. Kompozicija, apimanti ląstelių populiaciją su pagausintomis hemopoetinėmis kamieninėmis ląstelėmis ir junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

23. Kompozicija pagal 22 punktą, kurioje:

(a) minėtoji ląstelių populiacija su pagausintomis hemopoetinėmis kamieninėmis ląstelėmis yra gauta iš vieno arba dviejų virkštelės kraujo vienetų, pageidautina iš vieno virkštelės kraujo vieneto, kai minėtoje kompozicijoje iš viso yra mažiausiai 10^5 ląstelių, 10^7 ląstelių, 10^8 ląstelių arba 10^9 ląstelių kiekis ir kai tarp visų 20-100% ląstelių yra CD34+ ląstelės; arba

(b) minėtoje kompozicijoje tarp visų ląstelių yra 0,1%-40% ląstelių, ekspresuojančių CD34 ir Ti1 žymenis; ir 20-80% ląstelių, ekspresuojančių CD34 ir CD45RA žymenis; tarp visų ląstelių 10-95% ląstelių yra CD38+; ir 5-70% ląstelių yra CD133+; arba

(c) minėtoji kompozicija yra tinkama intraveninei infuzijai ir minėtoje kompozicijoje yra mažiausiai 10^4 ląstelių/kg perpiltų pacientui, pageidautina nuo 10^5 ląstelių/kg iki 10^9 ląstelių/kg.

24. Kompozicija pagal 22 arba 23 punktą, skirta panaudoti alogeninių hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos metodui žinduolio individe.

25. Junginys pagal bet kurį iš 1-13 punktų arba kompozicija pagal 22 arba 23 punktą, skirti panaudoti gydymo būdui, pagausinant hemopoetines kamienines ląsteles, kuris yra naudojamas gydyti nuo paveldėtos imunodeficito ligos, autoimuninės ligos ir (arba) hemopoetinio sutrikimo.

26. Junginys arba kompozicija, skirti panaudoti gydymo būdui pagal 25 punktą, kai:

(a) gydymas yra autologinė transplantacija ir hemopoetinis sutrikimas yra parinktas iš išsėtinės mielomos, neHodžkino limfomos, Hodžkino ligos, ūminės mieloidinės leukemijos, neuroblastomos, embrioninių ląstelių navikų, autoimuninių sutrikimų ir amiloidozės; arba

(b) autoimuniniai sutrikimai yra parinkti iš sisteminės raudonosios vilkligės ir sisteminės sklerozės; arba

(c) hemopoetinis sutrikimas yra parinktas iš ūminės mieloidinės leukemijos, ūmios limfoblastinės leukemijos, lėtinės mieloidinės leukemijos, lėtinės limfocitinės leukemijos, mieloproliferacinių sutrikimų, mielodisplazinių sindromų, išsėtinės mielomos, neHodžkino limfomos, Hodžkino ligos, aplastinės anemijos, grynosios raudonųjų kraujo ląstelių aplazijos, paroksizminės naktinės hemoglobinurijos, Fanconi anemijos, didžiosios talasemijos, pjautuvinių ląstelių anemijos, sunkaus mišraus imuninės sistemos nepakankamumo, Wiskott-Aldrich sindromo, hemofagocitinės limfohistiocitozės ir įgimtų medžiagų apykaitos sutrikimų, pavyzdžiui, mukopolisacharidozės, Gaucher ligos, metachromatinės leukodistrofijos ir adrenoleukodistrofijos.

27. Būdas pagal 18 punktą, kur minėtąją pradinę ląstelių populiaciją iš esmės sudaro CD34+ ląstelės, išgrynintos iš vienos arba dviejų virkštelės kraujo vienetų, pageidautina iš vieno virkštelės kraujo vieneto ir

(i) minėtoji pradinė ląstelių populiacija yra auginama naudojant junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų maždaug 3-90 parų, pageidautina 7-35 paras; ir (arba)

(ii) minėtoji pradinė ląstelių populiacija yra auginama naudojant junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų laiką pakankamą pagausinti CD34+ ląsteles nuo 100 iki 10000 kartų.

28. Būdas pagal 27 punktą, kai minėtoji pradinė ląstelių populiacija yra auginama naudojant junginį pagal bet kurį iš 1-13 punktų ne ilgau negu 21 parą, 14 parų arba 7 paras ir (arba) iki yra ląstelių kiekis pagausinamas nustatytą kiekį kartų ir gaunamos būdingosios ląstelių populiacijos.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 35/12 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
C12N 5/0789 (2006.01)

(11) **2807165**

(13) T

(96) 13740815.9

(96) 2013-01-25

(97) 2014-12-03

(97) 2019-05-15

(86) PCT/CA2013/050052

(86) 2013-01-25

(87) WO 2013/110198

(87) 2013-08-01

(30) 201261591521 P, 2012-01-27, US

(72) SAUVAGEAU, Guy, CA
GAREAU, Yves, CA
RUEL, Réjean, CA
GINGRAS, Stéphane, CA
FARES, Iman, CA

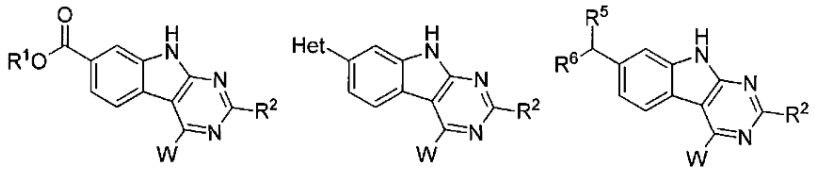
(73) Université de Montréal, Montréal, QC H3T 1J4, CA

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Pirimido[4,5-b]indolo dariniai ir jų panaudojimas kraujodaros kamieninių ląstelių dauginime

Apibrėžties punktai: 15, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, kurio formulė IIA, formulė IIB arba formulė IIC



IIA IIB IIC

arba jo druska,

Het yra 3-7 narių heterociklas, pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^1 arba R^A;

R^5 ir R^6 yra vienodi arba skirtingi ir kiekvienas nepriklausomai yra L arba jie jungiasi kartu su C, kad sudarytų 5-narį žiedą, kuris pasirinktinai apima vieną arba daugiau heteroatomų, parinktų iš N, O ir S, kur pasirinktinai žiedas yra pakeistas vienu arba daugiau R^1 arba R^A;

W yra 74) $-(N(R_1)-L)_n-N(R_1)R_1$,

arba W yra

1) -H,

2) -halogenas,
3) -OR^1,
4) -L-OH,
5) -L-OR^1,
6) -SR^1,
7) -CN,
8) -$P(O)(OR^1)(OR^1)$,
9) -NHR^1,
10) -$N(R^1)R^1$,
11) -L-NH_2,
12) -L-NHR^1,
13) -L-$N(R^1)R^1$,
14) -L-SR^1,
15) -L-$S(O)R^1$,
16) -L-$S(O)_2R^1$,
17) -L-$P(O)(OR^1)(OR^1)$,
18) -$C(O)OR^1$,
19) -$C(O)NH_2$,
20) -$C(O)NHR^1$,
21) -$C(O)N(R^1)R^1$,
22) -$NHC(O)R^1$,
23) -$NR^1C(O)R^1$,
24) -$NHC(O)OR^1$,
25) -$NR^1C(O)OR^1$,
26) -$OC(O)NH_2$,
27) -$OC(O)NHR^1$,
28) -$OC(O)N(R^1)R^1$,
29) -$OC(O)R^1$,
30) -$C(O)R^1$,
31) -$NHC(O)NH_2$,
32) -$NHC(O)NHR^1$,
33) -$NHC(O)N(R^1)R^1$,
34) -$NR^1C(O)NH_2$,
35) -$NR^1C(O)NHR^1$,
36) -$NR^1C(O)N(R^1)R^1$,
37) -$NHS(O)_2R^1$,
38) -$NR^1S(O)_2R^1$,
39) -$S(O)_2NH_2$,
40) -$S(O)_2NHR^1$,
41) -$S(O)_2N(R^1)R^1$,
42) -$S(O)R^1$,
43) -$S(O)_2R^1$,
44) -$OS(O)_2R^1$,
45) -$S(O)_2OR^1$,
46) -benzilas pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 R^A arba R^1 pakaitais,
47) -L-heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heteroarilo grupių
48) -L-heterociklilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heterociklilo grupių,
49) -L-arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir arilo grupių,
50) -L-$NR^1(R^1)$,
51) -L-)$_2$NR1,
52) -L-$(N(R^1)\text{-}L)_n\text{-}N(R^1)R^1$,

53) -L-(N(R^1)-L)$_n$-heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heteroarilo grupių,

54) -L-(N(R^1)-L)$_n$-heterociklilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heterociklilo grupių,

55) -L-(N(R^1)-L)$_n$-arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir arilo grupių,

56) -O-L-N(R^1)R^1,

57) -O-L-heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heteroarilo grupių,

58) -O-L-heterociklilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heterociklilo grupių,

59) -O-L-arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir arilo grupių,

60) -O-L)$_2$-NR^1,

61) -O-L-(N(R^1)-L)$_n$-N(R^1)R^1,

62) -O-L-(N(R^1)-L)$_n$-heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heteroarilo grupių,

63) -O-L-(N(R^1)-L)$_n$-heterociklilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heterociklilo grupių,

64) -O-L-(N(R^1)-L)$_n$-arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų,

65) -S-L-heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų,

66) -S-L-heterociklilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų,

67) -S-L-arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir arilo grupių,

68) -S-L)$_2$NR^1,

69) -S-L-(N(R^1)-L)$_n$-N(R^1)R^1,

70) -S-L-(N(R^1)-L)$_n$-heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A pakaitų,

71) -S-L-(N(R^1)-L)$_n$-heterociklilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A pakaitų,

72) -S-L-(N(R^1)-L)$_n$-arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A pakaitų,

73) -NR^1(R^1),

75) -N(R^1)L)$_2$-NR^1,

76) -(N(R^1)-L)$_n$-N(R^1)R^A,

77) -(N(R^1)-L)$_n$-heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų,

78) -(N(R^1)-L)$_n$-heterociklilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų,

79) -(N(R^1)-L)$_n$-arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų,

80) -heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A pakaitų, arba

81) -arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A pakaitų,

ir kur kiekvienas pakaitas yra pasirinktinai prijungtas prie L grupės, jeigu jo dar nėra

ir kur, kai du R^1 pakaitai yra toje prie to paties azoto atomo, tada kiekvienas R^1 pakaitas yra nepriklausomai parinktas iš R1 aprašytų reikšmių sąrašo,

ir kur n yra sveikas skaičius, lygus 0, 1, 2, 3, 4 arba 5,

ir kur, kai (R^1) ir R^1 yra prijungti prie azoto atomo, jie pasirinktinai jungiasi kartu su azoto atomu, kad sudarytų 3-7 narių žiedą, kuris pasirinktinai apima vieną arba daugiau kitų heteroatomų, parinktų iš N, O ir S, pasirinktinai žiedas yra pakeistas vienu arba daugiau R^1 arba R^A;

L yra 4) -C_{3-7} cikloalkilas arba 1)-C_{1-6} alkilas,

arba L yra

2) -C_{2-6} alkenilas,

3) -C_{2-6} alkinilas,

5) -C_{3-7} cikloalkenilas,

6) heterociklilas,

7) -C_{1-6} alkil-C_{3-7} cikloalkilas,

8) -C_{1-6} alkil-heterociklilas,

9) arilas, arba

10) heteroarilas,

ir kur alkilo, alkenilo, alkinilo, cikloalkilo, cikloalkenilo, heterociklilo, arilo ir heteroarilo grupės kiekviena yra nepriklausomai pasirinktinai pakeista vienu arba dviem R^A pakaitais;

R^1 yra

1) -H,

2) -C_{1-6} alkilas,

3) -C_{2-6} alkenilas,

4) -C_{2-6} alkinilas,

5) -C_{3-7} cikloalkilas,

6) -C_{3-7} cikloalkenilas,

7) -C_{1-5} perfluorintas,

8) -heterociklilas,

9) -arilas,

10) -heteroarilas,

11) -benzilas, arba

12) 12) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oksoheksahidro-1H-tien[3,4-d]imidazol-4-il]pentanoilas ir kur alkilo, tealkenilo, alkinilo, cikloalkenilo, perfluorinto alkilo, heterociklilo, arilo, heteroarilo ir benzilo grupės yra kiekviena nepriklausomai pasirinktinai pakeista 1, 2 arba 3 R^A arba R^1 pakaitais;

R^2 yra 7) benzilas pasirinktinai pakeistas 1, 2 arba 3 R^A arba R^1 pakaitais; arba 1) -H,

arba R^2 yra

2) -C_{1-6} alkilas,

3) -SR^1,

4) -$C(O)R^1$,

5) -$S(O)R^1$,

6) -$S(O)_2R^1$,

8) -L-heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heteroarilo grupių,

9) -L-heterociklilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir heterociklilo grupių,

10) -L-arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, prijungtų prie bet kurio arba abiejų L ir arilo grupių,

11) -heteroarilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų, arba

12) -arilas pasirinktinai pakeistas vienu arba daugiau R^A arba R^1 pakaitų,

ir kur kiekvienas pakaitas yra pasirinktinai prijungtas prie L grupės, jeigu jo dar nėra;

R^A yra

1) -halogenas,

2) -CF_3,

3) -OH,

4) -OR^1,

5) -L-OH,

6) -L-OR^1,

7) -OCF_3,

8) -SH,

9) -SR^1,

10) -CN,

11) -NO_2,

12) -NH_2,

13) -NHR^1,

14) -NR^1R^1,

15) -L-NH_2,

16) -L-NHR^1,

17) -L-NR^4R^1,

18) -L-SR^1,

19) -L-$S(O)R^1$,

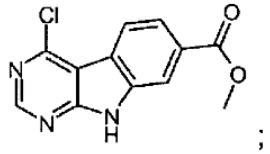
20) -L-$S(O)_2R^1$,

21) -C(O)OH,

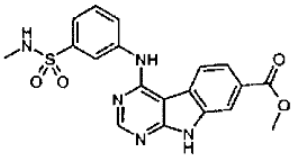
22) -$C(O)OR^1$,

23) -$C(O)NH_2$,

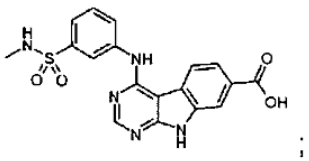
24) -C(O)NHR^1,
25) -C(O)N(R^1)R^1,
26) -NHC(O)R^1,
27) -NR^{1}C(O)R^1,
28) -NHC(O)OR^1,
29) -NR^{1}C(O)OR^1,
30) -OC(O)NH_2,
31) -OC(O)NHR^1,
32) -OC(O)N(R^1)R^1,
33) -OC(O)R^1,
34) -C(O)R^1,
35) -NHC(O)NH_2,
36) -NHC(O)NHR^1,
37) -NHC(O)N(R^1)R^1,
38) -NR^{1}C(O)NH_2,
39) -NR^{1}C(O)NHR^1,
40) -NR^{1}C(O)N(R^1)R^1,
41) -NHS(O)$_2$R^1,
42) -NR^{1}S(O)$_2$R^1,
43) -S(O)$_2$$NH_2$,
44) -S(O)$_2$NHR^1,
45) -S(O)$_2$N(R^1)R^1,
46) -S(O)R^1,
47) -S(O)$_2$R^1,
48) -OS(O)$_2$R^1,
49) -S(O)$_2$OR^1,
50) -benzilas,
51) -N_3, arba
52) -C(-N=N-)(CF_3),
ir kur benzilo grupė yra pasirinktinai pakeista 1, 2 arba 3 R^A arba R^1 pakaitais,
su sąlyga, kad junginys, kurio formulė IIA, formulė IIB arba formulė IIC yra kitoks, negu



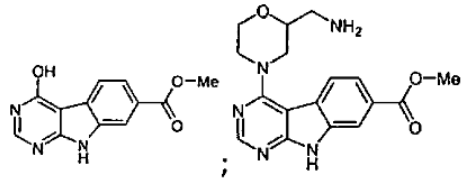
;



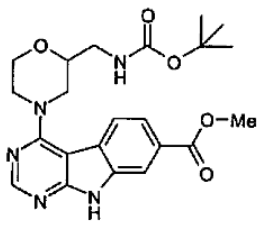
;



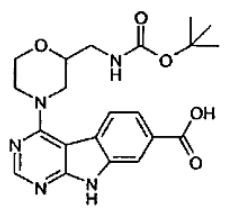
;



;



;

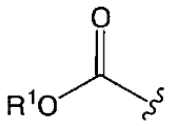


.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur heteroatomas yra N 5-nariame žiede, kurį sudaro R^5 ir R^6 kartu.

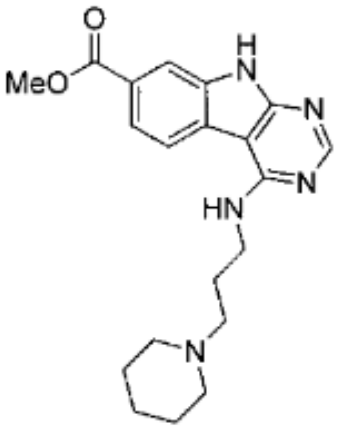
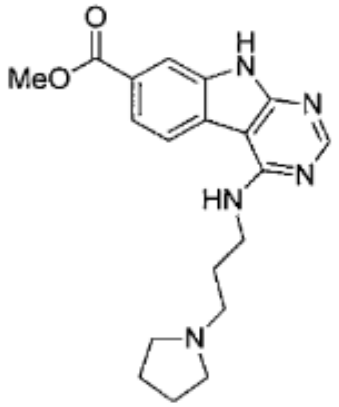
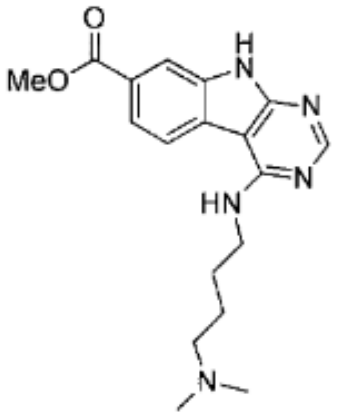
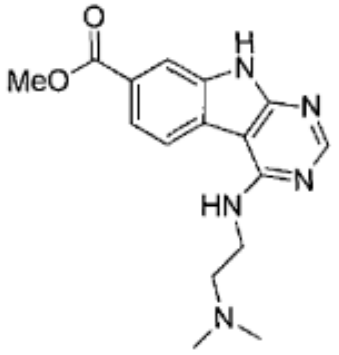
3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, kur minėtas junginys turi formulę IIC ir R^2 yra benzilas.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur: formulėje IIA,

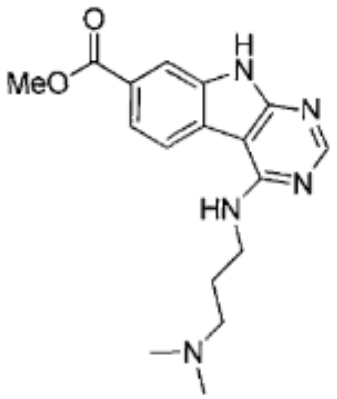
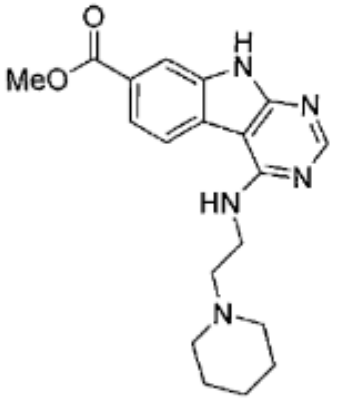
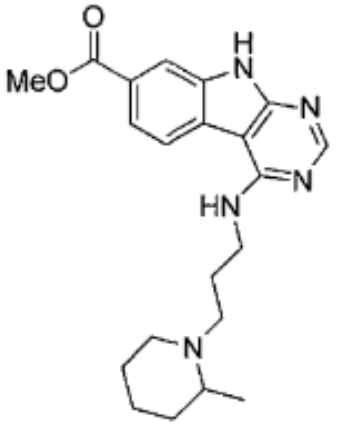
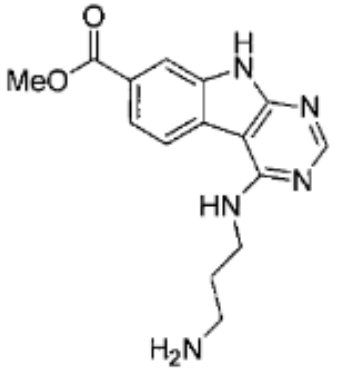


yra CO_2Me ir formulėje IIC, R^5 ir R^6 jungiasi kartu su C, kad sudarytų 2-metil-2H-tetrazol-5-ilą;
R^2 yra benzilas, 3-tienilmetilas arba 3-piridinilmetilas; ir
W yra NH-LN(R^1)R^1, kur L yra C_{2-4} alkilas ir R^1 yra C_{1-4} alkilas arba (R^1) ir R^1 jungiasi kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, kad sudarytų 3-7-narį žiedą, kuris pasirinktinai apima vieną arba daugiau kitų heteroatomų, parinktų iš N, O ir S, pasirinktinai žiedas yra pakeistas vienu arba daugiau R^1 arba R^A.

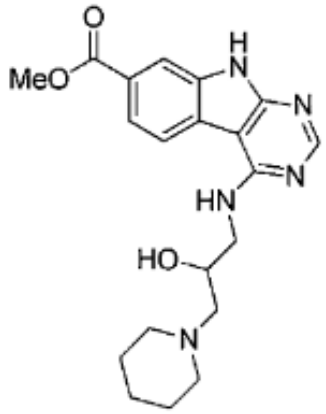
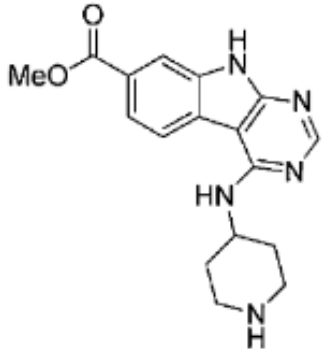
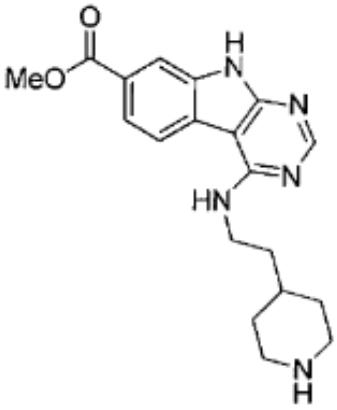
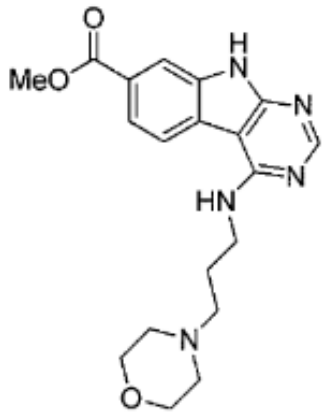
5. Junginys, kuris yra:

Junginio numeris	Struktūra
1	
2	
3	
4	

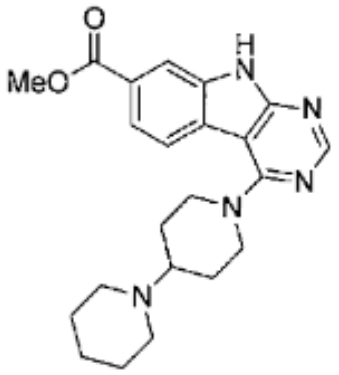
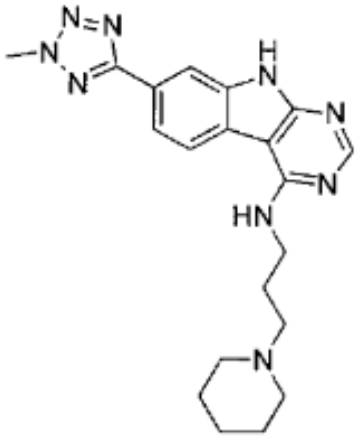
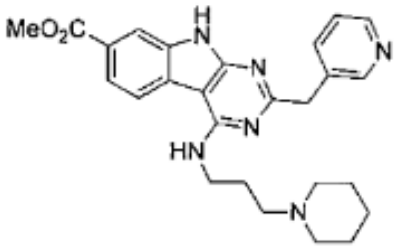
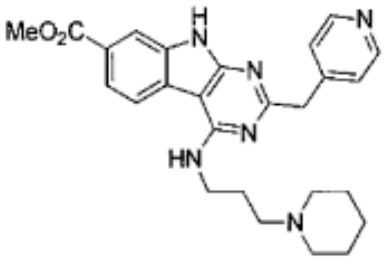
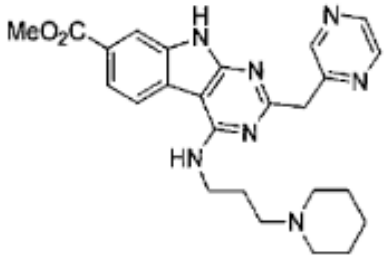
(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
5	
6	
7	
8	

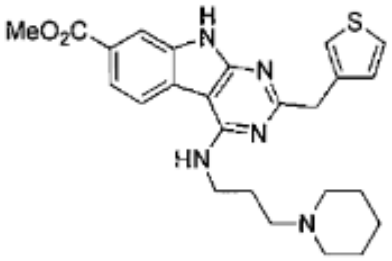
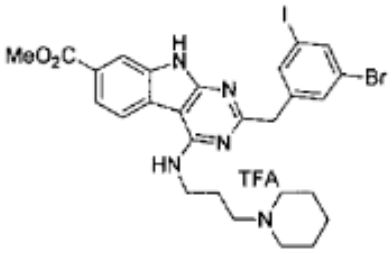
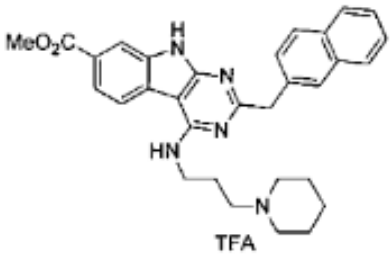
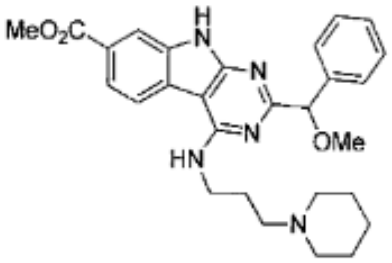
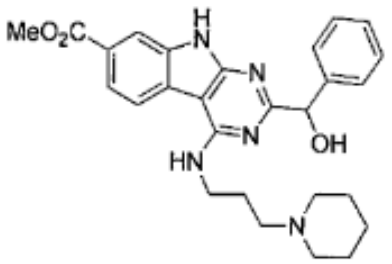
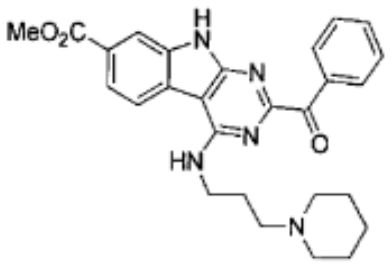
(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
9	
10	
11	
12	

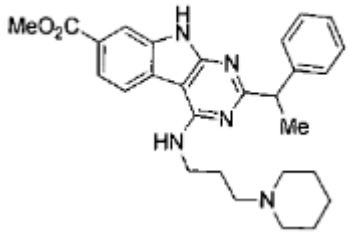
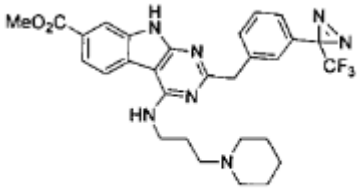
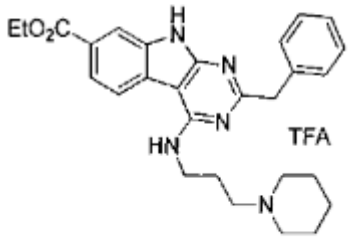
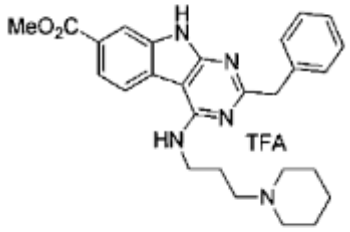
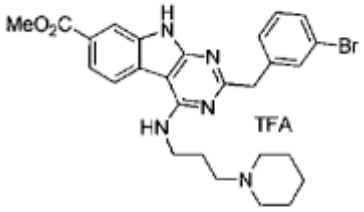
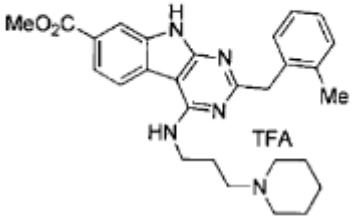
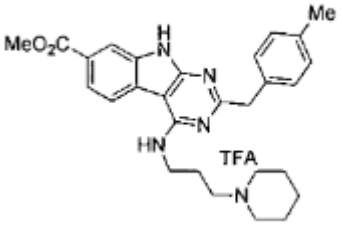
(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
13	
14	
15	
16	
17	

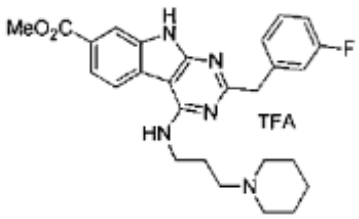
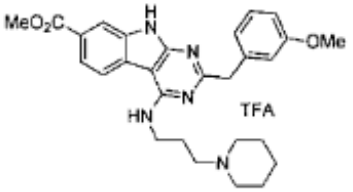
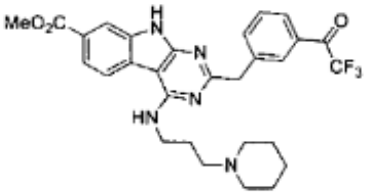
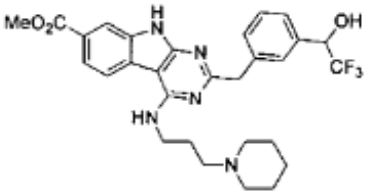
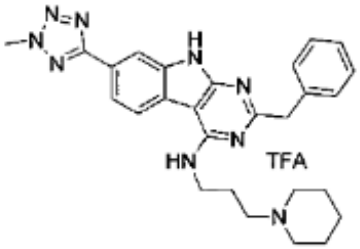
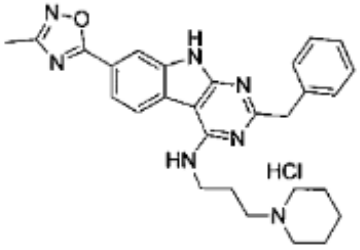
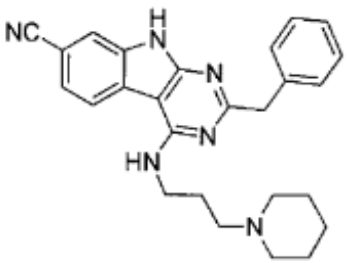
(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
18	
19	
20	
21	
22	
23	

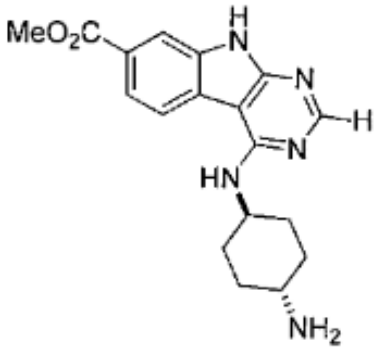
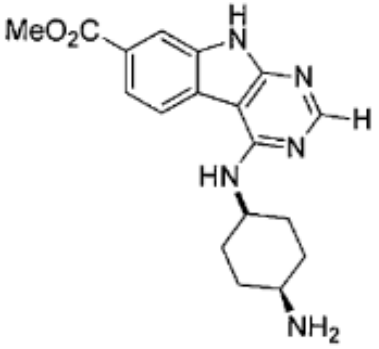
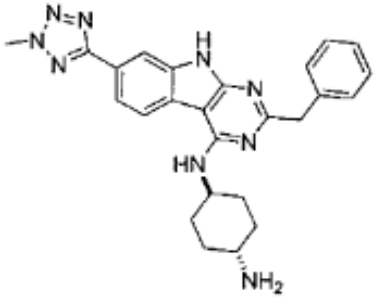
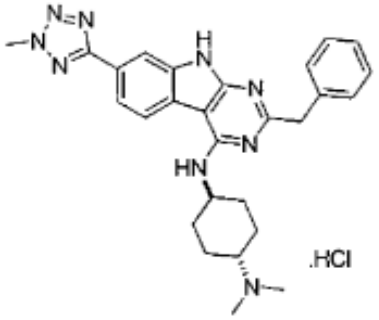
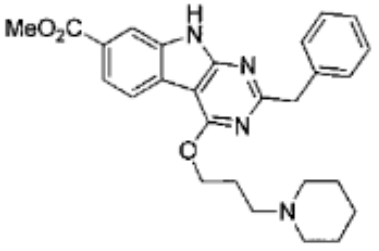
(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

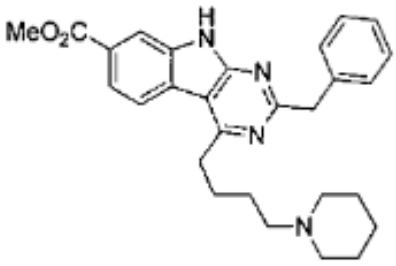
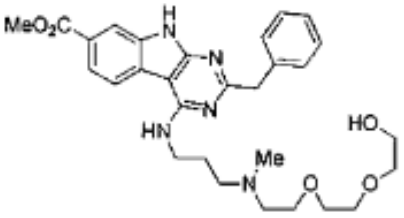
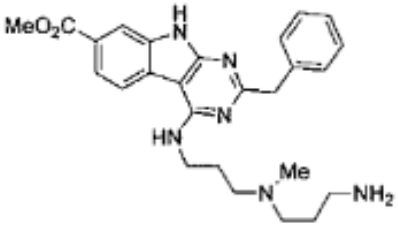
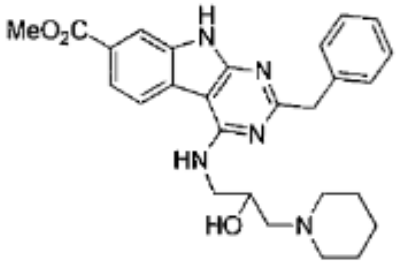
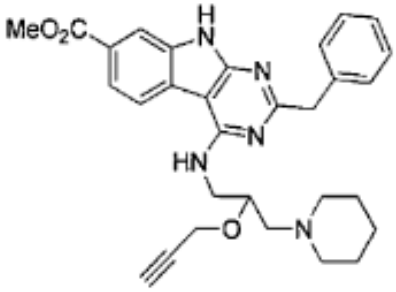
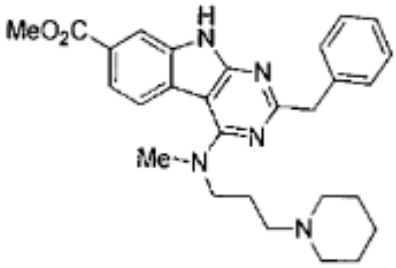
(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

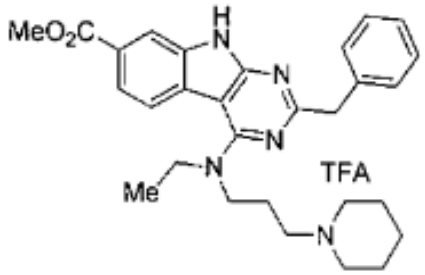
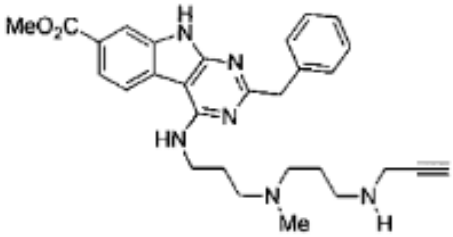
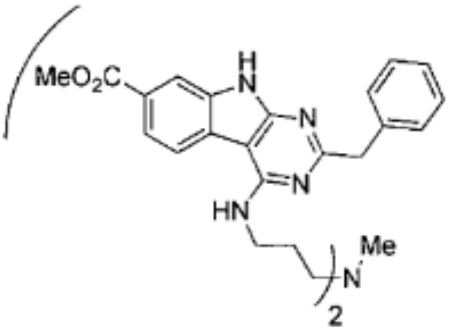
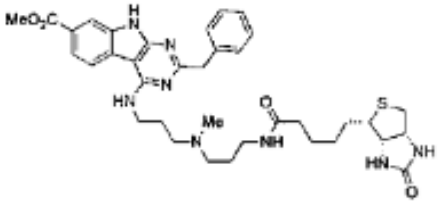
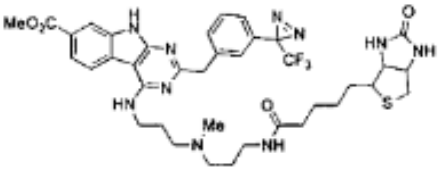
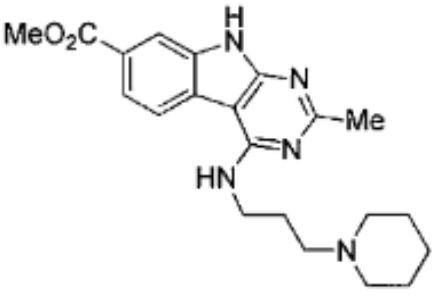
(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
38	
39	
40	
41	
42	

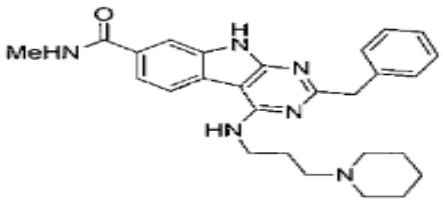
(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
43	
44	
45	
46	
47	
48	

(tęsinys)

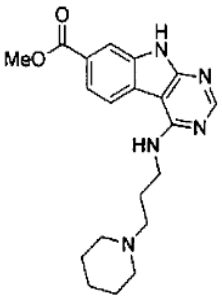
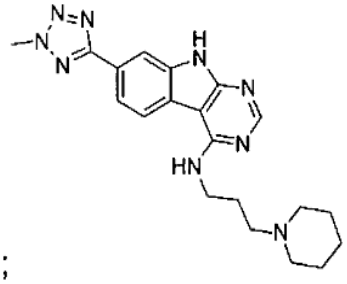
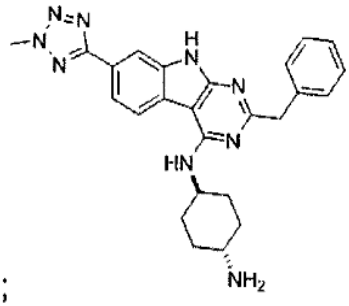
Junginio numeris	Struktūra
49	
50	
51	
52	
53	
54	

(tęsinys)

Junginio numeris	Struktūra
55	

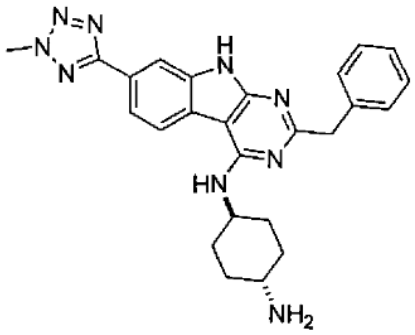
arba jo druska.

6. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra

 ;  ; 

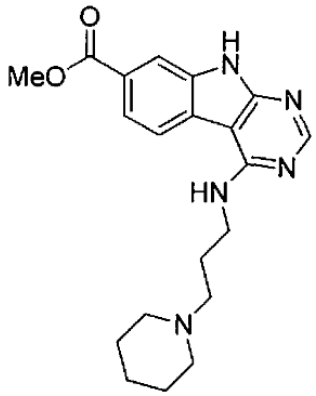
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

7. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

8. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra



arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

9. Kamieninių ir progenitorinių ląstelių padauginimo būdas, kur būdas apima: *in vitro* arba *ex vivo* pradinės ląstelių populiacijos, apimančios hematopoetines kamienines ląsteles su agentu, apimančiu junginį arba jo druską, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-8 punktų, kultivavimą pasirinktinai kartu su bent vienu ląstelių dauginimo faktoriumi, kuris yra biologinė arba kita maža molekulė.

10. Būdas pagal 9 punktą, kuriame pradinė ląstelių populiacija apima CD34+ ląsteles, surinktas iš mobilizuoto periferinio kraujo (mPB), kaulų čiulpų (BM) arba virkštelės kraujo (UCB).

11. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-8 punktų arba jo druską ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį.

12. Junginys, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-8 punktų, arba jo druska, skirta naudoti hematopoetinių sutrikimų/piktybinių navikų, autoimuninės ligos ir (arba) paveldimos imunodeficito ligos subjekte gydymui.

13. Junginys kaip apibrėžta 12 punkte, kur minėtas hematopoetinis sutrikimas/piktybinis navikas, autoimuninė liga ir (arba) paveldima imunodeficito liga apima kaulų čiulpų nepakankamumo sąlygas, įvairias visuotinį susirūpinimą keliančias įgimtas ligas (pvz., pjautuvo ląstelių anemiją ir talasemiją), vilkligę, ūminę mieloidinę leukemiją, ūminę limfoblastinę leukemiją, lėtinę mieloidinę leukemiją, lėtinę limfocitinę leukemiją, mieloproliferacinius sutrikimus, mielodisplastinius sindromus, daugybinę mielomą, ne-Hodžkino limfomą, Hodžkino ligą, aplastinę anemiją, grynąją raudonųjų ląstelių aplaziją, hemoglobinuriją, Fankoni anemiją, talasemiją, pjautuvo ląstelių anemiją, Wiskott-Aldricho sindromą, metabolizmo apykaitos sutrikimą (pvz., Gošė ligą).

14. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, kuri yra tinkama intraveninei infuzijai.

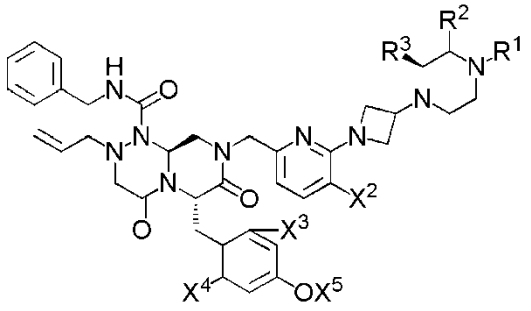
15. Rinkinys, skirtas naudoti hematopoetinių kamieninių ląstelių dauginimui, apimantis junginį, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-8 punktų, arba jo druską, ir naudojimo instrukcijas, pasirinktinai, rinkinys apima bent vieną ląstelių dauginimo faktorių, kuris yra biologinė arba kita maža molekulė.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
(11) **3088401**
(13) T
(96) 14873998.0
(96) 2014-12-22
(97) 2016-11-02
(97) 2019-03-06

(86) PCT/JP2014/083932
(86) 2014-12-22
(87) WO 2015/098853
(87) 2015-07-02
(30) 2013267687, 2013-12-25, JP
(72) INOUE Satoshi, JP
YAMAMOTO Yuji, JP
ISO Kentaro, JP
(73) Eisai R&D Management Co., Ltd., Tokyo 112-8088, JP
PRISM Pharma Co., Ltd., Kanagawa 226-8510, JP
(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT
(54) (6S,9AS)-N-benzil-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-8-((6-(3-(piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino(2,1-C)(1,2,4)triazin-1-karboksamido junginys
Apibrėžties punktai: 17, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys, atvaizduotas formule (1) arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska:



(1)

kur R^1 yra C_{1-6}-alkilas; R^2 ir R^3 yra vienodi arba skiriasi vienas nuo kito ir kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas arba C_{1-6}-alkilo grupė; X^2, X^3 ir X^4 yra vienodi arba skiriasi vienas nuo kito ir kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas arba halogeno atomas; ir X^5 yra vandenilio atomas arba $-P(=O)(OH)_2$.

2. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, kur R^1 yra metilo grupė, etilo grupė arba izopropilo grupė.

3. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, kur R^2 ir R^3 yra vienodi arba skiriasi vienas nuo kito ir kiekvienas iš jų yra vandenilio atomas arba metilo grupė.

4. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, kur X^2 yra vandenilio atomas arba fluoro atomas.

5. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, kur X^3 yra vandenilio atomas arba fluoro atomas.

6. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, kur X^4 yra vandenilio atomas arba fluoro atomas.

7. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, pasirinktas iš:
(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,
(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,
(6S,9aS)-N-benzil-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,
(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,
(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)-5-fluorpiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((5-fluor-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((5-fluor-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1 -il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il) azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidine-1il)-5-fluorpiridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorfenilo divandenilio fosfato, ir

4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo divandenilio fosfato.

8. Junginys arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, pasirinktas iš:

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S, 9aS)-N-benzil-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((5-fluor-6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-8-((6-(3-(4-(propan-2-il)piperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en- 1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino [2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

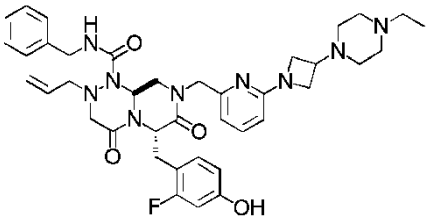
(6S,9aS)-N-benzil-8-((6-3-((3R)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

(6S,9aS)-N-benzil-6-((2,6-difluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-((3S)-4-etil-3-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamido,

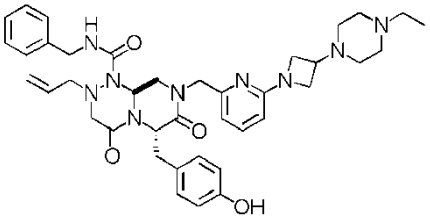
4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorfenilo divandenilio fosfato, ir

4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo divandenilio fosfato.

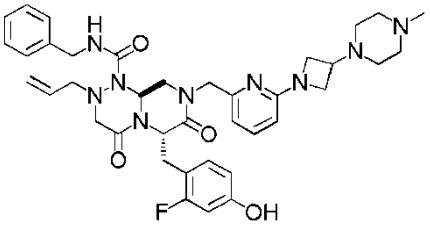
9. (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą:



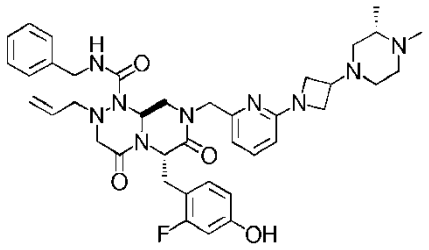
10. (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą:



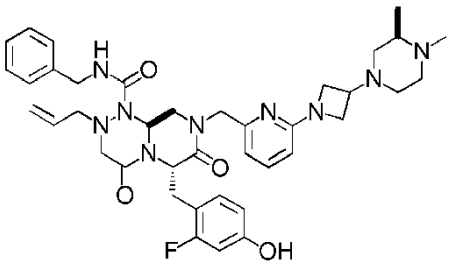
11. (6S,9aS)-N-benzil-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-8-((6-(3-(4-metilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą:



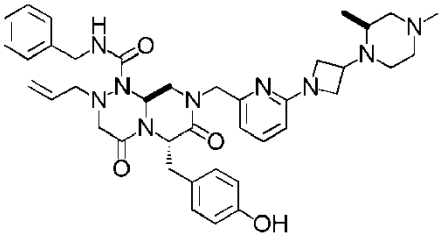
12. (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą:



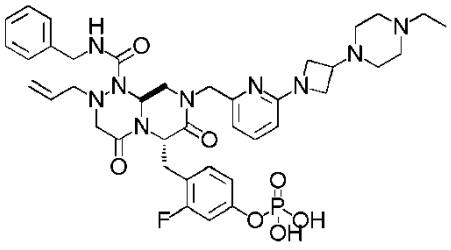
13. (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((2-fluor-4-hidroksifenil) metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą:



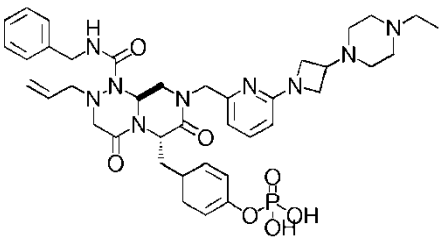
14. (6S,9aS)-N-benzil-8-((6-(3-((2S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-6-((4-hidroksifenil)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-1-karboksamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą:



15. 4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil)-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)-3-fluorfenilo divandenilio fosfatas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą:



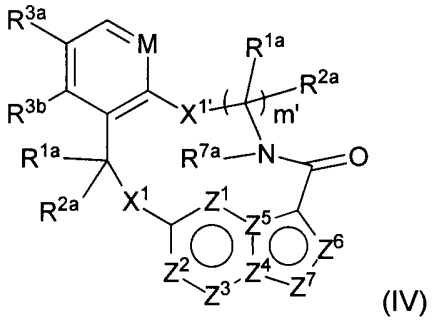
16. 4-(((6S,9aS)-1-(benzilkarbamoil)-8-((6-(3-(4-etilpiperazin-1-il)azetidin-1-il)piridin-2-il)metil-4,7-diokso-2-(prop-2-en-1-il)-oktahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-6-il)metil)fenilo divandenilio fosfatas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą:



17. Farmacinė kompozicija, apimanti junginį arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską pagal bet kurį vieną iš 1-16 punktų.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
(11) **3097107**
(13) T
(96) 15740510.1
(96) 2015-01-23
(97) 2016-11-30
(97) 2019-04-17
(86) PCT/US2015/012597
(86) 2015-01-23
(87) WO 2015/112806
(87) 2015-07-30
(30) 201461931506 P, 2014-01-24, US
201462049326 P, 2014-09-11, US
201562106301 P, 2015-01-22, US
(72) CUI, Jingrong Jean, US
LI, Yishan, US
ROGERS, Evan W., US
ZHAI, Dayong, US
(73) Turning Point Therapeutics, Inc., San Diego, CA 92121, US
(74) Marija LENKUTIENĖ, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, Jono Basanavičiaus g. 11/1, LT-03108 Vilnius, LT
(54) Diarilo makrociklai, kaip proteinkinazių moduliatoriai
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kurio formulė (IV):



(IV)

kur

M yra CH arba N;

X^1 ir $X^{1'}$ nepriklausomai yra $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$,-O- arba $-N(R^{k'})-$;

kiekvienas R^{1a} ir R^{2a} nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{3-6}cikloalkilas, C_{6-10}arilas, $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $SR^{a'}$, $S(O)R^{a'}$, $S(O)NR^{a'}$, $-S(O)_2R^{a'}$, $-S(O)_2NR^{a'}$ arba $-OR^{a'}$, kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas deuteriu, halogenu, -OH, $-OC_{1-4}$alkilu, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$alkil), $-N(C_{1-4}$alkil)$_2$, NHC(O)C_{1-4}alkilu, $-N(C_{1-4}$alkil)C(O)C_{1-4}alkilu, $-NHC(O)NHC_{1-4}$alkilu, $-N(C_{1-4}$alkil)C(O)NHC_{1-4}alkilu, $-NHC(O)N(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-N(C_{1-4}$alkil)C(O)$N(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-NHC(O)OC_{1-4}$alkilu, $-N(C_{1-4}$alkil)C(O)OC_{1-4}alkilu, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$alkilu, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$alkil), $-CON(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-SC_{1-4}$alkilu, $-S(O)C_{1-4}$alkilu, $-S(O)_2C_{1-4}$alkilu, $-S(O)NH(C_{1-4}$alkil), $-S(O)_2NH(C_{1-4}$alkil), $-S(O)N(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-S(O)_2N(C_{1-4}$alkil)$_2$, C_{3-6}cikloalkilu arba nuo 3 iki 7 narių turinčiu heterocikloalkilu;

R^{3a} ir R^{3b} kiekvienas nepriklausomai yra H, deuteris, fluoras, chloras, bromas, metilas, etilas, propilas, izopropilas, metoksi, etoksi, izopropoksi, -CN, arba $-CF_3$;

R^{7a} yra H, C_{1-6}alkilas arba nuo 3 iki 7 narių turintis heterocikloalkilas, kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile arba nuo 3 iki 7 narių turinčiame heterocikloalkile yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas deuteriu, halogenu, -CN, -OH, $-OC_{1-4}$alkilu, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$alkil), $-N(C_{1-4}$alkil)$_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$alkilu, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$alkil), $-CON(C_{1-4}$alkil)$_2$, cikloalkilu arba monocikliniu heterocikloalkilu;

kiekvienas $R^{k'}$ nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{2-6}alkenilas, C_{2-6}alkinilas, C_{3-6}cikloalkilas, nuo 3 iki 7 narių

turintis heterocikloalkilas, C_{6-10}arilas, arba mono- arba biciklinis heteroarilas; kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile, C_{2-6}alkenile, C_{2-6}alkinile, C_{3-6}cikloalkile, nuo 3 iki 7 narių turinčiame heterocikloalkile, C_{6-10}arile, arba mono- arba biciklinis heteroarilas $R^{k'}$ radikale yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas deuteriu, halogenu, C_{1-6}alkilu, C_{1-6}haloalkilu arba $-OR^{a'}$;

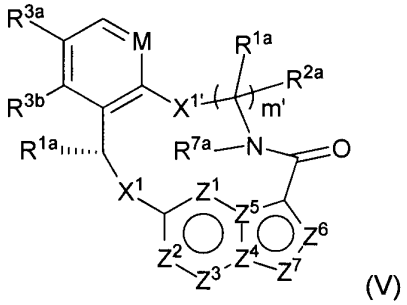
kur kiekvienas $R^{a'}$ ir $R^{b'}$ nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{2-6}alkenilas, C_{2-6}alkinilas, C_{3-6}cikloalkilas, nuo 3 iki 7 narių turintis heterocikloalkilas, C_{6-10}arilas arba heteroarilas;

kiekvienas Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 arba Z^7 nepriklausomai yra N, NH arba $C(R^x)$, kur kiekvienas R^x, kai jis yra, nepriklausomai yra H, deuteris, halogenas, C_{1-4}alkilas, $-O-C_{1-4}$alkilas, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, -NH(fenil), -NH(heteroaril), CN, arba $-CF_3$, su išlyga, kad bent vienas iš Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 arba Z^7 yra N arba NH; ir

m' yra 2 arba 3;

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

2. Junginys pagal apibrėžties 1 punktą, kurio formulė:



(V)

kur

M yra CH arba N;

X^1 ir $X^{1'}$ nepriklausomai yra $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$,-O- arba $-N(R^{k'})-$;

kiekvienas R^{1a} ir R^{2a} nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{3-6}cikloalkilas, C_{6-10}arilas, $-C(O)OR^{a'}$, $-C(O)NR^{a'}R^{b'}$, $-NR^{a'}R^{b'}$, $-SR^{a'}$, $-S(O)R^{a'}$, $-S(O)NR^{a'}$, $-S(O)_2R^{a'}$, $-S(O)_2NR^{a'}$ arba $-OR^{a'}$, kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas deuteriu, halogenu, -OH, $-OC_{1-4}$alkilu, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $NHC(O)C_{1-4}$alkilu, $-N(C_{1-4}alkil)C(O)C_{1-4}$alkilu, $-NHC(O)NHC_{1-4}$alkilu, $-N(C_{1-4}alkil)C(O)NHC_{1-4}$alkilu, $-NHC(O)N(C_{1-4}alkil)_2$, $-N(C_{1-4}alkil)C(O)N(C_{1-4}alkil)_2$, $-NHC(O)OC_{1-4}$alkilu, $-N(C_{1-4}alkil)C(O)OC_{1-4}$alkilu, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$alkilu, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}alkil)$, $-CON(C_{1-4}alkil)_2$, $-SC_{1-4}$alkilu, $-S(O)C_{1-4}$alkilu, $-S(O)_2C_{1-4}$alkilu, $-S(O)NH(C_{1-4}alkil)$, $-S(O)_2NH(C_{1-4}alkil)$, $-S(O)N(C_{1-4}alkil)_2$, $-S(O)_2N(C_{1-4}alkil)_2$, C_{3-6}cikloalkilu arba nuo 3 iki 7 narių turinčiu heterocikloalkilu;

R^{3a} ir R^{3b} kiekvienas nepriklausomai yra H, fluoras, chloras, bromas, metilas, etilas, propilas, izopropilas, metoksi, etoksi, izopropoksi, -CN arba $-CF_3$;

R^{7a} yra H, C_{1-6}alkilas arba nuo 3 iki 7 narių turintis heterocikloalkilas, kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile arba nuo 3 iki 7 narių turinčiame heterocikloalkile nepriklausomai pasirinktinai yra pakeistas halogenu, -OH, $-OC_{1-4}$alkilu, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$alkilu, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}alkil)$, $-CON(C_{1-4}alkil)_2$, cikloalkilu arba monocikliniu heterocikloalkilu;

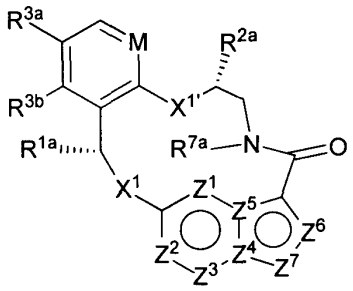
kiekvienas $R^{k'}$ nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{2-6}alkenilas, C_{2-6}alkinilas, C_{3-6}cikloalkilas, nuo 3 iki 7 narių turintis heterocikloalkilas, C_{6-10}arilas, arba mono- arba biciklinis heteroarilas; kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile, C_{2-6}alkenile, C_{2-6}alkinile, C_{3-6}cikloalkile, nuo 3 iki 7 narių turinčiame heterocikloalkile, C_{6-10}arile, arba mono- arba biciklinis heteroarilas $R^{k'}$ radikale nepriklausomai pasirinktinai yra pakeistas deuteriu, halogenu, C_{1-6}alkilu, C_{1-6}haloalkilu arba $-OR^{a'}$;

kur kiekvienas $R^{a'}$ ir $R^{b'}$ nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{2-6}alkenilas, C_{2-6}alkinilas, C_{3-6}cikloalkilas, nuo 3 iki 7 narių turintis heterocikloalkilas, C_{6-10}arilas arba heteroarilas;

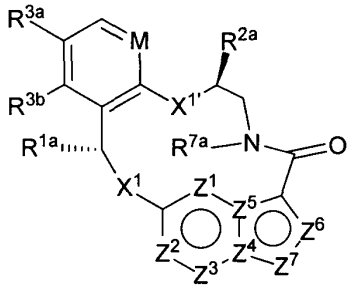
kiekvienas Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 arba Z^7 nepriklausomai yra N, NH arba $C(R^x)$, kur kiekvienas R^x, kai jis yra, nepriklausomai yra H, deuteris, halogenas, C_{1-4}alkilas, $-O-C_{1-4}$alkilas, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, -NH(fenil), -NH(heteroaril), CN, arba $-CF_3$, su išlyga, kad bent vienas iš Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 arba Z^7 yra N arba NH; ir

m' yra 2 arba 3;

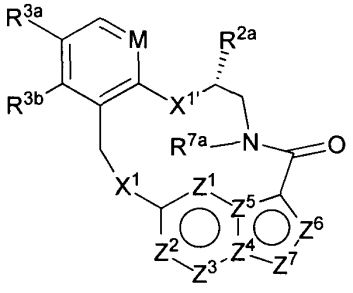
arba parinktas iš grupės, susidedančios iš



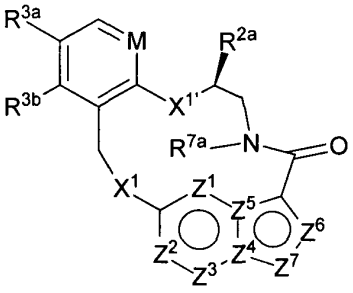
VI



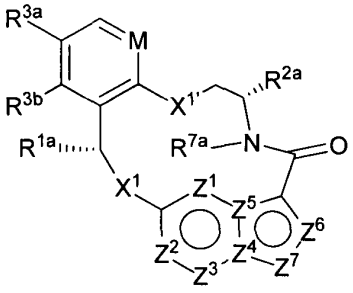
VII



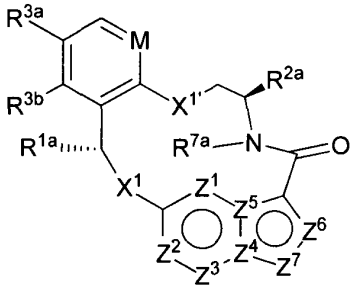
VIII



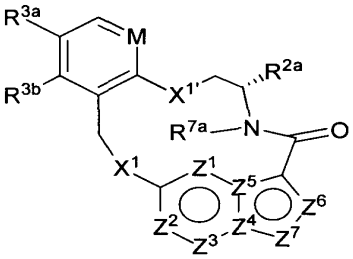
IX



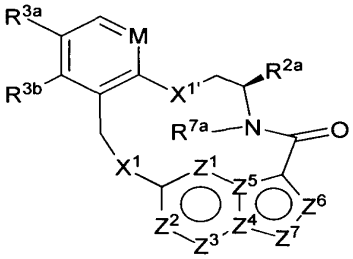
X



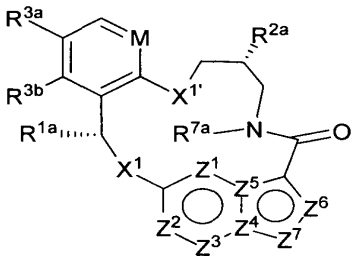
XI



XII

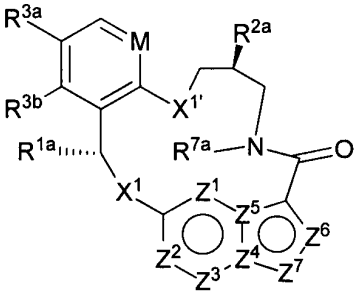


XIII



XIV

ir



XV

kur

M yra CH arba N;

X^1 ir $X^{1'}$ nepriklausomai yra -C(R^{1a})(R^{2a})-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-,-O- arba -N($R^{k'}$)-;

kiekvienas R^{1a} ir R^{2a} nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{3-6}cikloalkilas, C_{6-10}arilas, -C(O)O$R^{a'}$, -C(O)N$R^{a'}R^{b'}$, -N$R^{a'}R^{b'}$, -S$R^{a'}$, -S(O)$R^{a'}$, -S(O)N$R^{a'}$, -$S(O)_2R^{a'}$, -$S(O)_2NR^{a'}$ arba -O$R^{a'}$, kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas deuteriu, halogenu, -OH, -OC_{1-4}alkilu, -NH_2, -NH(C_{1-4}alkil), -N(C_{1-4}alkil)$_2$, NHC(O)C_{1-4}alkilu, -N(C_{1-4}alkil)C(O)C_{1-4}alkilu, -NHC(O)NHC_{1-4}alkilu, -N(C_{1-4}alkil)C(O)NHC_{1-4}alkilu, -NHC(O)N(C_{1-4}alkil)$_2$, -N(C_{1-4}alkil)C(O)N(C_{1-4}alkil)$_2$, -NHC(O)OC_{1-4}alkilu, -N(C_{1-4}alkil)C(O)OC_{1-4}alkilu, -CO_2H, -CO_2C_{1-4}alkilu, -$CONH_2$, -CONH(C_{1-4}alkil), -CON(C_{1-4}alkil)$_2$, -SC_{1-4}alkilu, -S(O)C_{1-4}alkilu, -$S(O)_2C_{1-4}$alkilu, -S(O)NH(C_{1-4}alkil), -$S(O)_2$NH(C_{1-4}alkil), -S(O)N(C_{1-4}alkil)$_2$, -$S(O)_2$N(C_{1-4}alkil)$_2$, C_{3-6}cikloalkilu arba nuo 3 iki 7 narių turinčiu heterocikloalkilu;

R^{3a} ir R^{3b} kiekvienas nepriklausomai yra H, fluoras, chloras, bromas, metilas, etilas, propilas, izopropilas, metoksi, etoksi, izopropoksi, -CN arba $-CF_3$;

R^{7a} yra H, C_{1-6}alkilas arba nuo 3 iki 7 narių turintis heterocikloalkilas, kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile arba nuo 3 iki 7 narių turinčiame heterocikloalkile nepriklausomai pasirinktinai yra pakeistas halogenu, -OH, $-OC_{1-4}$alkilu, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-4}$alkilu, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}alkil)$, $-CON(C_{1-4}alkil)_2$, cikloalkilu arba monocikliniu heterocikloalkilu;

kiekvienas $R^{k'}$ nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{2-6}alkenilas, C_{2-6}alkinilas, C_{3-6}cikloalkilas, nuo 3 iki 7 narių turintis heterocikloalkilas, C_{6-10}arilas, arba mono- arba biciklinis heteroarilas; kur kiekvienas vandenilio atomas C_{1-6}alkile, C_{2-6}alkenile, C_{2-6}alkinile, C_{3-6}cikloalkile, nuo 3 iki 7 narių turinčiame heterocikloalkile, C_{6-10}arile, arba mono- arba biciklinis heteroarilas $R^{k'}$ radikale yra nepriklausomai pasirinktinai pakeistas deuteriu, halogenu, C_{1-6}alkilu, C_{1-6}haloalkilu arba $-OR^{a'}$;

kur kiekvienas $R^{a'}$ ir $R^{b'}$ nepriklausomai yra H, deuteris, C_{1-6}alkilas, C_{2-6}alkenilas, C_{2-6}alkinilas, C_{3-6}cikloalkilas, nuo 3 iki 7 narių turintis heterocikloalkilas, C_{6-10}arilas arba heteroarilas;

kiekvienas Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 arba Z^7 nepriklausomai yra N, NH arba $C(R^X)$, kur kiekvienas R^x, kai jis yra, nepriklausomai yra H, deuteris, halogenas, C_{1-4}alkilas, $-O-C_{1-4}$alkilas, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, -NH(fenil), -NH(heteroaril), CN, arba $-CF_3$, su išlyga, kad mbent vienas iš Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 arba Z^7 yra N arba NH; ir

m' yra 2 arba 3;

arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

3. Junginys pagal apibrėžties 1 arba 2 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur Z^1, Z^4 ir Z^7 yra N, ir Z^2, Z^3, Z^5 ir Z^6 yra $C(R^X)$, kur kiekvienas R^x, kai jis yra, yra H.

4. Junginys pagal apibrėžties 1 arba 2 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur M yra CH, Z^1, Z^4 ir Z^7 yra N, ir Z^2, Z^3, Z^5 ir Z^6 yra $C(R^X)$, kur kiekvienas R^x, kai jis yra, yra H.

5. Junginys pagal apibrėžties 1 arba 2 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur M yra CH, Z^1, Z^4 ir Z^7 yra N, Z^2, Z^3, Z^5 ir Z^6 yra $C(R^X)$, kur kiekvienas R^x, kai jis yra, yra H, ir X^1 yra $-N(R^{k'})-$.

6. Junginys pagal apibrėžties 1 arba 2 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur M yra CH, Z^1, Z^4 ir Z^7 yra N, Z^2, Z^3, Z^5 ir Z^6 yra $C(R^X)$, kur kiekvienas R^x, kai jis yra, yra H, X^1 yra $-N(R^{k'})-$, ir X^1, yra -O-.

7. Junginys pagal apibrėžties 1 arba 2 punktą, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur, M yra CH, Z^1, Z^4 ir Z^7 yra N, Z^2, Z^3, Z^5 ir Z^6 yra $C(R^X)$, kur kiekvienas R^x, kai jis yra, yra H, X^1 yra $-C(R^{1a})(R^{2a})-$, ir X^1, yra -O-.

8. Junginys pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-7 punktų, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur $R^{k'}$ yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, metilo, etilo, propilo, izopropilo, ciklopropilo, 2-hidroksietil, 2-hidroksi-2-metil-propilo, ir N-metil-pirol-3-ilo

9. Junginys pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-8 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, kur $R^{k'}$ yra H arba metilas.

10. Junginys pagal apibrėžties 1 arba 2 punktą, parinktas iš grupės, susidedančios iš (13R)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3- f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono;

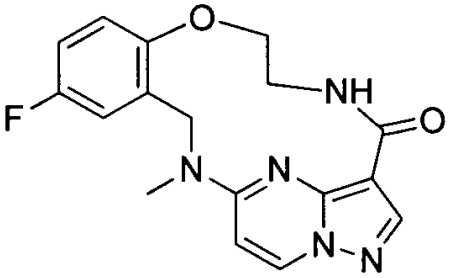
(13R)-11-fluor-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13R)-12-chlor-11-fluor-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-

etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13R)-12-chlor-11-fluor-5-(2-hidroksietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-5-(2-hidroksietil)-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 2-[(13R)-12-chlor-11-fluor-13-metil-4-okso-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzodioksadiazaciklotridecin-5(4H)-il]acetamido; 2-[12-chlor-11-fluor-13-metil-4-okso-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-5(4H)-il]acetamido; (13R)-12-chlor-11-fluor-13-metil-5-(pirolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-13-metil-5-(pirolidin-2-ilmetil)-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13R)-12-chlor-11-fluor-7-(hidroksimetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-7-(hidroksimetil)-5,13-dimetil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13S)-11-fluor-13-

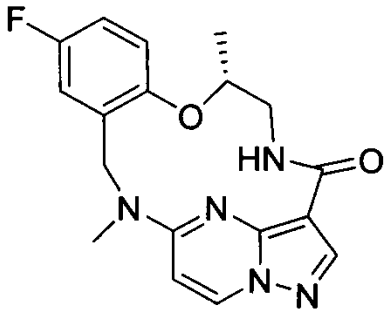
(fluormetil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-13-(fluormetil)-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13R)-13-ciklopropil-11-fluor-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 13-ciklopropil-11 -fluor-5-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13R)-11-fluor-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8] benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13R)-12-chlor-11-fluor-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-13-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-6-metil-6,7-dihidro-13H-1, 15-etenopirazol[4,3-f] [1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-7-metil-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (8R)-9-chlor-10-fluor-8-metil-15, 16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; 9-chlor-10-fluor-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; (7R)-8-chlor-9-fluor-7-metil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-16(13H)-ono; 8-chlor-9-fluor-7-metil-14,15-dihidro-2H, 7H-3,5-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-16(13H)-ono; (5R)-3-fluor-5-metil-14, 15-dihidro-5H, 10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirolo[3,4-d][1,10,3,7]dioksadiazaciklotridecin-12(13H)-ono; 3-fluor-5-metil-14,15-dihidro-5H,10H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirolo[3,4-d][1,10,3,7] dioksadiazaciklotridecin-12(13H)-ono; (5R)-3-fluor-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno) pirido[2,3-k]pirolo[3,4-d][1,3,7,10]oksatriazaciklotridecin-12(10H)-ono; 3-fluor-5,16-dimetil-13,14,15,16-tetrahidro-5H-9,7-(azenometeno)pirido[2,3-k]pirolo[3,4-d][1,3,7,10]oksatriazaciklotridecin-12(10H)-ono; (13R)-12-chlor-11-fluor-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H,13H-1,15-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,10,4]benzodioksazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-5,13-dimetil-6,7-dihidro-2H, 13H-1,15-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,10,4]benzodioksazaciklotridecin-4(5H)-ono; (7R)-8-chlor-9-fluor-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,10,4] benzodioksazaciklotridecin-16(13H)-ono; 8-chlor-9-fluor-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno) pirazol[3,4-f][1,10,4]benzodioksazaciklotridecin-16(13H)-ono; 11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13R)-12-chlor-11-fluor-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazol[4,3-f][1,4,10]benzoksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-15,1-(azenometeno)pirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirolo[3,2-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-(azenometeno)pirolo[3,2-f] [1,4,10]benzoksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 9-chlor-10-fluor-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f] [1,4,7,8,10]benzoksatetraazaciklotridecin-17(14H)-ono; 9-chlor-10-fluor-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,8,10]benzoksatetraazaciklotridecin-17(14H)-ono; 9-chlor-10-fluor-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)imidazo[5,1-f][1,4,7,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; 9-chlor-10-fluor-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)pirolo[2,1-f][1,4,7,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; 9-chlor-10-fluor-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-(azenometeno)imidazo[2,1-f][1,4,7,10]benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; 9-chlor-10-fluor-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-eteno[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,8,10]benzoksatetraazaciklotridecin-17(14H)-ono; 9-chlor-10-fluor-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-6,3-(azenometeno)[1,2,4]triazolo[3,4-f][1,4,7,10] benzoksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; 8-chlor-9-fluor-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno) pirolo[3,4-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-16(13H)-ono; 8-chlor-9-fluor-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-16(13H)-ono; 8-chlor-9-fluor-6-metil-6,7,14,15-tetrahidro-2H-3,5-(azenometeno)pirazol[3,4-f][1,4,10]benzoksadiazaciklotridecin-16(13H)-ono; 12-chlor-11-fluor-5,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-2H-1,15-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,4,10]benzoksadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; (8R)-10-fluor-8,16-dimetil-15, 16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; 10-fluor-8,16-dimetil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8]benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; (7R)-9-fluor-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,10,4,8]benzodioksadiazaciklotridecin-16(13H)-ono; 9-fluor-7,15-dimetil-14,15-dihidro-2H,7H-3,5-(azenometeno)pirolo[3,4-f][1,10,4,8] benzodioksadiazaciklotridecin-16(13H)-ono; 12-chlor-11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-3,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 10-fluor-8-metil-15,16-dihidro-8H-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,10,4,7,8] benzodioksatriazaciklotridecin-17(14H)-ono; 10-fluor-7-metil-7,8,15,16-tetrahidro-3,6-etenoimidazo[5,1-f][1,4,7,8,10] benzoksatetraazaciklotridecin-17(14H)-ono; 14-etil-11-fluor-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-14-propil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-14-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 14-ciklopropil-11-fluor-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-14-(2-hidroksietil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; (13*R*)-11-fluor-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 12-chlor-11-fluor-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]

[1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-14-metil-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecine-7-karboksamidas; 11-fluor-7-(hidroksimetil)-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-13-metil-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecine-7-karboksamidas;11-fluor-7-(hidroksimetil)-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecine-7-karboksamidas; 11-fluor-7-(hidroksimetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; metil 11-fluor-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f] [1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecine-13-carboksilato; 11-fluor-4-okso-4,5,6,7,13,14-heksahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecine-13-karboksamidas; 11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-1][1,4,8,10]oksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 13-ciklopropil-11-fluor-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f]pirido[3,2-l][1,4,8,10]oksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 13-ciklopropil-11-fluor-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-13-(propan-2-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzoksathiadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,10,4,8]benzoksathiadiazaciklotridecin-4(5H)-ono 14,14-dioksido; 6,7-dihidro-13H-1,15-etenopirazol[4,3-f][10,1,4,8]benzoksathiadiazaciklotridecin-4(5H)-ono; 14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzothiatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f][1,4,8,10]benzothiatriazaciklotridecin-4(5H)-ono; 11-fluor-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazol[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoksathiatriazaciklotridecin-4(14H)-ono 13,13-dioksido; 11-fluor-14-metil-6,7-dihidro-5H-1,15-etenopirazol[3,4-e][11,1,2,4,8]benzoksathiatriazaciklotridecin-4(14H)-ono 13,13-dioksido; 12-fluor-15-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-ono; 12-fluor-14-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-g][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-ono;(14R)-12-fluor-14-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-ono; 11-fluor-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-heksahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-e][2,4,10]benzotriazaciklotridecin-8-ono; 11-fluor-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-e][7,2,4,10]benzoksatriazaciklotridecin-8(5H)-ono; 11-fluor-7,14-dimetil-4,5,6,7,13,14-heksahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciklotridecin-8-ono; 11-fluor-4,7,14-trimetil-4,5,6,7,13,14-heksahidro-8H-1,15-etenopirazol[3,4-e][2,4,7,10]benzotetraazaciklotridecin-8-ono; 11-fluor-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-e][7,2,4,10]benzothiatriazaciklotridecin-8(5H)-ono; 11-fluor-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[3,4-e][7,2,4,10]benzothiatriazaciklotridecin-8(5H)-ono 4,4-dioksido; 12-fluor-8,15-dimetil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-9H-1,16-etenopirazol[3,4-e][7,2,4,8,11] benzothiatetraazaciklotetradecin-9-ono 4,4-dioksido; 11-chlor-13-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*] [1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 13-etil-11-fluor-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 13-ciklobutil-11-fluor-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-1[1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 11-fluor-14-metil(6,6,7,7-2H4)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*] [1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 11-fluor-13-fenil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 13-(ciklopropilmetil)-11-fluor-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*] [1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; (7*R*,14*R*)-12-fluor-7-hidroksi-14-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-ono; (7*S*,14*R*)-12-fluor-7-hidroksi-14-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-ono; (7*R*,13*R*)-11-fluor-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazacydotriedn-4(5*H*)-ono; (7*S*,13*R*)-11-fluor-7,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; (7*R*)-11-fluor-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono;(6*R*)-11-fluor-6,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin4(5*H*)-ono; 12-fluor-7-hidroksi-15-metil-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11]benzoksatriazaciklotetradecin-4-ono; (7*S*)-11-fluor-7,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 11-fluor-13-(hidroksimetil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 12-fluor-14-(hidroksimetil)-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4*H*-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9,11] benzoksatriazaciklotetradecin-4-ono; 11-fluor-13,14-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10] benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 11-fluor-14-(2-hidroksi-2-metilpropil)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-f)[1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 12-fluor-5,6,7,8,14,15-heksahidro-4H-1,16-etenopirazol[4,3-*g*][1,5,9]benzoksadiazaciklotetradecin-4-ono; 11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzothiatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 11-fluor-14-(1-metilpirolidin-3-il)-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; 11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzothiatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono 8-oksido; 11-fluor-14-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzothiatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono 8,8-dioksido; (7*S*)-11-fluor-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8]benzoksadiazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; (6*S*,13*R*)-11-fluor-6,13-dimetil-6,7,13, 14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; (6*R*,13*R*)-11-fluor-6,13-dimetil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10]benzoksatriazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; (7*S*,13*S*)-11-fluor-13-(hidroksimetil)-7-metil-6,7,13,14-tetrahidro-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,4,8,10] benzoksathazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; ir 11-fluor-6,7-dihidro-13*H*-1,15-etenopirazol[4,3-*f*][1,10,4,8] benzoksathiadiazaciklotridecin-4(5*H*)-ono; arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

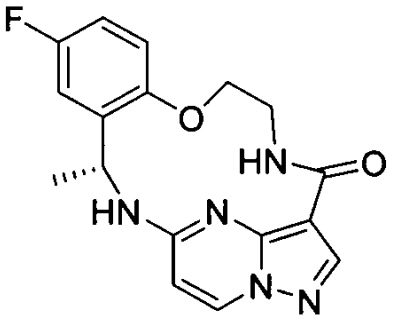
11. Junginys pagal apibrėžties 1 punktą, kurio formulė:



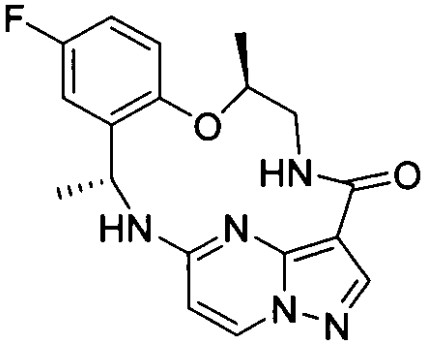
arba



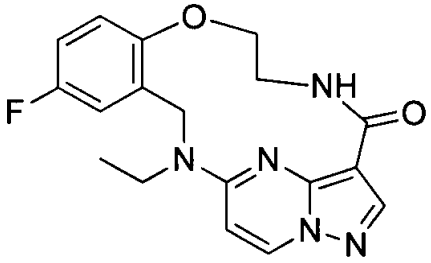
arba



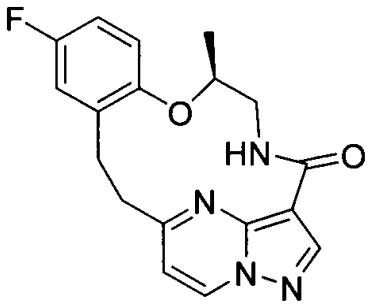
arba



arba



arba



arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska.

12. Farmacinė kompozicija, apimanti (a) bent vieną junginį pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų arba farmaciniu požiūriu priimtiną jo druską ir (b) farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą.

13. Junginys pagal bet kurį vieną iš apibrėžties 1-11 punktų, arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska, skirti naudoti gydant vėžį, skausmą, neurologines ligas, autoimunines ligas arba uždegimą subjektui, kuriam reikalingas toks gydymas.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(11) **3181567**

(13) T

(96) 17152898.7

(96) 2013-09-06

(97) 2017-06-21

(97) 2019-03-20

(30) 201261699038 P, 2012-09-10, US
201261728693 P, 2012-11-20, US
201361782605 P, 2013-03-14, US

(72) Owens, Tim, US
Verner, Erik, US

(73) Principia Biopharma Inc., S. San Francisco, CA 94080, US

(74) Liudmila GERASIMOVIČ, 9, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

(54) Pirazolpirimidino junginiai kaip kinazės slopikliai
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, kur junginys yra pasirinktas iš:
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-11-karbonil)-4-metil-4-(4-(oksetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-ennitrilo;
(S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-11-karbonil)-4-metil-4-(4-(oksetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-ennitrilo;
2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-((R)-heksahidropirazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-il)-4-metilpent-2-ennitrilo;
2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-((R)-heksahidropirazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-il)-4-metilpent-2-ennitrilo;
2-((R)-3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-((S)-heksahidropirazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-il)-4-metilpent-2-ennitrilo;
2-((S)-3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-((S)-heksahidropirazino[2,1-c][1,4]oksazin-8(1H)-il)-4-metilpent-2-ennitrilo;
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-(5,6-

dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-4-metilpent-2-ennitrilo; ir

(S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-4-metilpent-2-ennitrilo,

arba jo R ir S izomerų mišinys; arba

bet kurio vieno iš aukščiau minėtų junginių (E) arba (Z) izomeras.

2. Junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, kur junginys yra:

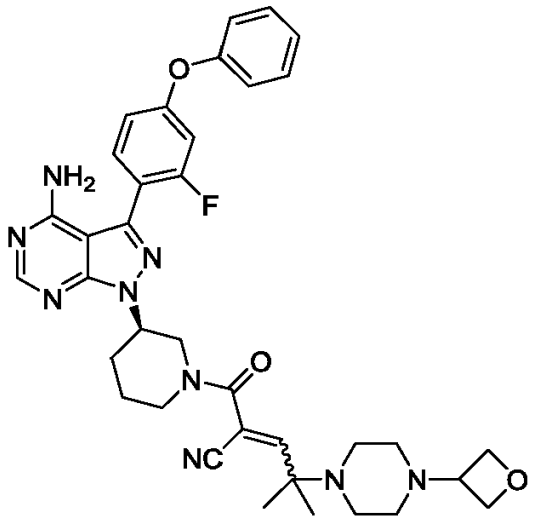
(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-11-karbonil)-4-metil-4-(4-(oksetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-ennitrilas;

(S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-11-karbonil)-4-metil-4-(4-(oksetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-ennitrilas; arba

(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-(4-(oksetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-ennitrilo ir (S)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-(4-(oksetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-ennitrilo mišinys;

arba bet kurio vieno iš aukščiau minėtų junginių pavienis (E) arba (Z) izomeras.

3. Junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 1 punktą, kur junginys yra (R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluor-4-fenoksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-karbonil)-4-metil-4-(4-(oksetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-ennitrilo, kurio struktūra:



(E) izomero ir (Z) izomero mišinys.

4. Farmacinė kompozicija, apimanti:

junginį ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų; ir farmaciniu požiūriu priimtiną ekscipientą;

optimaliai junginį ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską pagal 2 arba 3 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną ekscipientą.

5. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, kur farmacinė kompozicija yra enterinė padengta kompozicija arba uždelsto atpalaidavimo kompozicija.

6. Junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal bet kurį vieną iš 1-3 punktų, skirti naudoti ligos, pasirinktos iš autoimuninių ligų, heteroimuninių būklių arba ligų, uždegiminių ligų ir vėžio, gydymui, optimaliai junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska pagal 2 arba 3 punktą, skirti naudoti ligos, pasirinktos iš autoimuninių ligų, heteroimuninių būklių arba ligų, uždegiminių ligų ir vėžio, gydymui.

7. Junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti pagal 6 punktą, kur liga yra pasirinkta iš autoimuninių ligų, heteroimuninių būklių arba ligų ir uždegiminių ligų, kur:

autoimuninė liga yra pasirinkta iš uždegiminės žarnų ligos, opinio kolito, artrito, vilkligės, reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, osteoartrito, Stilio ligos, paauglių artrito, diabeto, *myasthenia gravis*, Hašimoto tiroidito, Ordo tiroidito, Greivso ligos, Sjogreno sindromo, Sjogreno sausų akių, ne-Sjogreno sausų akių ligos, išsėtinės sklerozės, Guilain-Barre sindromo, ūmaus diseminuoto encefalomielito, Adisono ligos, opsokloninio-miokloninio sindromo,

ankilozuojančio spondilito, antifosfolipidinių antikūnų sindromo, aplastinės anemijos, autoimuninio hepatito, celiakijos, Gudpasčerio sindromo, idiopatinės trombocitopeninės purpuros, regos nervo neurito, sklerodermos, pirminės tulžies cirozės, Reiterio sindromo, Takajasu arterito, temporalinio arterito, šiltos antikūnų autoimuninės hemolizinės anemijos, Vegenerio granulomatozės, psoriazės, universalios alopecijos, Bečeto ligos, lėtinio nuovargio, disautonomijos, endometriozės, intersticinio cistito, neuromiotonijos, sklerodermos ir vulvodinijos;

heteroimuninė būklė arba liga yra pasirinkta iš „transplantatas prieš šeimininką" ligos, transplantacijos, transfuzijos, anafilaksijos, alergijos, I tipo hipersensityvumo, alerginio konjunktyvito, alerginio rinito ir atopinio dermatito; ir

uždegiminė liga yra pasirinkta iš astmos, apendicito, blefarito, bronchiolito, bronchito, bursito, gimdos kaklelio uždegimo, cholangito, cholecistito, kolito, konjunktyvito, cistito, dakrioadenito, dermatito, urtikarijos, dermatomiozito, encefalito, endokardito, endometrito, enterito, enterokolito, epikondilito, epididimito, fascito, fibrozito, gastrito, gastroenterito, hepatito, pūlinio hidradenito, laringito, mastito, meningito, *myelitis myocarditis*, miozito, nefrito, ooforito, orchito, osteito, otito, pankreatito, parotito, perikardito, peritonito, faringito, pleurito, flebito, pneumonito, pneumonijos, proktito, prostatito, pielonefrito, rinito, salpingito, sinusito, stomatito, sinovito, tendonito, tonzilito, uveito, vaginito, vaskulito ir vulvito.

8. Junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti ligos gydymui pagal 7 punktą, kur liga yra pasirinkta iš reumatoidinio artrito, psoriazinio artrito, vilkligės, sisteminės raudonosios vilkligės, uveito, urtikarijos, atopinio dermatito, vaskulito, įskaitant Vegenerio granulomatozę, Sjogreno sindromo, ankilozuojančio spondilito ir astmos.

9. Junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti pagal 6 punktą, kur liga yra vėžys, pasirinktas iš difuzinės didelių B ląstelių limfomos, folikulinės limfomos, lėtinės limfocitinės limfomos, lėtinės limfocitinės leukemijos, B-ALL, B ląstelių prolimfocitinės leukemijos, smulkių limfocitų limfomos (SLL), daugybinės mielomos, B ląstelių ne-Hodžkino limfomos, limfoplazmacitinės limfomos/Valdenstromo makroglobulinemijos, blužnies marginalinės zonos limfomos, plazmos ląstelių mielomos, plazmacitomos, ekstranodalinės marginalinės zonos B ląstelių limfomos, nodalinės marginalinės zonos B ląstelių limfomos, mantijos ląstelių limfomos, mediastinalinės (timuso) didelių B ląstelių limfomos, intravaskulinės didelių B ląstelių limfomos, pirminės efuzinės limfomos, Berkito limfomos/leukemijos ir limfomatoidinės granulomatozės.

10. Junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirti naudoti pagal bet kurį vieną iš 6-9 punktų, kur junginys ir (arba) jo farmaciniu požiūriu priimtina druska yra skirtini derinyje su vienu arba keliais priešvėžiniais arba priešuždegiminiais agentais.

---

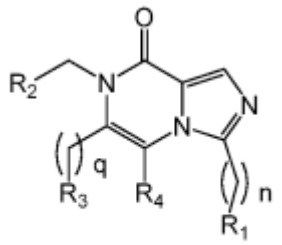
(51) Int.Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(11) **3288944**
(13) T
(96) 16720101.1
(96) 2016-04-29
(97) 2018-03-07
(97) 2019-06-12
(86) PCT/EP2016/059583
(86) 2016-04-29
(87) WO 2016/174188
(87) 2016-11-03
(30) 201500261, 2015-04-30, DK
201500666, 2015-10-29, DK
201600202, 2016-04-04, DK
(72) KEHLER, Jan, DK
RASMUSSEN, Lars, Kyhn, DK
LANGGÅRD, Morten, DK
JESSING, Mikkel, DK
VITAL, Paulo, Jorge, Vieira, DK
JUHL, Karsten, DK
(73) H. Lundbeck A/S, 2500 Valby, DK

(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Imidazopirazinonai, kaip PDE1 inhibitoriai

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Junginys pagal formulę (I)



(I)

kur

n yra 0 arba 1;

q yra 0 arba 1;

R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš benzilo, indanilo, indolino ir 5-narių heteroarilų; visi iš kurių gali būti pakeisti pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš halogeno ir C_1-C_3 alkilo; arba

R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš sočiųjų monociklinių žiedų, turinčių 4-6 anglies atomus ir 1-2 azoto atomus; visi iš kurių gali būti pakeisti vieną arba daugiau kartų vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš metilo, fluoro ir sulfonamido; arba R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš laktamų, turinčių 4-6 anglies atomus; visi iš kurių gali būti pakeisti vieną arba daugiau kartų vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš metilo ir fluoro; arba

R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš biciklinių eterių, tokių kaip, 7-oksabiciklo[2.2.1]heptanas; visi iš kurių gali būti pakeisti vieną arba daugiau kartų vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš metilo ir fluoro; arba

R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš linijinio arba šakoto C_1-C_8 alkilo, sočiojo monociklinio C_3-C_8 cikloalkilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir tetrathidropiranilo; visi iš kurių gali būti pakeisti vieną arba daugiau kartų vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš metilo, fluoro, hidroksi, ciano arba metoksi; arba

R1 yra linijinis arba šakotas C_1-C_3 alkilas, kuris yra pakeistas pakaitu, parinktu iš fenilo ir 5-nario heteroarilo, kur minėtas 5-naris heteroarilas gali būti pakeistas vienu arba daugiau C_1-C_3 alkilų; arba

R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš morfolino, tetrahidrofuran-3-amino, heksahidro-2H-furo[3,2-b]pirolo ir homomorfolino; visi iš kurių gali būti pakeisti vieną arba daugiau kartų vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš C_1-C_3 alkilo;

R2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, linijinio arba šakoto C_1-C_8 alkilo, fenilo, sočiojo monociklinio C_3-C_8 cikloalkilo, oksetanilo, benzo[d][1,3]dioksolilo, tetrahidrofuranilo ir tetrahidropiranilo; arba

R2 yra fenilas arba piridilas, pakeistas vienu arba daugiau pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, amino, ciano, halogeno, C_1-C_3 alkilo, C_1-C_3 alkoksi, C_3-C_5 cikloalkoksi, C_3-C_5 cikloalkil-metoksi, C_1-C_3 fluoralkoksi ir -$NC(O)CH_3$; arba

R2 yra 5-naris heteroarilas, kuris gali būti pakeistas vienu arba daugiau C_1-C_3 alkilu;

R3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_5 alkilo, C_3-C_5 cikloalkilo ir fenilo; arba

R3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, pakeisto vieną arba daugiau kartų C_1-C_3 alkilu; metilu, pakeisto vieną, du arba tris kartus fluoru; etilo, pakeisto vieną, du arba tris kartus fluoru;

R4 yra vandenilis;

ir jo tautomerai ir farmaciniu požiūriu priimtinos prisijungimo druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, kur

R1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš linijinio arba šakoto C_1-C_8 alkilo, sočiojo monociklinio C_3-C_8 cikloalkilo, oksetanilo, tetrahidrofuranilo ir tetrahidropiranilo;

R2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš linijinio arba šakoto C_1-C_8 alkilo, fenilo ir sočiojo monociklinio C_3-C_8 cikloalkilo; arba

R2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, pakeisto pakaitu, parinktu iš grupės, susidedančios iš halogeno, C_1-C_3 alkilo ir metoksi grupės;

R3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš C_1-C_3 alkilo ir halogeno;

R4 yra vandenilis.

3. Junginys pagal 1 punktą, kur R1 yra parinktas iš tetrahidrofuranilo ir tetrahidropiranilo.

4. Junginys pagal 1 punktą, kur junginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
6-benzil-7-(3-fluorbenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-benzil-7-(cikloheksilmetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(cikloheksilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-chlorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-brom-7-(3-fluorbenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-benzil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(2-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-chlorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(2-chlorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-metoksibenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-7-(2-metilbenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-7-(4-metilbenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-7-(3-metilbenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
4-(7-(3-fluorbenzil)-6-metil-8-okso-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)tetrahidro-2H-piran-4-karbonitrilo;
7-(3-fluorbenzil)-3-(4-metoksitetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(R)-7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(S)-7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(R)-7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(S)-7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(R)-7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(S)-7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(1-metilciklopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-one;
3-(2,2-difluorciklopropil)-7-(3-fluorbenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-((1R,2S)-2-metilciklopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-((1R,2R)-2-metilciklopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-((1S,2S)-2-metilciklopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-((1S,2R)-2-metilciklopropil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-((2S,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-((2S,3S)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-((2R,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-((2R,3S)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-3-((1R,2S)-2-fluorociklopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-3-((1R,2R)-2-fluorociklopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-3-((1S,2S)-2-fluorociklopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-3-((1S,2R)-2-fluorociklopropil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-ciklopropoksibenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-(difluormetoksi)benzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-(trifluormetoksi)benzil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-(ciklopropilmetoksi)benzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-benzil-6-etil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-etil-7-(4-metoksibenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-((6-metil-8-okso-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo;
4-((6-metil-8-okso-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo;
N-(4-((6-metil-8-okso-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)acetamido;
7-(4-chlor-3-metoksibenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(2-etilbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;

7-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-chlor-4-metoksibenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-aminobenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-hidroksibenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-etil-7-(3-fluorbenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-((2S,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-((2S,3S)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-((2R,3R)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-((2R,3S)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-((6-metoksipyridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6,7-dimetil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-etil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-7-propil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-izopropil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-izopentil-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(ciklopentilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
2-((6-metil-8-okso-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)metil)benzonitrilo;
7-(cikloheptilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-((1R,2R,4S)-2-metil-7-oksabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(S)-7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(R)-7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(1-feniletil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(6-chlor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(3-metil-5-oksopirolidin-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(1-metoksi-2-metilpropan-2-il)-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-izopropil-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-7-((2-metiltiazol-4-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiofen-3-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(tiazol-4-ilmetil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-((3,5-dimetilizoksazol-4-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-7-((5-metilizoksazol-3-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
6-metil-7-((3-metilizoksazol-5-il)metil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(cikloheksilmetil)-6-metil-3-propilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(2-hidroksipropan-2-il)-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(2-fluorpropan-2-il)-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(7-oksoazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(7-(4-metoksibenzil)-6-metil-8-okso-7,8-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-3-il)-3-metilpirolidin-1-sulfonamido;
6-(ciklopentilmetil)-7-(4-metoksibenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(morfolino)-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-((tetrahidrofuran-3-il)amino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(R)-7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(S)-7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(3-metilmorfolino)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(1,4-oksazepan-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
3-(2,2-dimetilmorfolino)-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-3-((3aS,6aS)-heksahidro-4H-furo[3,2-b]pirol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
7-(3-fluorbenzil)-3-((3aR,6aR)-heksahidro-4H-furo[3,2-b]pirol-4-il)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(R)-7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
(S)-7-(3-fluorbenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-ono;
arba bet kurio iš šių junginių farmaciniu požiūriu priimtina druska.

5. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra
7-(cikloheksilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

6. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra
6-metil-7-(4-metilbenzil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

7. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

8. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra 7-(benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran4-il)imidazo[1,5-a] pirazin-8(7H)-onas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

9. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra
7-((6-metoksipyridin-3-il)metil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

10. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra
7-(cikloheptylmetil)-6-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

11. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra
3-isopropil-7-(4-metoksibenzil)-6-metilimidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

12. Junginys pagal 1 punktą, kuris yra
7-(4-metoksibenzil)-6-metil-3-(1-(4-metiltiazol-2-il)etil)imidazo[1,5-a]pirazin-8(7H)-onas;
arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska.

13. Farmacinė kompozicija, apimanti terapiniu požiūriu veiksmingą kiekį junginio pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtiną druską, ir vieną arba daugiau farmaciniu požiūriu priimtinų nešiklių, skiediklių ir pagalbinių medžiagų.

14. Junginys pagal bet kurį iš 1-12 punktų arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska, skirtas panaudoti gydymui neurodegeneracinio sutrikimo, parinkto iš grupės, susidedančios iš Alzheimerio ligos, Parkinsono ligos ir Huntingtono ligos arba gydymui psichikos sutrikimo, tokio kaip dėmesio deficito hiperaktyvumo sutrikimo (ADHD), depresijos, baimės, narkolepsijos, pažinimo sutrikimo ir pažinimo sutrikimo, susijusio su šizofrenija (CIAS) arba kitos smegenų ligos, pvz., neramių kojų sindromo.

---

(51) Int.Cl. ***C07D 493/10*** (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(11) **3070091**
(13) T
(96) 16020112.5
(96) 2011-06-24
(97) 2016-09-21
(97) 2019-04-17
(30) 358209 P, 2010-06-24, US
(72) Nielsen, Simon Feldbaek, DK
(73) LEO PHARMA A/S, 2750 Ballerup, DK
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Benzodioksolo dariniai kaip fosfodiesterazės inhibitoriai
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Junginys, kuris yra 2-(3,5-dichlor-1-oksido-piridin-4-il)-1-{9-difluormetoksi-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3’-oksetan]-6-il}etanonas arba jo farmaciniu požiūriu priimtinas hidratas arba solvatas, skirti panaudoti proliferacinių ir uždegiminių odos ligų, tokių kaip psoriazė, epidermio uždegimas, aknė, dermatitas, atopinis dermatitas, seborėjinis dermatitas, kontaktinis dermatitas, urtikarija, niežėjimas ir egzema, gydymui.

2. Junginys, skirtas panaudoti pagal 1 punktą, kur odos liga yra psoriazė.

3. Junginys 2-(3,5-dichlor-1-oksido-piridin-4-il)-1-{9-difluormetoksi-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),3'-oksetan]-6-il} etanonas, skirtas panaudoti psoriazės gydymui peroraliniu keliu.

4. Junginys, kuris yra 2-(3,5-dichlor-1-oksido-piridin-4-il)-1-{9-difluormetoksi-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il}etanonas arba jo farmaciniu požiūriu priimtinas hidratas arba solvatas, skirti panaudoti proliferacinių ir uždegiminių odos ligų, tokių kaip psoriazė, epidermio uždegimas, aknė, dermatitas, atopinis dermatitas, seborėjinis dermatitas, kontaktinis dermatitas, urtikarija, niežėjimas ir egzema, gydymui.

5. Junginys, skirtas panaudoti pagal 4 punktą, kur odos liga yra psoriazė.

6. 2-(3,5-dichlor-1-oksido-piridin-4-il)-1-{9-difluormetoksi-spiro[2H-1,5-benzodioksepin-3(4H),4'-tetrahidropiran]-6-il} etanono junginys, skirtas panaudoti psoriazės gydymui peroraliniu keliu.

7. Junginys, kuris yra 2-(3,5-dichlor-1-oksido-piridin-4-il)-1-(7-difluormetoksi-2',3',5',6'-tetrahidro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanonas arba jo farmaciniu požiūriu priimtinas hidratas arba solvatas, skirti panaudoti proliferacinių ir uždegiminių odos ligų, tokių kaip psoriazė, epidermio uždegimas, aknė, dermatitas, atopinis dermatitas, seborėjinis dermatitas, kontaktinis dermatitas, urtikarija, niežėjimas ir egzema, gydymui.

8. Junginys, skirtas panaudoti pagal 7 punktą, kur odos liga yra psoriazė.

9. 2-(3,5-dichlor-1-oksido-piridin-4-il)-1-(7-difluormetoksi-2',3',5',6'-tetrahidro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-piran]-4-il)etanono junginys, skirtas panaudoti psoriazės gydymui peroraliniu keliu.

10. Junginys, kuris yra 2-(3,5-dichlor-1-oksido-piridin-4-il)-1-(7-difluormetoksi-2',3',5',6'-tetrahidro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dioksido]-4-il)etanonas, arba jo farmaciniu požiūriu priimtinas hidratas arba solvatas, skirti panaudoti proliferacinių ir uždegiminių odos ligų, tokių kaip psoriazė, epidermio uždegimas, aknė, dermatitas, atopinis dermatitas, seborėjinis dermatitas, kontaktinis dermatitas, urtikarija, niežėjimas ir egzema, gydymui.

11. Junginys, skirtas panaudoti pagal 10 punktą, kur odos liga yra psoriazė.

12. Junginys 2-(3,5-dichlor-1-oksido-piridin-4-il)-1-(7-difluormetoksi-2',3',5',6'-tetrahidro-spiro[1,3-benzodioksol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dioksido]-4-il)etanono, skirtas panaudoti psoriazės gydymui peroraliniu keliu.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 14/435*** (2006.01)
(11) **2895503**

(13) T
(96) 13767190.5
(96) 2013-09-12
(97) 2015-07-22
(97) 2019-03-27
(86) PCT/US2013/059458
(86) 2013-09-12
(87) WO 2014/043344
(87) 2014-03-20
(30) 201261700697 P, 2012-09-13, US
201361780005 P, 2013-03-13, US
(72) CLOAD, Sharon, US
ENGLE, Linda, US
LIPOVSEK, Dasa, US
MADIREDDI, Malavi, US
RAKESTRAW, Ginger, Chao, US
SWAIN, Joanna, US
ZHAO, Wenjun, US
WEI, Hui, US
YAMNIUK, Aaron, P., US
KOZHICH, Alexander, T., US
RAMAMURTHY, Vidhyashankar, IN
CORBETT, Martin, J., US
KRYSTEK, Stanley, Richard, Jr., US
(73) Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Karkasiniai domeniniai baltymai fibronektino pagrindu, kurie sąveikauja su miostatinu
Apibrėžties punktai: 24, brėžiniai: 0.
(57) 1. Polipeptidas, apimantis III tipo fibronektino dešimtą (^{10}Fn3) domeną, kur:
(i) polipeptidas rišasi prie miostatino su K_D yra mažesniu nei 500 nM; ir
(ii) ^{10}Fn3 domeno BC, DE ir FG kilpų aminorūgščių sekos apima atitinkamai sekų SEQ ID Nr. 34, 39 ir 75 aminorūgščių sekas, kur ^{10}Fn3 domeno viena iš BC, DE ir FG kilpų pasirinktinai turi vieną aminorūgšties pakaitą, lyginant su atitinkamomis BC, DE ir FG kilpų sekomis SEQ ID Nr. 34, 39 ir 75.

2. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur
(i) serinas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 3 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, F, H, I, K, L, N, Q, R, T, V, W ir Y;
(ii) leucinas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 4 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš M ir V;
(iii) prolinas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 5 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, E, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V ir Y;
(vi) histidinas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 6 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš A, C, D, E, F, G, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W ir Y;
(vii) glutaminas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 7 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, R, S, T, V, W ir Y;
(viii) glicinas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 8 yra pakeistas aminorūgštimi S;
(ix) lizinas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 9 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, Q, R, S, T, V, W ir Y;
(x) alaninas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 10 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš C, G, L, M, S ir T; arba
(xi) asparaginas BC kilpos (SEQ ID Nr. 34) pozicijoje 11 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, F, H, P, Q, R, S ir Y.

3. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur valinas DE kilpos (SEQ ID Nr. 39) pozicijoje 5 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, E, F, I, K, L, M, N, Q, S ir T.

4. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur:

(i) valinas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 2 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, F, I, L, M, Q, T, W ir Y;

(iii) treoninas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 3 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, F, G, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, V, W ir Y;

(iv) asparto rūgštis FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 4 yra pakeista aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W ir Y;

(v) treoninas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 5 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, V, W ir Y;

(vi) glicinas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 6 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, E, F, H, I, K, L, M, N, Q, R, S, T, V, W ir Y;

(vii) tirozinas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 7 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, F, H, I, L, M, N, P, S, T, V ir W;

(viii) leucinas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 8 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, E, F, H, I, K, M, N, Q, R, S, T, V, W ir Y;

(ix) lizinas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 9 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, E, F, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W ir Y;

(x) tirozinas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 10 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš F arba W; arba

(xi) tirozinas FG kilpos (SEQ ID Nr. 75) pozicijoje 11 yra pakeistas aminorūgštimi, parinkta iš grupės, susidedančios iš A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V arba W.

5. Polipeptidas pagal 1 punktą, kur BC, DE ir FG kilpos apima aminorūgščių sekas, pateiktas kaip SEQ ID Nr. 34, 39 ir 75, atitinkamai.

6. Polipeptidas pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur polipeptidas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% arba 100% yra identiška ne BC, ne DE ir ne FG kilpų sritims SEQ ID Nr. 331, 273, 281 arba 118.

7. Polipeptidas pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur polipeptidas apima aminorūgščių seką, kuri mažiausiai 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% arba 100% yra identiška bet kuriai vienai iš SEQ ID Nr. 331, 273, 281 arba 118.

8. Polipeptidas pagal 7 punktą, kur polipeptidas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 331.

9. Polipeptidas pagal 7 punktą, kur polipeptidas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 273.

10. Polipeptidas pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur polipeptidas rišasi prie srities, esančios sekoje SEQ ID Nr. 3 tarp 56-66 aminorūgščių.

11. Polipeptidas pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur polipeptidas rišasi prie srities, esančios sekoje SEQ ID Nr. 3 tarp 85-101 ir 56-66 aminorūgščių.

12. Polipeptidas pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, kur polipeptidas nekonkuruoja dėl prisijungimo prie miostatino su ActRIIB, ir (arba) polipeptidas konkuruoja dėl prisijungimo prie miostatino su ALK4 ir (arba) ALK5.

13. Polipeptidas pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, dar apimantis vieną arba daugiau farmakokinetinių (PK) fragmentų, parinktų iš grupės, susidedančios iš polietileno glikolio, sialo rūgšties, Fc, Fc fragmento, transferino, serumo albumino, serumo albuminą surišančio baltymo ir serumo imunoglobuliną surišančio baltymo.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti polipeptidą pagal bet kurį vieną ankstesnį punktą, ir užpildą.

15. Izoliuota nukleorūgšties molekulė, koduojanti polipeptidą pagal bet kurį iš 1-13 punktų.

16. Ląstelė, apimanti nukleorūgštį pagal 15 punktą.

17. Polipeptidas pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų arba kompozicija pagal 14 punktą, skirti panaudoti raumenų, neurologinių arba metabolinių sutrikimų, susijusių su raumenų nykimu ir (arba) raumenų atrofija, arba degeneracinio

kaulų sutrikimo gydymo būde.

18. Polipeptidas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 17 punktą, kur polipeptido įvedimas subjektui sukelia bent vieną iš šių biologinių padarinių:
(a) raumenų masės arba tūrio padidėjimas;
(b) raumenų ląstelių padaugėjimas;
(c) raumenų ląstelių padidėjimas; ir
(d) raumenų jėgos padidėjimas.

19. Polipeptidas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 17 arba 18 punktą, kur subjektas serga miopatija arba neuropatija.

20. Polipeptidas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal bet kurį vieną iš 17-19 punktų, kur subjektas serga raumenų distrofija.

21. Polipeptidas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 20 punktą, kur subjektas serga Diušeno raumenų distrofija.

22. Polipeptidas pagal bet kurį vieną iš 1-13 punktų arba kompozicija pagal 14 punktą, skirti panaudoti metabolinio sutrikimo, parinkto iš nutukimo, II tipo cukrinio diabeto, su diabetu susijusių sutrikimų, metabolinio sindromo ir hiperglikemijos gydymui.

23. Polipeptidas arba kompozicija, skirti panaudoti pagal 22 punktą, kur polipeptido įvedimas subjektui sukelia bent vieną iš šių biologinių padarinių:
(a) padidėja jautrumas insulinui;
(b) padidėja gliukozės įsisavinimas subjekto ląstelėse;
(c) sumažėja gliukozės kiekis kraujyje; ir
(d) kūno riebalų sumažėjimas.

24. Miostatino aptikimo arba matavimo mėginyje būdas, apimantis mėginio kontaktavimą su polipeptidu pagal bet kurį iš 1-13 punktų, ir polipeptido prisijungimo prie miostatino aptikimas arba matavimas.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 14/73*** (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)
(11) **2958938**
(13) T
(96) 14708430.5
(96) 2014-02-20
(97) 2015-12-30
(97) 2019-04-17
(86) PCT/US2014/017395
(86) 2014-02-20
(87) WO 2014/130671
(87) 2014-08-28
(30) 201361766762 P, 2013-02-20, US
201361890915 P, 2013-10-15, US
(72) MACDONALD, Lynn, US
MURPHY, Andrew, J., US
TU, Naxin, US
VORONINA, Vera, US
GURER, Cagan, US
(73) Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY 10591, US
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Pelės, ekspresuojančios humanizuotus T ląstelių koreceptorius

Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 0.

(57) 1. Genetiškai modifikuotas graužikas, apimantis

nukleotidų seką, koduojančią chimerinį žmogaus/graužiko CD4 polipeptidą, nukleotidų seką, koduojančią humanizuotą MHC II α polipeptidą, ir nukleotidų seką, koduojančią humanizuotą MHC II β polipeptidą,

kur nukleotidų seka, koduojanti chimerinį žmogaus/graužiko CD4 polipeptidą yra endogeniniame graužiko CD4 koreceptoriaus lokuse, ir nukleotidų seka, koduojanti humanizuotą MHC II α polipeptidą ir humanizuota MHC II β polipeptidą, yra endogeniniame graužiko MHC II lokuse;

kur graužikas neekspresuoja funkcinio endogeninio graužiko CD4 koreceptoriaus nuo jo endogeninio CD4 lokuso,

kur graužikas neekspresuoja funkcinio endogeninio graužiko MHC II α polipeptido nuo endogeninio MHC II lokuso,

kur graužikas neekspresuoja funkcinio endogeninio graužiko MHC II β polipeptido nuo endogeninio MHC II lokuso,

kur chimerinis žmogaus/graužiko CD4 polipeptidas apima mažiausiai žmogaus CD4 polipeptido prisijungimo prie MHC II domeną ir mažiausiai transmembraninius ir citoplazminius graužiko CD4 polipeptido domenus,

kur humanizuotas MHC II α polipeptidas apima žmogaus MHC II α polipeptido α1 ir α2 domenus ir transmembraninius ir citoplazminius graužiko MHC II α polipeptido domenus,

kur humanizuotas MHC II β polipeptidas apima žmogaus MHC II β polipeptido β1 ir β2 domenus ir transmembraninius ir citoplazminius graužiko MHC II β polipeptido domenus,

kur graužikas ekspresuoja chimerinį žmogaus/graužiko CD4 polipeptidą ir humanizuota MHC II baltymą, apimantį humanizuotą MHC II α ir humanizuotą MHC II β polipeptidus, ir

kur chimerinis žmogaus/graužiko CD4 polipeptidas ir humanizuotas MHC II baltymas sąveikauja tarpusavyje.

2. Graužikas pagal 1 punktą, kur chimerinis žmogaus/graužiko CD4 polipeptidas neekspresuojamas ant B ląstelių arba CD8 viengubai teigiamų T ląstelių.

3. Genetiškai modifikuotas graužikas, apimantis

nukleorūgšties seką, koduojančią chimerinį žmogaus/graužiko CD8α polipeptidą, nukleorūgšties seką, koduojančią chimerinį žmogaus/graužiko CD8β polipeptidą, nukleorūgšties seką, koduojančią humanizuotą MHC I polipeptidą, ir pasirinktinai, nukleorūgšties seką, koduojančią žmogaus arba humanizuotą β2 mikroglobulino polipeptidą,

kur nukleorūgšties seka, koduojanti chimerinį žmogaus/graužiko CD8α polipeptidą, yra endogeniniame graužiko CD8α koreceptoriaus lokuse, nukleorūgšties seka, koduojanti chimerinį žmogaus/graužiko CD8β polipeptidą, yra endogeniniame graužiko CD8β koreceptoriaus lokuse, nukleorūgšties seka, koduojanti humanizuotą MHC I polipeptidą, yra endogeniniame graužiko MHC I lokuse, ir nukleorūgšties seka, koduojanti žmogaus arba humanizuotą β2 mikroglobuliną, tuo atveju, kai ji yra, yra endogeniniame graužiko β2 mikroglobulino lokuse;

kur graužikas neekspresuoja funkcinio endogeninio graužiko CD8 koreceptoriaus nuo endogeninio CD8 lokuso, funkcinio endogeninio graužiko MHC I polipeptido nuo endogeninio MHC I lokuso, arba funkcinio endogeninio graužiko β2 mikroglobulino nuo endogeninio graužiko β2 mikroglobulino lokuso, kai jis apima nukleorūgšties seką, koduojančią žmogaus arba humanizuotą β2 mikroglobuliną;

kur chimerinis žmogaus/graužiko CD8α apima mažiausiai žmogaus CD8α polipeptido prisijungimo prie MHC I domeną, ir mažiausiai transmembraninius ir citoplazminius graužiko CD8α polipeptido domenus,

kur chimerinis žmogaus/graužiko CD8β polipeptidas apima mažiausiai žmogaus CD8β polipeptido prisijungimo prie MHC I domeną, ir mažiausiai transmembraninius ir citoplazminius graužiko CD8β polipeptido domenus,

kur humanizuotas MHC I polipeptidas apima žmogaus MHC I polipeptido α1, α2, ir α3 domenus ir transmembraninius ir citoplazminius graužiko MHC I polipeptido domenus,

kur graužikas ekspresuoja chimerinį žmogaus/graužiko CD8 baltymą, apimantį CD8α ir CD8β polipeptidus, ir humanizuotą MHC I polipeptidą, ir pasirinktinai, žmogaus arba humanizuotą β2 mikroglobuliną, ir

kur chimerinis žmogaus/graužiko CD8 baltymas ir humanizuotas MHC I polipeptidas sąveikauja tarpusavyje.

4. Graužikas pagal 3 punktą, kur chimerinis žmogaus/graužiko CD8 baltymas neekspresuojamas ant B ląstelių arba CD4 viengubai teigiamų T ląstelių.

5. Graužikas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur graužikas yra pelė.

6. Pelė pagal 5 punktą, kur nukleotidų seka, koduojanti chimerinį žmogaus/pelės CD4 polipeptidą, yra funkcionaliai prijungta prie endogeninio pelės CD4 promotoriaus ir reguliacinių sekų, arba kur nukleorūgšties seką, koduojanti chimerinį žmogaus/pelės CD8α polipeptidą, yra funkcionaliai prijungta prie pelės CD8α promotoriaus ir reguliacinių sekų, ir nukleorūgšties seka, koduojanti chimerinį žmogaus/pelės CD8β polipeptidą, yra funkcionaliai prijungta prie endogeninio pelės CD8β promotoriaus ir reguliacinių sekų.

7. Pelė pagal 5 arba 6 punktą, kur nukleotidų seka, koduojanti chimerinį žmogaus/pelės CD4 polipeptidą, arba nukleorūgšties seka, koduojanti chimerinį žmogaus/pelės CD8α polipeptidą, ir nukleorūgšties seka, koduojanti chimerinį žmogaus/pelės CD8β polipeptidą, yra įtraukta į pelės gemalo liniją.

8. Pelės modifikavimo būdas, skirtas ekspresuoti chimerinį žmogaus/pelės CD4 polipeptidą, apimantis

endogeninio pelės CD4 lokuso pirmos nukleotidų sekos, koduojančios endogeninį pelės CD4 polipeptidą, pakeitimą antra nukleotidų seka, koduojančia chimerinį žmogaus/pelės CD4 polipeptidą,

kur chimerinis žmogaus/pelės CD4 polipeptidas apima mažiausiai žmogaus CD4 polipeptido prisijungimo prie MHC II domeną, ir mažiausiai transmembraninius ir citoplazminius pelės CD4 polipeptido domenus,

kur pelė ekspresuoja (1) chimerinį žmogaus/pelės CD4 polipeptidą ir (2) humanizuotą MHC II, apimantį (a) žmogaus MHC II α polipeptido α1 ir α2 domenus ir transmembraninius ir citoplazminius endogeninio pelės MHC II α polipeptido domenus, ir (b) žmogaus MHC II β polipeptido β1 ir β2 domenus ir transmembraninius ir citoplazminius endogeninio pelės MHC II β polipeptido domenus, ir

kur chimerinis žmogaus/pelės CD4 polipeptidas ir humanizuotas MHC II sąveikauja tarpusavyje.

9. Pelės modifikavimo būdas, skirtas ekspresuoti chimerinį žmogaus/pelės CD8 polipeptidą, apimantis

(i) endogeninio pelės CD8α lokuso pirmos nukleotidų sekos, koduojančios endogeninį pelės CD8α polipeptidą, pakeitimą antra nukleotidų seka, koduojančia chimerinį žmogaus/pelės CD8α polipeptidą, kur chimerinis žmogaus/pelės CD8α polipeptidas apima mažiausiai žmogaus CD8α polipeptido prisijungimo prie MHC I domeną, ir mažiausiai transmembraninius ir citoplazminius pelės CD8α polipeptido domenus; ir

(ii) endogeninio pelės CD8β lokuso pirmos nukleotidų sekos, koduojančios endogeninį pelės CD8β polipeptidą, pakeitimą antra nukleotidų seka, koduojančia chimerinį žmogaus/pelės CD8β polipeptidą, kur chimerinis žmogaus/pelės CD8β polipeptidas apima mažiausiai žmogaus CD8β polipeptido prisijungimo prie MHC I domeną, ir mažiausiai transmembraninius ir citoplazminius pelės CD8β polipeptido domenus;

kur pelė ekspresuoja chimerinį žmogaus/pelės CD8 baltymą, apimantį CD8α ir CD8β polipeptidus ir humanizuotą MHC I polipeptidą, apimantį žmogaus MHC I polipeptido α1, α2 ir α3 domenus ir transmembraninius ir citoplazminius endogeninio pelės MHC I polipeptido domenus, ir

kur chimerinis žmogaus/pelės CD8 baltymas ir humanizuotas MHC I polipeptidas sąveikauja tarpusavyje.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)
(11) **2287195**
(13) T
(96) 10178924.6
(96) 2005-07-01
(97) 2011-02-23
(97) 2019-05-15
(30) 200500025, 2005-01-06, DK
DK2004/000470, 2004-07-01, WO
IB2004/002464, 2004-07-01, WO
(72) Moretta, Alessandro, IT
Della Chiesa, Mariella, IT
Andre, Pascale, FR
Gauthier, Laurent, FR
Romagne, Francois, FR
Wagtmann, Peter, Andreas, Nicolai, Reumert, DK
Svendsen, Ivan, DK
Zahn, Stefan, DK
Svensson, Anders, DK
Thorolfsson, Matthias, DK
Berg Padkaer, Soren, DK
Kjaergaard, Kristian, DK
Spee, Pieter, DK
Wilken, Michael, DK
(73) Novo Nordisk A/S, 2880 Bagsvaerd, DK

Innate Pharma, 13009 Marseille, FR
Universita di Genova, 16132 Genova, IT
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT

(54) Antikūnai, atpažįstantys Pan-KIR2DL NK receptorius, ir jų panaudojimas diagnostikoje bei terapijoje

Apibrėžties punktai: 20, brėžiniai: 0.

(57) 1. Izoliuotas antikūnas arba jo fragmentas, kuris rišasi prie kiekvieno iš KIR2DL1, KIR2DL2 ir KIR2DL3, bet kuris nesiriša prie KIR2DS4, ir kuris sumažina, neutralizuoja arba pakeičia inhibavimo kryptį NK ląstelių citotoksiškumo, kuriam tarpininkauja šie KIR.

2. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal 1 punktą, kuris taip pat nesiriša prie KIR2DS3.

3. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur antikūnas arba fragmentas blokuoja bent vieno iš KIR2DL1, KIR2DL2 ir KIR2DL3 prisijungimą prie I klasės HLA-C molekulės.

4. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur antikūnas arba fragmentas blokuoja HLA-Cw4 molekulės prisijungimą prie KIR2DL1, ir HLA-Cw3 molekulės prisijungimą prie KIR2DL2 ir KIR2DL3.

5. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kuris jungiasi prie iš esmės to paties epitopo kaip antikūnas, apimantis lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 15, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 17.

6. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris apima lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią aminorūgščių seką, mažiausiai 80% identišką sekai SEQ ID Nr. 15, ir sunkiosios randinės kintamą sritį, apimančią aminorūgščių seką, mažiausiai 80% identišką sekai SEQ ID Nr. 17.

7. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris apima:
(a) sunkiosios grandinės CDR1 aminorūgščių seką, atitinkančią 31-35 liekanas sekoje SEQ ID Nr. 17;
(b) sunkiosios grandinės CDR2 aminorūgščių seką, atitinkančią 50-65 liekanas sekoje SEQ ID Nr. 17;
(c) sunkiosios grandinės CDR3 aminorūgščių seką, atitinkančią 99-112 liekanas sekoje SEQ ID Nr. 17;
(d) lengvosios grandinės CDR1 aminorūgščių seką, atitinkančią 24-34 liekanas sekoje SEQ ID Nr. 15;
(e) lengvosios grandinės CDR2 aminorūgščių seką, atitinkančią 50-56 liekanas sekoje SEQ ID Nr. 15; ir
(f) lengvosios grandinės CDR3 aminorūgščių seką, atitinkančią 89-97 liekanas sekoje SEQ ID Nr. 15.

8. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kuris apima lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią aminorūgščių seką, mažiausiai 80% identišką sekai SEQ ID Nr. 39, ir sunkiosios randinės kintamą sritį, apimančią aminorūgščių seką, mažiausiai 80% identišką sekai SEQ ID Nr. 41.

9. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kuris rišasi prie KIR2DL1 epitopo, apimančio aminorūgščių liekanas L38, R41, M44, F45, N46, D47, T48, L49, R50, I52, F64, D72, Y80, P87 ir Y88 iš KIR2DL1 sekos, pateiktos SEQ ID Nr. 23.

10. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal 1 arba 2 punktą, kuris blokuoja HLA-Cw4 molekulės prisijungimą prie liekanų M44, F45 ir D72 iš KIR2DL1 sekos, pateiktos SEQ ID Nr. 23.

11. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kuris yra monokloninis antikūnas arba jo fragmentas.

12. Izoliuotas antikūnas arba fragmentas pagal bet kurį iš 1-11 punktų, kuris yra IgG1, IgG2, IgG3 arba IgG4 antikūnas arba antikūno fragmentas.

13. Nukleorūgštis, koduojanti izoliuotą antikūną arba antikūno fragmentą pagal bet kurį iš ankstesnių punktų arba vektorių, apimantį minėtą nukleorūgštį.

14. Ląstelė, apimanti vektorių pagal 13 punktą, arba hibridoma, ekspresuojanti antikūną arba antikūno fragmentą pagal bet kurį iš 1-12 punktų.

15. Anti-KIR antikūno arba jo fragmento gamybos būdas, apimantis ląstelės arba hibridomos pagal 14 punktą kultivavimą sąlygomis, tinkamomis anti-KIR antikūno arba jo fragmento raiškai.

16. Farmacinė kompozicija, apimanti antikūną arba antikūno fragmentą pagal bet kurį iš 1-12 punktų, arba antikūną arba antikūno fragmentą, pagamintą būdu pagal 15 punktą, tokiu kiekiu, kuris yra veiksmingas akivaizdžiai sustiprinti NK ląstelių citotoksiškumą paciente, ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą arba pagalbinę medžiagą.

17. Farmacinė kompozicija, apimanti izoliuotą antikūną arba fragmentą pagal 1 arba 2 punktą, kuris jungiasi prie iš esmės to paties epitopo kaip antikūnas, apimantis lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 39, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 41, ir farmaciniu požiūriu priimtiną užpildą arba pagalbinę medžiagą.

18. Farmacinė kompozicija pagal 16 arba 17 punktą, skirta naudoti ligos, parinktos iš vėžio, proliferacinių ligų, išskyrus vėžį, ir infekcinių ligų gydymo būde.

19. Kompozicija, skirta naudoti pagal 18 punktą, kur liga yra vėžys.

20. Antikūno, kuris kryžmiškai reaguoja su keliais KIR2DL genų produktais, ir kuris mažina arba neutralizuoja tokių KIR inhibitorinį aktyvumą, gavimo būdas, minėtas būdas apima šias pakopas:

(a) žinduolio, bet ne žmogaus, imunizavimas imunogenu, apimančiu KIR2DL polipeptidą, kur minėtas žinduolis yra transgeninis gyvūnas, genų inžinerijos būdu sukurtas ekspresuoti žmogaus antikūno spektrą;

(b) antikūnų paruošimas iš minėto imunizuoto žinduolio, kur minėti antikūnai jungiasi su minėtu KIR2DL polipeptidu,

(c) parinkimas antikūnų iš pakopos (b), kurie kryžmiškai reaguoja bent jau su KIRDL1, KIR2DL2 ir KIR2DL3 geno produktais, ir

(d) pasirinkimas antikūnų iš pakopos (c), kurie sustiprina NK ląstelių citotoksiškumą.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(11) **2890712**

(13) T

(96) 13756076.9

(96) 2013-08-26

(97) 2015-07-08

(97) 2019-05-01

(86) PCT/EP2013/067595

(86) 2013-08-26

(87) WO 2014/033074

(87) 2014-03-06

(30) 12182181, 2012-08-29, EP

(72) BOHRMANN, Bernd, CH
FRESKGARD, Per-Ola, CH
MAIER, Peter, DE
NIEWOEHNER, Jens, DE
TISSOT-DAGUETTE, Alain, DE
URICH, Eduard, CH

(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) Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą

Apibrėžties punktai: 23, brėžiniai: 0.

(57) 1. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą, apimantis smegenyse veiksmingą vienetą, linkerį ir vieną vienvalentį rišamąjį vienetą, besirišantį su transferino receptoriumi, kur linkeris prijungia veiksmingąjį vienetą

prie vienvalenčio rišamojo vieneto, besirišančio su transferino receptoriumi, kur vienvalentis rišamasis vienetas, besirišantis su transferino receptoriumi, apima vieną scFab, nukreiptą į transferino receptorių atpažįstant epitopą transferino receptoriuje, esančiame SEQ. ID Nr. 14, 15 arba 16 aminorūgščių sekoje, ir kur smegenyse veiksmingas vienetas pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vaistai neurologinei ligai gydyti, neurotrofiniai faktoriai ir antikūnai, nukreipti į taikinį smegenyse, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro β sekretazė 1, Aβ, epidermio augimo faktorius, epidermio augimo faktoriaus 2-asis receptorius, *tau*, fosforilintas *tau*, apolipoproteinas E4, alfa sinukleinas, alfa sinukleino oligomeriniai fragmentai, CD20, hantingtinas, prioninis baltymas, leucino prisotinto kartotinio kinazė 2, parkinas, presenilinas 2, gama sekretazė, žūties receptorius 6, amiloido pirmtako baltymas, p75 neurotropino receptorius ir kaspazė 6.

2. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 1 punktą, kur smegenyse veiksmingas vienetas pasirinktas iš grupės, kurią sudaro baltymai, polipeptidai ir peptidai.

3. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 2 punktą, kur vienvalentis rišamasis vienetas, besirišantis su transferino receptoriumi, apimančiu vieną scFab, nukreiptą į transferino receptorių atpažįstant epitopą transferino receptoriuje, esančiame SEQ. ID Nr. 14, 15 arba 16 aminorūgščių sekoje, prijungtas prie smegenyse veiksmingo vieneto C galo linkeriu.

4. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal nuo 1 iki 3 punktus, kur smegenyse veiksmingas vienetas apima viso ilgio antikūną, nukreiptą į taikinį galvos smegenyse.

5. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 4 punktą, kur viso ilgio antikūnas yra IgG.

6. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 5 punktą, apimantis viso ilgio IgG antikūną, kuris yra galvos smegenyse veiksmingas vienetas; linkerį ir vieną scFab, nukreiptą į transferino receptorių atpažįstant epitopą transferino receptoriuje, esančiame SEQ. ID Nr. 14, 15 arba 16 aminorūgščių sekoje; kur scFab yra prijungtas prie vienos IgG antikūno sunkiųjų grandžių Fc dalies C galo linkeriu.

7. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 4–6 punktus, kur veiksmingasis vienetas yra viso ilgio antikūnas, nukreiptas į Aβ.

8. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 7 punktą, kur antikūnas, nukreiptas į Aβ, apima: (a) H-CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5; (b) H-CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6; (c) H-CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7; (d) L-CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8; (e) L-CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 9 ir (f) L-CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 10.

9. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 8 punktą, kur antikūnas, nukreiptas į A beta, apima V_H domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 11 ir V_L domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 12.

10. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal nuo 4 iki 6 punktus, kur veiksmingasis vienetas yra viso ilgio antikūnas, nukreiptas į fosforilintą *tau*.

11. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal nuo 4 iki 6 punktus, kur veiksmingasis vienetas yra viso ilgio antikūnas, nukreiptas į alfa sinukleiną.

12. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal nuo 1 iki 11 punktus, kur linkeris yra peptidų linkeris.

13. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 12 punktą, kur peptidų linkeris yra aminorūgščių seka, kurios ilgis ne mažiau kaip 20 aminorūgščių.

14. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 13 punktą, kur peptidų linkeris yra aminorūgščių seka, kurios ilgis nuo 25 iki 50 aminorūgščių.

15. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 1 punktą, kur vienvalentis rišamasis vienetas, besirišantis su transferino receptoriumi, apima CH2-CH3 Ig vienetą ir vieną scFab, nukreiptą į transferino receptorių atpažįstant epitopą transferino receptoriuje, esančiame SEQ. ID Nr. 14, 15 arba 16 aminorūgščių sekoje, kur scFab prijungtas prie CH2-CH3 Ig vieneto C galo antruoju linkeriu.

16. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 15 punktą, apimantis galvos smegenyse veiksmingą vienetą, linkerį, CH2-CH3 Ig domeną, antrąjį linkerį ir vieną scFab, nukreiptą į transferino receptorių atpažįstant epitopą transferino receptoriuje, esančiame SEQ. ID Nr. 14, 15 arba 16 aminorūgščių sekoje; kur galvos smegenyse veiksmingas vienetas sujungtas CH2-CH3 Ig domeno N galu pirmuoju linkeriu, o scFab prijungtas prie CH2-CH3 Ig domeno C galo antruoju linkeriu.

17. Šaudyklinis nešiklis per kraujo ir smegenų barjerą pagal 15 arba 16 punktą, kur CH2-CH3 Ig vienetas yra CH2-CH3 IgG vienetas.

18. Galvos smegenyse veiksmingam vienetui pernešti per smegenų barjerą skirtas sulietasis baltymas, apimantis CH2-CH3 Ig vienetą, linkerį ir vieną scFab, nukreiptą į transferino receptorių atpažįstant epitopą transferino receptoriuje, esančiame SEQ. ID Nr. 14, 15 arba 16 aminorūgščių sekoje, kur scFab prijungtas prie CH2-CH3 Ig vieneto C galio linkeriu ir kur veiksmingasis vienetas pasirinktas iš grupės, kurią sudaro vaistai neurologinei ligai gydyti, neurotrofiniai veiksniai ir antikūno fragmentai, nukreipti į taikinį galvos smegenyse, pasirinkti iš grupės, kurią sudaro scFv, Fv, scFab, Fab, VHH, $F(ab')_2$ arba peptidai, nukreipti į taikinį smegenyse, ir kur taikinys smegenyse pasirinktas iš grupės, kurią sudaro β sekretazė 1, Aβ, epidermio augimo faktorius, epidermio augimo faktoriaus 2-asis receptorius, *tau*, fosforilintas *tau*, apolipoproteinas E4, alfa sinukleinas, alfa sinukleino oligomeriniai fragmentai, CD20, hantingtinas, prioninis baltymas, leucino prisotinto kartotinio kinazė 2, parkinas, presenilinas 2, gama sekretazė, žūties receptorius 6, amiloido pirmtako baltymas, p75 neurotropino receptorius ir kaspazė 6.

19. Sulietasis baltymas galvos smegenyse veiksmingam vienetui pernešti per kraujo ir smegenų barjerą pagal 18 punktą, kur linkeris yra peptidinis linkeris.

20. Sulietasis baltymas pagal 18 arba 19 punktą, kur CH2-CH3 Ig vienetas yra CH2-CH3 IgG vienetas.

21. Konjugatas, apimantis sulietąjį baltymą galvos smegenyse veiksmingam vienetui pernešti per kraujo ir smegenų barjerą pagal 18 arba 19 punktą ir galvos smegenyse veiksmingą vienetą, prijungtą prie sulietojo baltymo CH2-CH3 Ig vieneto N galo linkeriu.

22. Konjugatas pagal 21 punktą, kur smegenyse veiksmingas vienetas pasirinktas iš grupės, kurią sudaro baltymai, polipeptidai ir peptidai.

23. Konjugatas pagal 22 punktą, kai veiksmingojo vieneto C galas prijungtas prie CH2-CH3 Ig vieneto N galo linkeriu.

---

(51) Int.Cl. ***C07K 16/40*** (2006.01)
(11) **2855530**
(13) T
(96) 13730049.7
(96) 2013-05-24
(97) 2015-04-08
(97) 2019-05-01
(86) PCT/GB2013/051373
(86) 2013-05-24
(87) WO 2013/175229
(87) 2013-11-28
(30) 201209096, 2012-05-24, GB
(72) JOHNSON, Tim, GB
WATSON, Phil, GB
MATTHEWS, David, GB
BROWN, Alex, GB
(73) LifeArc, London, Greater London WC1H 9LT, GB
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Anti-transglutaminazės 2 antikūnai
Apibrėžties punktai: 12, brėžiniai: 0.
(57) 1. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas, kuris selektyviai prisiriša prie epitopo transglutaminazės 2 tipo

(TG2) šerdies srityje ir kuris slopina žmogaus TG2 skersinių ryšių liziną ir glutaminą su Nε(γ-glutamil)lizino izopeptido jungtimis, kur antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas apima šias aminorūgščių sekas:
(i) KASQDINSYLT (LCDR1);
LVNRLVD (LCDR2);
LQYDDFPYT (LCDR3);
THAMS (HCDR1);
TISSGGRSTYYPDSVKG (HCDR2); ir
LISTY (HCDR3); arba
(ii) KASQDINSYLT (LCDR1);
LTNRLMD (LCDR2);
LQYVDFPYT (LCDR3);
SSAMS (HCDR1);
TISSGGRSTYYPDSVKG (HCDR2); ir
LISPY (HCDR3); arba
(iii) KASQDINSYLT (LCDR1);
RTNRLFD (LCDR2);
LQYDDFPYT (LCDR3);SSAMS (HCDR1);
TISVGGGKTYYPDSVKG (HCDR2); ir
LISLY (HCDR3).

2. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas pagal 1 punktą, kur antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas turi:
(i) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią QSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKAPKILIYLVN RLVDGVPSRFSGSGSGQDYALTISSLQPEDFATYYCLQYDDFPYTFGQGTKVEIK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSTHAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGRSTYYP DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARLISTYWGQGTLVTVSS seką; arba
(ii) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią DIKMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKAPKTLIYLTNRLMDGVPSRFSGSGSGQEFLLTISSLQ PEDFATYYCLQYVDFPYTFGQGTKVEIK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią EVQLLESGGGLVQP GGSLRLSCAASGIIFSSSAMSWVRQAPGKGLEWVATISSGGRSTYYPDSVKGRFTVSRDSSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAKLISPYWGQGTLVTVSS seką; arba
(iii) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINSYLTWYQQKPGKAPKL LIYRTNRLFDGVPSRFSGSGSGTDFFFTISSLQPEDFGTYYCLQYDDFPYTFGGGTKLEIK arba DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKAPKSLIYRTNRLFDGVPSRFSGSGSGTDFFLTISSLQPEDFATYYCLQYDDF PYTFGQGTKVEIK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSSAMSWVRQAPGKGLEWVSTISVGGGKTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLISLYWGQ GTLVTVSS seką.

3. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas, kuris selektyviai prisiriša prie epitopo transglutaminazės 2 tipo (TG2) šerdies srityje ir kuris slopina žmogaus TG2 skersinių ryšių liziną ir glutaminą su Nε(γ-glutamil)lizino izopeptido jungtimis, kuris turi:
(a) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią DVLMTQNPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIEHINGNTYLEWYLQKPG QSPKFLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPFTFGGGTKLEIK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYRFTSYVMHWVKQKSGQGLEWIGYINP YNDGAKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARLSSDYWGQGTTLTVSS seką; arba
(b) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPG QSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVGAEDLGVYYCLQVSHVPFTFGSGTKLEIK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGFINPY NDGTKYNEKFKGKATLTSDKASTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARFSSGYWGQGTTLTVSS seką; arba
(c) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią DVLMTQNPLSLPVSLGDQASISCRSSRSIEHSNGNTYLEWYLQKPG QSPKFLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISSVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGGGTKLEIK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCRASGYTFTTYVIHWVKQKPGQGLEWIGYINPY NDGAYNEKFKGKATLTSDKSSTTAYMELSSLTSEDSAVYYCARLSSDYWGQGTTLTVSS seką; arba
(d) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVDYMYWYQQKPGSSPRL LIYDTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRMGAEDAATYYCQQWNSSPLTFGAGTKLELK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQSSGKGLEWLAHIYW DDDKRYNPSLKSRITISKDSSSNQVFLKITSVDTADTATYYCARSWTTAPFAFWGQGTLVTVSA seką; arba
(e) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPGSS

PRLLIYDTSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATFYCQQWSSSPLTFGAGTKLELK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIYW DDDKRYNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLKITSVDTADTATYYCARSGTTAPFAYWGQGTLVTVSA seką; arba

(f) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVAANNYANWIQEKPDHLFT GLIAGTNKRAPGVPARFSGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSNYWVFGGGTKVTVLG seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYRFTDYNMHWVKQNLGKSLEWIGYINPK NGVIYYNQKFKGKATLTVNRSSNTAYMEIRSLTSEDSAVYYCATALTYWGQGTLVTVSA seką; arba

(g) lengvosios grandinės kintamą sritį, apimančią DWMTQTPLTLSVTFGQPASISCKSSQSLLYDNGKTYLHWLFQRPG QSPRRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHFPYTFGGGTKLEIK seką, ir sunkiosios grandinės kintamą sritį, apimančią QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMTWVKQAPGKGLKWMGWINTS SGVPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKSEDTATYFCARPEVAYWGQGTLVTVSA seką.

4. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:

(a) antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas apima arba susideda iš neskaldyto antikūno;

(b) antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas apima arba susideda iš antigeną rišančio fragmento, parinkto iš grupės, susidedančios iš: Fv fragmento, pavyzdžiui, viengrandžio Fv fragmento arba disulfidu prijungto Fv fragmento; Fab fragmento; ir Fab- tipo fragmento, pavyzdžiui, Fab' fragmento arba $F(ab)_2$ fragmento;

(c) antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas IgG1, IgG2, IgG3 arba IgG4.

5. Polinukleotidas, koduojantis antikūną arba jo antigeną rišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1-4 punktų.

6. Junginys, apimantis antikūną arba jo antigeną rišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1-4 punktų ir papildomai liekaną, pavyzdžiui, lengvai nustatomą liekaną ir (arba)tiesiogiai arba netiesiogiai citotoksinę liekaną.

7. Farmacinė kompozicija/sudėtis, apimanti antikūną arba jo antigeną rišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1-4 punktų, polinukleotidą pagal 5 punktą arba junginį pagal 6 punktą, priemaišoje su farmaciniu požiūriu priimtinu užpildu, adjuvantu, skiedikliu arba nešikliu, pasirinktinai papildomai apimanti vieną arba daugiau kitų aktyvių ingredientų, geriau kur kompozicija/sudėtis yra paruošta skirti pacientui į veną, į raumenis arba po oda.

8. Dalių rinkinys, apimantis antikūną arba jo antigeną rišantį fragmentą pagal bet kurį iš 1-4 punktų, polinukleotidą pagal 5 punktą arba junginį pagal 6 punktą; ir kitą agentą.

9. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, polinukleotidas pagal 5 punktą arba junginys pagal 6 punktą, skirtas panaudoti medicinoje.

10. Antikūnas arba jo antigeną rišantis fragmentas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, polinukleotidas pagal 5 punktą arba junginys pagal 6 punktą, skirtas panaudoti celiakinės ligos, nenormalaus žaizdų gijimo, randuotumo, hipertrofinių randų, akių randų, uždegiminės žarnų ligos, geltonosios dėmės degeneracijos, psoriazės, su fibroze susijusių ligų (pvz. kepenų fibrozė, plaučių fibrozė, tokia kaip intersticinė plaučių liga ir fibrozinė plaučių liga, širdies fibrozė, mielofibrozė, inkstų fibrozė, tokia kaip glomerulosklerozė ir tubulointersticinė fibrozė), aterosklerozės, restenozės, uždegiminių ligų, autoimuninių ligų, neurodegeneracinių/neurologinių ligų (pvz. Hantingtono liga, Alzheimerio liga, Parkinsono liga, poliglutamino liga, spinobulbarinė raumenų atrofija, dentatorubralinė-palidoluizinė atrofija, 1, 2, 3, 6, 7 ir 12 spinocerebrinė ataksija, rubropalidalinė atrofija, spinocerebrinis paralyžius), glioblastomų, tokių kaip glioblastoma, sergant Li-Fraumeni sindromu, ir sporadinė glioblastoma, piktybinių melanomų, kasos latakų adenokarcinomų, mieloidinės leukemijos, ūmios mielogeninės leukemijos, mielodisplazinio sindromo, mieloproliferacinio sindromo, moteriškų lyties organų vėžio, Kapoši sarkomos, Hanseno ligos ir (arba) kolageninio kolito gydymui ir (arba) diagnozei.

11. TG2 fermento aktyvumo sumažinimo arba slopinimo *in vitro* būdas, kur būdas apima antikūno arba jo antigeną rišančio fragmento pagal bet kurį iš 1-4 punktų, polinukleotido pagal 5 punktą arba junginio pagal 6 punktą skyrimą į mėginį, apimantį TG2, pavyzdžiui, audinio arba ląstelės mėginį, apimantį TG2.

12. Antikūno arba jo antigeną rišančio fragmento pagal bet kurį iš 1-4 punktų, polinukleotido pagal 5 punktą arba junginio pagal 6 punktą gavimo būdas, kur būdas apima polinukleotido pagal 5 punktą ekspresavimą.

---

(51) Int.Cl. ***C08L 89/00*** (2006.01)
C07K 14/78 (2006.01)

C08L 89/06 (2006.01)
A61L 24/10 (2006.01)
C08J 9/28 (2006.01)

(11) **3255106**
(13) T
(96) 17181156.5
(96) 2013-01-09
(97) 2017-12-13
(97) 2019-04-24
(30) 12150527, 2012-01-09, EP
201220868, 2012-11-20, GB
(72) MYERS, Michael, US
DIETRICH, Alexandra, DE
(73) Innocoll Pharmaceuticals Limited, Co. Roscommon, IE
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Modifikuotas kolagenas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 0.
(57) 1. Brandintas kolagenas, gaunamas pateikiant izoliuotą kolageną, užšaldant izoliuotą kolageną, dehidratuojant užšaldytą kolageną ir dehidratuoto kolageno brandinimą, kur brandintas kolagenas apima dehidratuotą kolageną laikomą:
a. bent 40 °C temperatūroje, bent šešias savaites arba
b. bent 65 °C temperatūroje, bent vieną savaitę, arba
c. bent 30 °C temperatūroje, bent du mėnesius.

2. Subrandintas kolagenas pagal 1 punktą, kur dehidratuotas kolagenas laikomas esant bent 40 °C temperatūrai, bent šešias savaites, esant santykiniam drėgnumui, mažesniam nei 80%.

3. Subrandintas kolagenas pagal 1 punktą, kur dehidratuotas kolagenas laikomas esant 40 °C temperatūrai šešias savaites.

4. Subrandintas kolagenas pagal 1 punktą, kur dehidratuotas kolagenas laikomas esant 40 °C temperatūrai du mėnesius, keturis mėnesius arba šešis mėnesius.

5. Subrandintas kolagenas pagal 3 arba 4 punktą, kur dehidratuotas kolagenas yra laikomas esant 75% santykiniam drėgnumui.

6. Kompozicija, apimanti subrandintą kolageną pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, papildomai apimanti vaistą.

8. Kompozicija pagal 7 punktą, kur vaistas yra gentamicinas, bupivakainas arba jo druska arba provaistas.

9. Kompozicija pagal 8 punktą, kuri yra kempinės formos.

10. Kompozicija pagal bet kurį iš 6-9 punktų, skirta naudoti kaip vaistas.

11. Kompozicija pagal bet kurį iš 6-9 punktų, skirta naudoti chirurginių adhezijų gydymui arba prevencijai.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 1/20*** (2006.01)
A01N 63/00 (2006.01)
A01N 63/04 (2006.01)
C02F 3/34 (2006.01)
C12R 1/07 (2006.01)

(11) **2986726**

(13) T
(96) 14785033.3
(96) 2014-04-17
(97) 2016-02-24
(97) 2019-06-05
(86) PCT/US2014/034450
(86) 2014-04-17
(87) WO 2014/172520
(87) 2014-10-23
(30) 201361854062 P, 2013-04-17, US
(72) MATHENY, Michael, US
PANAVIENE, Zivile, US
(73) Envera LIC, LLC, West Chester, PA 19380, US
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Naujos *Bacillus* kamienų kompozicijos
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 0.
(57) 1. Biologiškai grynas bakterinis izoliatas, parinktas iš grupės, susidedančios iš Bacillus NRRL B-50800, NRRL B-50801, NRRL B-50802 ir NRRL B-50803 kamienų.

2. Kompozicija, apimanti bent vieną bakterinį izoliatą pagal 1 punktą ir tinkamą nešiklį.

3. Kompozicija pagal 2 punktą, kur nešiklis yra naudojimui žemės ūkio srityje tinkamas nešiklis.

4. Kompozicija pagal 2 arba 3 punktą, kur nešiklis yra tinkamas probiotiniam vartojimui.

5. Kompozicija pagal 2 arba 3 punktą, kur nešiklis yra tinkamas naudoti valymo priemonėse, drenažo valikliuose, biologinio skaidymo įrenginiuose, nuotekų valymo įrenginiuose arba atliekų lagūnose, riebalų gaudyklėse arba vandentiekio sistemose.

6. Kompozicija pagal bet kurį iš 2-5 punktų, kur kompozicija apima bent vieną papildomą bakterijų arba grybų padermę.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, kur bent viena papildoma bakterijų padermė yra parinkta iš grupės, susidedančios iš *Bacillus* rūšies, *Clostridium* rūšies, *Pasteuria* rūšies, *Pseudomonas* rūšies, ir. *Actinomycetes*.

8. Kompozicija pagal 6 arba 7 punktą, kur bent viena papildoma bakterijų padermė yra parinkta iš grupės, susidedančios iš *Bacillus alcalophilus, Bacillus alvei, Bacillus amyloliquefaciens, Bacillus aneurinolyticus, Bacillus anthracis, Bacillus aquaemaris, Bacillus atrophaeus, Bacillus boronophilus, Bacillus brevis, Bacillus caldolyticus*, *Bacillus centrosporus, Bacillus cereus, Bacillus circulans*, *Bacillus coagulans, Bacillus firmus, Bacillus flavothermus, Bacillus fusiformis, Bacillus globigii, Bacillus infernus, Bacillus larvae, Bacillus laterosporus, Bacillus lentus, Bacillus licheniformis, Bacillus megaterium, Bacillus mesentericus, Bacillus mucilaginosus, Bacillus mycoides, Bacillus natto, Bacillus pantothenicus, Bacillus papilliae, Bacillus polymyxa, Bacillus pseudoanthracis, Bacillus pumilus, Bacillus schlegelii, Bacillus simplex, Bacillus sphaericus, Bacillus sporothermodurans, Bacillus stearothermophilus, Bacillus subtilis, Bacillus thermoglucosidasius, Bacillus thuringiensis, Bacillus vulgatis, Bacillus weihenstephanensis, Bacillus macerans, Bacillus butanolivorans*, *Bradyrhizobium, Rhizobium, Clostridium thermocellum, Clostridium ljungdahlii, Clostridium acetobutylicum, Clostridium beijerinckii, Clostridium butyricum, Pasteuria penetrans, Pasteuria usgea, Pasteuria nishizawae, Pasteuria reniformis*, *Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas putida, Pseudomonas chlororaphis, Pseudomonas syringae*, *Streptomyces griseofulvin, Streptomyces griseoviridis, Streptomyces sindeneusis,* ir *Saccharopolyspora spinosa;* ir bent viena papildoma grybų padermė yra parinkta iš grupės, susidedančios iš *Metarhizium anisopliae, Beauveria bassiana, Paecilomyces lilacinus, Trichoderma reesei, Phanerochaete chrysosporium,* ir *Penicillium bilaii,* arba yra iš genties, parinktos iš grupės, susidedančios iš *Glomus, Acaulospora, Entrophospora, Gigaspora, Scutellospora ir Sclerocystis.*

9. Kompozicijos, apimančios bakterinį izoliatą pagal 1 punktą, paruošimo būdas, apimantis izoliato pagal 1 punktą sumaišymą su tinkamu nešikliu, kompozicijos suformavimui.

10. Augalų dauginamosios medžiagos augimo pagerinimo būdas, apimantis augalų dauginamosios medžiagos padengimą kompozicija, apimančia bakterinį izoliatą pagal 1 punktą, kur augalo dauginamosios medžiagos augimas yra pagerintas, lyginant su atitinkama kontroline augalų dauginamąja medžiaga, kuri nėra padengta bakteriniu izoliatu.

11. Nuotekų valymo būdas, apimantis kompozicijos, apimančios bakterinį izoliatą pagal 1 punktą, pridėjimą į nuotekas.

12. Aplinkos atkūrimo būdas, apimantis bakterinio izoliato pagal 1 punktą panaudojimą dirvožemiui arba vandeniui.

13. Vandens apdorojimo akvakultūros sistemoje būdas, apimantis bakterinio izoliato pagal 1 punktą sąlytį su vandeniu akvakultūros sistemoje.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 5/074*** (2010.01)
C12N 5/0775 (2010.01)
A61K 35/545 (2015.01)
A61K 35/30 (2015.01)
C12N 5/079 (2010.01)
C12N 5/071 (2010.01)
C12N 5/077 (2010.01)
C12N 5/0789 (2010.01)
C12N 5/0797 (2010.01)
C12N 5/0793 (2010.01)

(11) **2494039**
(13) T
(96) 10825907.8
(96) 2010-11-01
(97) 2012-09-05
(97) 2019-06-19
(86) PCT/CA2010/001727
(86) 2010-11-01
(87) WO 2011/050476
(87) 2011-05-05
(30) 256967 P, 2009-10-31, US
(72) AHLFORS, Jan-Eric, CA
ELAYOUBI, Rouwayda, CA
(73) Genesis Technologies Limited, St. Michael BB22026, BB
(74) Stanislava TELEIŠIENĖ, 31, UAB „Brainera“, Taikos 235-17, LT-05213 Vilnius, LT
(54) Ląstelių perprogramavimo būdai ir jų panaudojimas
Apibrėžties punktai: 8, brėžiniai: 0.
(57) 1. Neuroninių panašių į kamienines ląstelių (NSLC) gavimo būdas, apimantis:

1) pirmo tipo paruoštų ląstelių, kurios nėra NSLC, DNR ir (arba) chromatino kontaktavimą su histono acetiliatoriumi, histono deacetilinimo inhibitoriumi, DNR demetilatoriumi ir (arba) DNR metilinimo inhibitoriumi;

2) padidinimą viduląstelinio lygio ląstelėje pirmojo tipo Musashi1 (Msi1) polipeptido ir (arba) Neurogenin 2 (Ngn2) polipeptido; ir

3) (2) stadijos ląstelių patalpinimą į kultūros sąlygas, palaikančias pirmojo tipo ląstelės transformaciją į NSLC pakankamai ilgą laiko tarpą, kad būtų galima stabiliai ekspresuoti daugybę genų, kurių ekspresija yra būdinga fenotipinėms ir (arba) funkcinėms NSLC savybėms;

kai minėto laikotarpio pabaigoje gaunamos NSLC ir kur minėtos gautos NSLC yra papildomai apibūdinamos stabiliu daugelio genų, ekspresuotų pirmojo tipo ląstelėje, slopinimu.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur vieno arba daugiau polipeptidų viduląstelinio lygio padidinimas apima: pirmo tipo ląstelės laikiną transfekavimą ekspresijos vektoriumi, kuris įgalina ekspresiją polipeptidų Musashi1 (Msi1) ir (arba) Neurogenin 2 (Ngn2); Musashi1 (Msi1) ir metil-CpG surišančio domeno baltymo 2 (MBD2) polipeptido; ir Musashi1 (Msi1), Neurogenin 2 (Ngn2) polipeptido ir metil-CpG surišančio domeno baltymo 2 (MBD2) polipeptido.

3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, kur NSLC ekspresuoja vieną arba daugiau iš Sox2, Nestin, GFAP, Msi1 ir Ngn2.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur pirmo tipo ląstelė yra parinkta iš grupės, susidedančios iš: embrioninių kamieninių ląstelių, suaugusių kamieninių ląstelių, progenitorinių ląstelių, iš mezodermos, endodermos arba ektodermos gautų ląstelių, riebalų kilmės kamieninių ląstelių, mezenchiminių kamieninių ląstelės, kraujodaros kamieninių ląstelių, iš odos gauto ląstelės pirmtako, plauko folikulo ląstelių, fibroblastų, keratinocitų, epiderminių ląstelių, endotelinių ląstelių, epitelinių ląstelių, granulozinių epitelio ląstelių, melanocitų, adipocitų, chondrocitų, hepatocitų, B limfocitų, T limfocitų, granulocitų, makrofagų, monocitų, mononuklearinių ląstelų, kepenų salelių ląstelių, sertoli ląstelių, neuronų, glijos ląstelių, širdies raumens ląstelių ir kitų raumens ląstelių.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur DNR metilinimo inhibitorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 5-azacitidino, 5-aza-2-deoksicitidino, 1-β-D-arabinofuranozil-5-azacitozino, dihidro-5-azacitidino, zebularino ir RG108; histono deacetilinimo inhibitorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš valproinės rūgšties, fenilbutirato, trichostatino A, na-butirato, 5 benzamidų ir ciklinių tetrapeptidų; ir DNR demetilintojas yra metilCpG surišančio domeno baltymas 2 (MBD2).

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur taip gauta NSCL turi visas šias charakteristikas:

i) gebėjimą savaime atsinaujinti arba daugintis;

ii) yra ne vėžinė ląstelė;

iii) yra stabili ir ne dirbtinai palaikoma priverstine genų ekspresija arba panašiomis priemonėmis ir gali būti palaikoma standartinėje neuroninių kamieninių ląstelių terpėje;

iv) gali diferencijuoti bent vieną iš progenitorinių ląstelių, pirmtakų ląstelių, somatinių ląstelių ir kitą labiau diferencijuotą tos pačios linijos ląstelių tipą, išskyrus atvejus, kai ląstelė yra galutinai diferencijuota somatinė ląstelė;

v) nerodo nekontroliuojamo augimo, teratomos susidarymo ir naviko susidarymo *in vivo*.

7. Būdas pagal 1, 2 arba 4 - 6 punktus, kur taip gauta NSCL turi vieną arba daugiau iš šių charakteristikų:

- ekspresiją vieno arba daugiau kamieninių ląstelių žymenų, parinktų iš grupės, susidedančios iš f Sox2, Nestin, GFAP, Msi1 ir Ngn2;
- sumažintą ekspresiją vieno arba daugiau genų, specifinių pirmojo tipo ląstelei;
- sudaro neurosferas neurosferų kolonijas sudarančiame bandyme;
- geba būti kultivuojama suspensijoje arba kaip adhezinė kultūra;
- geba daugintis nesant egzogeninio perprogramavimo agento daugiau negu 1 mėnesį;
- geba dalintis kas 36 valandas, esant mažam pasažui;
- geba diferencijuoti į neuroną panašią ląstelę, astrocitų tipo ląstelę, oligodendrocitų ląstelę ir jų derinius;
- sumažėjusią telomerazės ekspresiją ir vieno ar daugiau neuronų kamieninių ląstelių žymenų;
- turintys vieną ar daugiau morfologinių į neuritus panašių procesų (aksonų ir (arba) dendritų), ilgesnius nei vienas ląstelės skersmuo;
- ekspresiją bent vieno neuronui specifinio antigeno, parinkto iš grupės, susidedančios iš neuronui specifinio tubulino, su mikrotubuliu susijusio baltymo 2, NCAM ir neurotransmiterio žymens;
- ekspresiją vieno arba daugiau funkcinių neutralių žymenų;
- geba atpalaiduoti vieną arba daugiau neurotrofinių faktorių;
- neigiama naviko kolonijas sudarančiame bandyme;
- neigiama naviko augimui SCID pelėse;
- neigiama teratomos augimui SCID pelėse;
- geba ženkliai pagerinti vieną ar daugiau funkcinių rodiklių po NSLC tinkamo skaičiaus injekcijos į galvos smegenų ertmę abliacijos modelyje;
- geba ženkliai pagerinti vieną ar daugiau funkcinių rodiklių po NSLC tinkamo skaičiaus injekcijos į EAE modelį;
- geba ženkliai pagerinti vieną ar daugiau funkcinių rodiklių negu hNPC, esant CNS pažeidimui arba neurodegeneraciniam modeliui.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur daugybė NSLC yra gaunamos ir kur daugybė NSLC yra išdėstytos trimatėje struktūroje.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 15/11*** (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

(11) **2606134**

(13) T
(96) 11818592.5
(96) 2011-08-12
(97) 2013-06-26
(97) 2019-04-10
(86) PCT/US2011/047512
(86) 2011-08-12
(87) WO 2012/024170
(87) 2012-02-23
(30) 374555 P, 2010-08-17, US
(72) BARTZ, Steve, US
BROWN, Duncan, US
ROBINSON, Michael, US
(73) Sirna Therapeutics, Inc., Cambridge, MA 02142, US
(74) Nelia JANIUŠINA, 40, UAB „Intels“, Naugarduko g. 32/2, LT-03225 Vilnius, LT
(54) Hepatito B viruso (HBV) geno raiškos slopinimas, tarpininkaujant RNR interferencijai naudojant mažą interferuojančią nukleorūgštį (siNA)
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.
(57)

1. Dvigrandė mažos interferuojančios nukleorūgšties (siNA) molekulė, slopinanti hepatito B viruso (HBV) išraišką, apimanti prasminę grandinę, apimančią nukleotidų seką 5 '- uuCCgcagUauGGaUCGGCUsU - 3' (SEQ ID Nr. 376) ir antiprasminę grandinę, apimančią nukleotidų seką 5'-B GccGAuccAuAcuGcGGAAUsU
B-3 ’(SEQ ID Nr. 224), kurioje B yra apversta abazinė dalis, paryškinti nukleotidai apima 2'-O-metil modifikacijas, mažieji nukleotidai apima 2'-fluoro modifikacijas, o s yra fosforotioato jungtis.

2. Kompozicija, apimanti dvigrandę mažos interferuojančios nukleorūgšties (siNA) molekulę pagal 1 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba skiediklį.

3. Kompozicija, apimanti:
a) dvigrandę mažos interferuojančios nukleorūgšties (siNA) molekulę pagal 1 punktą;
b) katijoninį lipidą,
c) cholesterolį,
d) DSPC ir
e) PEG-DMG.

4. Kompozicija, apimanti:
(a) dvigrandę mažos interferuojančios nukleorūgšties (siNA) molekulę pagal 1 punktą;
b) (13Z, 16Z)-N,N-dimetil-3-nonildokosa-13,16-dien-1-aminą,
c) cholesterolį,
d) DSPC ir
e) PEG-DMG.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, kur (13Z, 16Z) -N, N-dimetil-3-nonildokosa-13,16-dien-1-amino, cholesterolio, DSPC ir PEG-DMG molinis santykis yra 50: 0:10:2 atitinkamai.

6. Kompozicija, apimanti kompoziciją pagal 5 punktą ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba skiediklį.

7. Dvigrandė mažos interferuojančios nukleorūgšties (siNA) molekulė pagal 1 punktą, skirta naudoti žmogaus subjekto, kenčiančio nuo hepatito B viruso (HBV) medijuojamos ligos gydymui.

8. Molekulė, skirta naudoti pagal 7 punktą, kur liga yra HBV infekcija.

9. Molekulė, skirta naudoti pagal 7 punktą, kur liga yra kepenų liga.

10. Molekulė, skirta naudoti pagal 9 punktą, kur kepenų liga yra cirozė.

11. Dvigrandė mažos interferuojančios nukleorūgšties (siNA) molekulė pagal 1 punktą, skirta naudoti žmogaus subjekto, kenčiančio nuo hepatito B viruso (HBV) infekcijos, gydymui, siekiant sumažinti HBV infekcijos sukeltos hepatoceliulinės karcinomos paplitimą.

12. Dvigrandės mažos interferuojančios nukleorūgšties (siNA) molekulės pagal 1 punktą ir priešvėžinio agento derinys, skirtas naudoti hepatoceliulinės karcinomos gydymo būdui.

13. Molekulė, skirta naudoti pagal 12 punktą, kur minėtas priešvėžinis agentas yra sorafenibas.

14. Rinkinys, apimantis dvigrandę mažos interferuojančios nukleorūgšties (siNA) molekulę pagal 1 punktą.

---

(51) Int.Cl. ***C12N 15/86*** (2006.01)
(11) **3283634**
(13) T
(96) 16719791.2
(96) 2016-04-12
(97) 2018-02-21
(97) 2019-05-22
(86) PCT/EP2016/057982
(86) 2016-04-12
(87) WO 2016/166088
(87) 2016-10-20
(30) 201562147453 P, 2015-04-14, US
15163538, 2015-04-14, EP
(72) WUNDERLICH, Kerstin, NL
CUSTERS, Jerome, H, H, V, , NL
VELLINGA, Jort, NL
SANDERS, Barbara, Petronella, 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) Rekombinantinis adenovirusas, ekspresuojantis du transgenus su dvikrypčiu promotoriumi
Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 0.

(57) 1. Rekombinantinis adenovirusas, apimantis dvikryptį pelės CMV (mCMV) promotorių, funkcionaliai prijungtą prie pirmo transgeno viena kryptimi ir prie antro transgeno priešinga kryptimi.

2. Rekombinantinis adenovirusas pagal 1 punktą, papildomai apimantis introną, esantį promotoriaus 3’ gale ir pirmo transgeno 5’ gale, ir introną, esantį promotoriaus 3’ gale ir antro transgeno 5’ gale.

3. Rekombinantinis adenovirusas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur adenovirusas pasižymi delecija E1 srityje.

4. Rekombinantinis adenovirusas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur pirmas ir antras transgenai yra skirtingi ir bent vienas iš jų koduoja antigeną.

5. Rekombinantinis adenovirusas pagal bet kurį vieną iš ankstesnių punktų, kur adenovirusas yra žmogaus adenoviruso serotipas 35 arba žmogaus adenoviruso serotipas 26.

6. Genetiškai stabilaus rekombinantinio adenoviruso gavimo būdas, kuriame adenovirusas apima pirmą ir antrą transgeną, kurių kiekvienas yra stipriai ekspresuojamas, kai adenovirusas infekuoja taikinio ląstelę, kur būde:
a) paruošia konstruktą, apimantį dvikryptį (mCMV) promotorių, funkcionaliai prijungtą prie pirmo transgeno viena kryptimi ir prie antro transgeno priešinga kryptimi; ir
b) minėtą konstruktą inkorporuoja į rekombinantinio adenoviruso genomą.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur konstruktas papildomai apima introną, esantį promotoriaus 3’ gale ir pirmo transgeno 5’ gale, ir introną, esantį promotoriaus 3’ gale ir antro transgeno 5’gale.

8. Būdas pagal 6 arba 7 punktą, kur adenovirusas turi deleciją savo genomo E1 srityje.

9. Būdas pagal bet kurį vieną iš 6-8 punktų, kur pirmas ir antras transgenai yra skirtingi ir bent vienas iš jų koduoja antigeną.

10. Būdas pagal bet kurį vieną iš 6-9 punktų, kur rekombinantinis adenovirusas yra žmogaus adenoviruso serotipas 35 arba žmogaus adenoviruso serotipas 26.

11. Bent dviejų transgenų ląstelėje ekspresavimo i*n vitro* būdas, kur būdas apima ląstelės su rekombinantiniu adenoviruso vektoriumi pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų pateikimą.

12. Rekombinantinis adenoviruso vektorius pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų, skirtas naudoti imuninio atsako prieš bent du antigenus sukėlimui.

13. Rekombinantinė DNR molekulė, apimanti rekombinantinio adenoviruso pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų genomą.

14. Farmacinė kompozicija, apimanti rekombinantinį adenovirusą pagal bet kurį vieną iš 1-5 punktų ir farmaciniu požiūriu priimtiną nešiklį arba ekscipientą.

---

(51) Int.Cl. ***C12Q 1/68*** (2018.01)
(11) **3301193**
(13) T
(96) 17202838.3
(96) 2013-03-08
(97) 2018-04-04
(97) 2019-04-24
(30) 201261608623 P, 2012-03-08, US
201261621451 P, 2012-04-06, US
(72) LO, Yuk Ming Dennis, CN
CHAN, Kwan Chee, CN
ZHENG, Wenli, US
JIANG, Peiyong, CN
LIAO, Jiawei, CN
CHIU, Wai Kwun Rossa, CN
(73) The Chinese University Of Hong Kong, Hong Kong, CN
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Didžiu paremta vaisiaus DNR frakcijos motinos kraujo plazmoje analizė
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 0.
(57) 1. Nėščios moters, motinos kraujo plazmos mėginio analizės būdas, kur mėginys apima laisvai cirkuliuojančios DNR fragmentus, susidariusius iš motinos ląstelių ir iš vaisiaus ląstelių, šis analizės būdas apima:

kiekvienam iš daugybės kraujo plazmos mėginio DNR fragmentų:

vieno ar daugiau sekos nuskaitymų, DNR fragmento sekoskaitos būdu, gavimą, kur vienas arba daugiau sekos nuskaitymų apima abu DNR fragmento galus;

vieno arba daugiau sekos nuskaitymo rezultatų prilyginimą referentiniam genomui, siekiant gauti prilygiuotas vietas abiems DNR fragmento galams; ir

pilygiuotų vietų panaudojimą, DNR fragmento dydžio nustatymui;

kiekvienam dydžiui iš daugybės dydžių:

kraujo plazmos mėginio daugybės DNR fragmentų rinkinio kiekių nustatymą, remiantis dydžiu, naudojant dydžius, nustatytus pagal daugybės DNR fragmentų pilygiuotas vietas;

pirmojo parametro pirmosios vertės apskaičiavimą, remiantis įvairių dydžių DNR fragmentų kiekiais, kur pirmasis parametras nusako DNR fragmentų kraujo plazmos mėginyje statistinę dydžių profilio vertę;

pirmosios vertės palyginimą su kalibracine verte; ir

vaisiaus DNR frakcijos koncentracijos kraujo plazmos mėginyje apskaičiavimą, remiantis palyginimu.

2. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pirmasis parametras nusako mažų DNR fragmentų gausą, palyginti su didelių DNR fragmentų gausa, ir kur maži DNR fragmentai yra mažesnio dydžio nei dideli DNR fragmentai.

3. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, papildomai apimantis:

vieno ar daugiau antrųjų parametrų vienos ar daugiau antrųjų verčių apskaičiavimą, remiantis įvairių dydžių DNR fragmentų kiekiais, kur vienas ar daugiau antrųjų parametrų, nusako DNR fragmentų kraujo plazmos mėginyje skirtingas statistines dydžių profilio vertes;

vienos ar daugiau antrųjų verčių palyginimą su atitinkamomis antromis kalibracinėmis vertėmis; ir vaisiaus DNR frakcijos koncentracijos kraujo plazmos mėginyje apskaičiavimą, remiantis palyginimu, apimančiu pirmąja vertę ir vieną ar daugiau antrųjų verčių.

4. Būdas pagal 3 punktą, kur:

pirmojo kalibravimo duomenų taškas nurodo vaisiaus DNR frakcijos koncentraciją, atitinkančią pirmojo parametro kalibracinę vertę;

vienas ar daugiau antrojo kalibravimo duomenų taškų nurodo vaisiaus DNR frakcijos koncentraciją, atitinkančią vieno ar daugiau antrųjų parametrų vieną ar daugiau antrųjų kalibracinių verčių; ir

pirmojo kalibravimo duomenų taškas ir antrojo kalibravimo duomenų taškai yra daugiamatės kreivės taškai, o palyginimas apima daugialypio taško, kurio koordinatės atitinka pirmąją vertę ir vieną ar daugiau antrųjų verčių, identifikavimą.

5. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:

kalibravimo duomenų taškas nurodo vaisiaus DNR frakcijos koncentraciją, atitinkančią pirmojo parametro kalibracinę vertę; ir

kalibravimo duomenų taškas nustatomas pagal histogramą, atitinkančią skirtingą kalibravimo mėginį, kur histograma pateikia daugybės dydžių DNR fragmentų kiekius ir kur bent dalis skirtingų kalibravimo mėginių yra skirtingų frakcinių koncentracijų.

6. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vienas arba daugiau sekų nuskaitymai apima viso ilgio DNR fragmento seką.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vienas arba daugiau sekų nuskaitymai yra gaunami naudojant žiedinį DNR fragmentą.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vienas arba daugiau sekų nuskaitymai yra gaunami naudojant sekoskaitos pasitelkus nanoporas sekvenatorių.

9. Būdas pagal 8 punktą, kur sekoskaitos pasitelkus nanoporas sekvenatorius yra „Oxford Nanopore Technologies“ sekoskaitos prietaisas.

10. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur vienas arba daugiau sekos nuskaitymų yra gaunami masinio paralelinio sekvenavimo būdu.

11. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, papildomai apimantis:

kiekvienam iš daugybės kalibravimo mėginių:

vaisiaus DNR frakcijos koncentracijos kalibravimo mėginyje išmatavimą;

DNR fragmentų kiekių, atitinkančių dydžių daugybę, išmatavimą; ir

pirmojo parametro atitinkamos kalibracinės vertės, remiantis įvairių dydžių DNR fragmentų kiekiais, apskaičiavimą, kur kalibravimo mėginio kalibravimo duomenų taškas apima atitinkamą kalibracinę vertę ir išmatuotą frakcijos koncentraciją,

kur kalibracinė vertė nustatoma naudojant bent vieną iš atitinkamų kalibracinių verčių.

12. Būdas pagal 11 punktą, papildomai apimantis:

funkcijos, kuri priartina atitinkamas kalibravimo duomenų taškų kalibracines vertes daugybei frakcinių koncentracijų, nustatymą.

13. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, papildomai apimantis vaisiaus DNR frakcijos koncentracijos įtraukimą į diagnostinį algoritmą, kad būtų galima įvertinti riziką, jog kraujo plazmos mėginys yra gautas iš aneuploidinio nėštumo.

14. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur pirmosios vertės palyginimas su kalibracine verte, apima nustatymą, ar pirmoji pirmojo parametro vertė yra didesnė arba mažesnė už kalibracinę vertę, tokiu būdu nustatant, ar apskaičiuota kraujo plazmos mėginio koncentracija yra didesnė arba mažesnė už ribinę frakcijos koncentraciją, atitinkančią kalibracinę vertę.

15. Būdas pagal 14 punktą, papildomai apimantis mėginio testavimą vaisiaus aneuploidijos įvertinimui, kai pirmasis parametras viršija kalibracinę vertę.

16. Kompiuterio programa, apimanti daugybę instrukcijų, kurias geba įvykdyti kompiuterio sistema, kuri, kai taip yra vykdoma, valdo kompiuterinę sistemą, kad būtų atliktas būdas pagal bet kurį iš ankstesnių punktų.

---

(51) Int.Cl. ***E03F 1/00*** (2006.01)
E03F 5/10 (2006.01)
(11) **3194674**
(13) T
(96) 15763631.7
(96) 2015-09-18
(97) 2017-07-26
(97) 2019-06-05
(86) PCT/EP2015/071461
(86) 2015-09-18
(87) WO 2016/042140
(87) 2016-03-24
(30) 1040958, 2014-09-19, NL
(72) VAN DER SCHEER, Marco, NL
VAN DIJK, Berend Jan, NL
(73) Wavin B.V., 8011 CW Zwolle, NL
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Plastikinis infiltracijos modulis, sistema, apimanti daugybę plastikinių infiltracijos modulių
Apibrėžties punktai: 16, brėžiniai: 10.

(57) 1. Plastikinis infiltracijos modulis, apimantis:
viršutinę plokštę (3), kuri tęsiasi plokštumoje,
bent vieną koloną (6), besitęsiančią nuo viršutinės plokštės (4), kad paremtų viršutinę plokštę (4),
kur:
viršutinė plokštė (4) yra parūpinta su bent viena integruota jungiamąja dalimi (3, 5), išdėstyta sujungti plastikinį infiltracijos modulį su kito plastikinio infiltracijos modulio, išdėstyto greta, kita bent viena integruota jungiamąja dalimi, ir
viršutinės plokštės (4) perimetras (13) apima daugybę krašto sričių (15, 17, 19, 21), turinčių daugybę kraštų, atitinkamai,
bent viena iš daugybės krašto sričių (15, 17, 19, 21) yra išdėstyta, kad išsilygiuotų su kito plastikinio infiltracijos modulio bent viena krašto sritimi, kiekvienas iš daugybės plastikinio infiltracijos modulio ir kito plastikinio infiltracijos modulio kraštų yra parūpintas su bent viena iš anksčiau minėtų integruotų jungiamųjų dalių (3, 5), atitinkamai, ir
integruotos jungiamosios dalys (3, 5) yra išdėstytos, kad susijungtų viena su kita;
kur kiekviena iš daugybės krašto sričių (15, 17, 19, 21) yra parūpinta su integruotu kaiščiu (5) ir integruotu kištukiniu lizdu (3), išdėstytais kaip anksčiau minėtų integruotų jungiamųjų dalių pora, kurios kištukinis lizdas yra išdėstytas, kad susijungtų su kito plastikinio infiltracijos modulio kaiščiu, ir kaištis yra išdėstytas, kad susijungtų su kito plastikinio infiltracijos modulio kištukiniu lizdu, ir jungiamųjų dalių poros yra išdėstytos kiekvienoje krašto srityje aplink perimetrą (13) būdu besikeičiant tarp kaiščio (5) ir kištukinio lizdo (3),
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
kaištis (5) yra, kad būtų įkištas į kištukinį lizdą (3) viršutinės plokštės (4) storio kryptimi.

2. Plastikinis infiltracijos modulis pagal 1 punktą, kur bent viena kolona (6) apima padą (22), išdėstytą kolonos tolimame gale (16), ir jungtis yra padaryta tokiu būdu, kad kai bent vienos kolonos padas įkrenta į plastikinio infiltracijos modulio lizdą apačioje, viena iš integruotų jungiamųjų dalių slysta per jos atitikmenį ir pati susikabina.

3. Plastikinis infiltracijos modulis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur daugybė krašto sričių (15, 17, 19, 21) apima bent vieną porą priešingų krašto sričių, priešingų krašto sričių pora apimanti pirmą priešingą krašto sritį ir antrą priešingą krašto sritį, kur jeigu kištukinis lizdas (3) yra parūpintas vietoje ant pirmos priešingos krašto srities, kaištis (5) yra parūpintas toje pačioje atitinkamoje vietoje ant antros priešingos krašto srities, ir atvirkščiai taip, kad kai plastikinis infiltracijos modulis yra išdėstytas greta su kitu (antru) plastikiniu infiltracijos moduliu, turinčiu tokį patį integruotų jungiamųjų dalių išdėstymą kaip plastikinio infiltracijos modulio, kur plastikinio infiltracijos modulio pirma priešinga krašto sritis yra išlygiuota su kito (antro) plastikinio infiltracijos modulio antra priešinga krašto sritimi, plastikinis infiltracijos modulis susijungia su kitu (antru) plastikiniu infiltracijos moduliu.

4. Plastikinis infiltracijos modulis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur viršutinė plokštė (4) yra keturkampė konstrukcija, besitęsianti pirma kryptimi (y) ir antra kryptimi (x) ir turinti storį, besitęsiantį trečia kryptimi (z), pirma, antra ir trečia kryptys skiriasi viena nuo kitos, kur keturkampės konstrukcijos perimetras (13) apima dvi poras priešingų krašto sričių: pirma priešingų krašto sričių (15, 17) pora apimanti pirmą ir antrą priešingą krašto sritį ir antra priešingų krašto sričių (19, 21) pora apimanti trečią ir ketvirtą priešingą krašto sritį, atitinkamai, kur pirma priešingų krašto sričių pora tęsiasi pirma kryptimi ir antra priešingų krašto sričių pora tęsiasi antra kryptimi, kur jeigu kištukinis lizdas (3) yra parūpintas vietoje ant bent vienos iš pirmos ir trečios priešingų krašto sričių, kaištis (5) yra parūpintas toje pačioje atitinkamoje vietoje ant antros ir ketvirtos priešingų krašto sričių, atitinkamai, ir atvirkščiai taip, kad kai plastikinis infiltracijos modulis yra išdėstytas greta su kitu (antru) plastikiniu infiltracijos moduliu, turinčiu tokį patį integruotų jungiamųjų dalių išdėstymą kaip plastikinio infiltracijos modulio, kai bent viena iš plastikinio infiltracijos modulio pirmos ir antros priešingų krašto sričių yra išlygiuota su kito (antro) plastikinio infiltracijos modulio bent viena iš pirmos ir antros priešingų krašto sričių, plastikinis infiltracijos modulis susijungia su kitu (antru) plastikiniu infiltracijos moduliu ties pirma arba antra priešinga krašto sritimi atitinkamai.

5. Plastikinis infiltracijos modulis pagal 4 punktą, kur kai bent viena iš plastikinio infiltracijos modulio antros ir ketvirtos priešingų krašto sričių (19, 21) yra išlygiuota su kito (antro) plastikinio infiltracijos modulio bent viena iš antros ir ketvirtos trečios priešingų krašto sričių, plastikinis infiltracijos modulis susijungia su kitu (antru) plastikiniu infiltracijos moduliu ties antra ir ketvirta arba ketvirta ir antra priešingomis krašto sritimis atitinkamai.

6. Plastikinis infiltracijos modulis pagal 1 punktą, kur jungiamosios dalys (3, 5) yra išdėstytos taip, kad kiekviena krašto sritis yra sujungiama su kitų plastikinių infiltracijos modulių daugybės kitų krašto sričių daugybe, atitinkamai.

7. Plastikinis infiltracijos modulis pagal 5 arba 6 punktus, kur nuo pirmos iki ketvirtos krašto sritys (15, 17, 19, 21) yra parūpintos su bent viena integruotų jungiamųjų dalių pora, bent viena integruotų jungiamųjų dalių pora apimanti kištukinį lizdą (3) ir kaištį (5).

8. Plastikinis infiltracijos modulis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų nuo 5 iki 7, kur pirma ir antra krašto sritys (15, 17) yra parūpintos su dvejomis integruotų jungiamųjų dalių poromis.

9. Plastikinis infiltracijos modulis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur viršutinė plokštė (4) apima šoninę sienelę (27), turinčią storį trečia kryptimi, šoninė sienelė (27) besitęsianti aplink viršutinės plokštės (4) perimetrą (13), kur bent viena krašto sritis turi šoninę sienelę (27).

10. Plastikinis infiltracijos modulis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų nuo 5 iki 9, kur integruotas kištukinis lizdas (3) apima išėmą (31), suformuotą šoninėje sienelėje (27), kad priimtų kaištį (5), ir laikančią dalį (33a, 33b), besitęsiančią už šoninės sienelės (27), kad laikytų kaištį (5), priimtą išėmoje (31).

11. Plastikinis infiltracijos modulis pagal 10 punktą, kur laikančioji dalis (33a, 33b) apima dvi priešingas detales, besitęsiančias viena link kitos nuo išėmos priešingų galų, kad apibrėžtų angą, į kurią kaištis (5) yra įterpiamas.

12. Plastikinis infiltracijos modulis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų nuo 2 iki 11, kur integruotas kaištis (5) apima išėmą (51), suformuotą šoninėje sienelėje (27), nuo kurios kaiščio detalė tęsiasi, kaiščio detalė apimanti juostą (55), kuri yra nustatytų matmenų, kad pereitų pro kištukinio lizdo angą, ir plokštelę *(57)*, išdėstytą juostos (55) tolimame gale, kuri yra nustatytų matmenų, kad būtų priimta kištukinio lizdo išėmoje (31) ir laikoma laikančios dalies, kai tik priimta išėmoje (31).

13. Plastikinis infiltracijos modulis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų nuo 2 iki 12, kur kaištis (5) yra įkišamas į

kištukinį lizdą (3) trečia kryptimi (tai yra viršutinės plokštės storio kryptimi).

14. Plastikinis infiltracijos modulis pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur viršutinė plokštė (4) tęsiasi plokštumoje ir bent vienos kolonos (6) išilginė kryptis yra iš esmės statmena viršutinės plokštės (4) plokštumai.

15. Sistema apimanti pirmą daugybę plastikinių infiltracijos modulių pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, sujungiamų vienas su kitu, kad suformuotų pirmą dvimatį rinkinį, besitęsiantį pirmoje plokštumoje, pirma daugybė plastikinių infiltracijos modulių formuojantys pirmą modulių sluoksnį, sistema papildomai apimanti antrą daugybę plastikinių infiltracijos modulių pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, sujungiamų vienas su kitu, kad suformuotų antrą dvimatį rinkinį, besitęsiantį antroje plokštumoje, antra daugybė plastikinių infiltracijos modulių formuojantys antrą modulių sluoksnį, kur antras modulių sluoksnis yra užkraunamas ant pirmo modulių sluoksnio, kad suformuotų trimatį rinkinį.

16. Sistema pagal 15 punktą, kur jungiamųjų dalių aukštis trečioje kryptyje yra apytiksliai toks pat arba truputį mažesnis nei pado ilgis trečioje kryptyje taip, kad kai bent vienas padas yra įstatytas į bent vieną lizdą, kištukinio lizdo ir atitinkamo kaiščio išdėstymas leidžia viršutiniam plastikiniam infiltracijos moduliui nukristi į vietą ant žemesnio plastikinio infiltracijos modulio.

---

(51) Int.Cl. ***E04F 15/10*** (2006.01)
(11) **2339092**
(13) T
(96) 09015855.1
(96) 2009-12-22
(97) 2011-06-29
(97) 2019-05-29
(72) Cappelle, Mark, BE
(73) Flooring Industries Limited, SARL, 8070 Bertrange, LU
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Dangos plokščių gamybos būdas
Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 15.
(57) 1. Būdas plokščių dangai formuoti, tiksliau – grindų plokščių grindų dangai formuoti, kur plokštės apima pagrindą (34) iš minkšto PVC ir bent ties dviem priešingais kraštais (4-5) apima jungiamąsias dalis (8-9), kurias naudojant, galima sujungti tokias plokštes (1), lenkiant vieną plokštę žemyn kitos plokštės atžvilgiu, kur iš minėtų jungiamųjų dalių (8-9) yra suformuota pirmoji fiksavimo sistema, kurią naudojant, jos yra fiksuojamos plokščių (1) plokštumoje statmenai minėtiems kraštams, bei antroji fiksavimo sistema, kurią naudojant, jos yra fiksuojamos statmenai plokščių (1) plokštumai, kur pirmoji fiksavimo sistema yra sudaryta iš bent vienos aukštyn nukreiptos apatinės kablio pavidalo srities (18), esančios ties vienu iš minėtų dviejų kraštų (5), ir žemyn nukreiptos kablio pavidalo srities (19), esančios ties priešingu kraštu (4), kur apatinė kablio pavidalo sritis (18) yra sudaryta iš briaunos (20) su aukštyn nukreiptu fiksuojamuoju elementu (21), o viršutinė kablio pavidalo sritis (19) – iš briaunos (23) su žemyn nukreiptu fiksuojamuoju elementu (24), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtos jungiamosios dalys (8-9) yra neatskiriamai sudarytos iš pagrindo (34), tad kiekviena jungiamoji dalis (8-9) yra sudaryta iš minkšto PVC (polivinilo chlorido), kaip ir bent iš dalies smulkintų minėto minkšto PVC detalių, ir tuo, kad ant apatinės kablio pavidalo srities (18) tolimojo galo nėra fiksuojamųjų dalių, turinčių įtakos fiksavimui statmenai plokščių (1) ašiai.

2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent viena iš minėtų kablio pavidalo sričių (18-19) gali lankstytis atitinkamos plokštės (1) atžvilgiu tam, kad įstatomas fiksavimo elementas (21, 24) galėtų judėti, tiksliau – pasvirti plokščių (1) sujungimui palengvinti.

3. Būdas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jungiamosios dalys (8-9) yra suformuotos taip, jog sujungiant dvi minėtas plokštes (1) ties atitinkamais kraštais (4-5), žemyn nukreiptas fiksuojamasis elementas (24) turi būti įstatomas į tarpą tarp antrosios fiksavimo sistemos aukštyn nukreipto fiksuojamojo elemento (21) ir fiksuojamosios dalies (26), bei tuo, jog žemyn nukreiptas fiksuojamasis elementas (21) ir minėtas tarpas yra suformuotas taip, kad žemyn nukreiptas fiksuojamasis elementas (21) sklandžiau įsistato per minėtą tarpą, kai bent viena iš minėtų kablio pavidalo sričių (18-19) yra išlenkta, nei kai abi kablio pavidalo sritys yra išlenktos.

4. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plokštės (1) yra stačiakampės, ovalios arba kvadratinės ir dėl to apima pirmąją porą priešingų kraštų (2-3) bei antrąją porą priešingų kraštų (4-5) ir abi priešingų kraštų (2-3, 4-5) poros apima jungiamąsias dalis (6-7, 8-9), kurias naudojant, galima tarpusavyje sujungti daugybę minėtų plokščių (1), kad iš minėtų jungiamųjų dalių (6-7, 8-9) ties abiem kraštų (2-3, 4-5) poromis yra suformuota

pirmoji fiksavimo sistema, kurią naudojant, plokštės yra fiksuojamos jų plokštumoje ir statmenai atitinkamiems kraštams, bei suformuota antroji fiksavimo sistema, kurią naudojant, plokštės yra fiksuojamos statmenai jų plokštumai, kad minėtos jungiamosios dalys (6-7, 8-9) yra iš esmės sudarytos iš minėto pagrindo, kad minėtos jungiamosios dalys ties pirmąja pora priešingų kraštų (2-3) yra suformuotos taip, jog dvi minėtas plokštes (1) galima sujungti tarpusavyje ties minėtais kraštais sukamuoju judesiu, ir tuo, kad jungiamosios dalys (8-9) ties antrąja pora priešingų kraštų (4-5) yra suformuotos taip, jog dvi minėtas grindų plokštes (1) galima būtų sujungti, lenkiant vieną plokštę žemyn kitos plokštės atžvilgiu, tiksliau – lenkiamuoju judesiu, kurį lemia sukamasis judesys ties pirmąja kraštų pora.

5. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad antroji fiksavimo sistema apima fiksuojamąsias dalis (26, 27), išdėstytas prie apatinės kablio pavidalo srities (18) tolimuoju galu ir, atitinkamai, ties viršutinės kablio pavidalo srities (19) tolimuoju galu, ir tuo, kad bent viena iš antrosios fiksavimo sistemos minėtų fiksuojamųjų sričių (26, 27) yra sudaryta iš minkšto PVC.

6. Būdas pagal bet kurį iš 2–5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtame pagrinde yra armuojamasis sluoksnis (38), besitęsiantis kiekvienos plokštės (1) plokštumoje, ir bent viena iš minėtų briaunų (20-23) yra suformuota taip, jog skerspjūvio projekcijoje ji būtų bent virš tam tikros srities (G1-G2), kurioje nėra minėto armuojamojo sluoksnio (38).

7. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plokštės (1) yra stačiakampės, ovalios arba kvadratinės, tad apima pirmąją porą priešingų kraštų (2-3) ir antrąją porą priešingų kraštų (4-5), kur abi poros priešingų kraštų (2-3, 4-5) apima jungiamąsias dalis (6-7, 8-9), kurias naudojant, galima tarpusavyje sujungti daugybę minėtų plokščių (1), kur iš minėtų jungiamųjų dalių (6-7, 8-9) ties abiem kraštų (2-3, 4-5) poromis yra suformuota pirmoji fiksavimo sistema, kurią naudojant, plokštės yra fiksuojamos jų plokštumoje, ir antroji fiksavimo sistema, kurią naudojant, plokštės yra fiksuojamos statmenai jų plokštumai, bei kur jungiamosios dalys ties vienu iš dviejų kraštų (4-5) yra suformuotos iš minėtų jungiamųjų dalių (8-9), pritaikytų dviem minėtoms grindų plokštėms sujungti tarpusavyje, lenkiant vieną plokštę žemyn kitos atžvilgiu.

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad abiejų kraštų porų jungiamosios dalys ties abiem kraštų poromis yra suformuotos iš esmės neatskiriamai nuo minėto pagrindo.

9. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plokščių (1) storis yra nuo 3 iki 10 mm.

10. Būdas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad plokščių (1) storis yra nuo 4 iki 7 mm.

11. Būdas pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pagrindas (34) apima užpildus.

---

(51) Int.Cl. ***F01C 1/077*** (2006.01)
F01C 17/02 (2006.01)
F01K 3/24 (2006.01)
F01K 7/00 (2006.01)
(11) **2920433**
(13) T
(96) 13812137.1
(96) 2013-11-12
(97) 2015-09-23
(97) 2019-04-03
(86) PCT/IB2013/060085
(86) 2013-11-12
(87) WO 2014/076637
(87) 2014-05-22
(30) MI20121944, 2012-11-15, IT
MI20130040, 2013-01-14, IT
(72) OLIVOTTI, Sergio, IT
(73) I.V.A.R. S.P.A., 25080 Prevalle (BS), IT
(74) Otilija KLIMAITIENĖ, 35, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Rotacinis detanderis ir elektros ir šilumos energijos kogeneracinė elektrinė, apimanti rotacinį detanderį
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 15.

(57) 1. Elektros ir šilumos energijos kogeneracinė elektrinė (50), sukonfigūruota taip, kad realizuotų Rankino arba Rankino-Hirn'o termodinaminį ciklą elektros ir šilumos energijos gamybai, elektrinė apimanti:

- rotacinį detanderį, apimantį:

- korpusą (11, 12), parūpintą su vidine ertme, apibrėžiančia toroidinį cilindrą arba žiedinį cilindrą; kur žiedinis cilindras yra parūpintas su pirma įleidžiamąja anga (81) ir antra įleidžiamąja anga (82), aukšto slėgio garų įleidimui į cilindrą, ir su pirma išleidžiamąja anga (91) ir antra išleidžiamąja anga (92), išmetamų garų išleidimui;

- pirmą stūmoklių (24, 25) porą ir antrą stūmoklių (34-35) porą, pasukamai patalpintas toroidinio cilindro arba žiedinio cilindro viduje su anksčiau minėtais atitinkamais stūmokliais, kaitaliojamais tarp vienas kito;

- korpusą (13) ir trijų velenų kinetinę transmisiją, patalpintą anksčiau minėtame korpuse (13), transmisija apima pirminį veleną (41), pirmą antrinį veleną (21) ir antrą antrinį veleną (31), kiekvienas antrinis velenas esantis sujungtas su atitinkama stūmoklių (24-25; 34-35) pora, kurioje pirminio veleno tolydus sukimasis apibrėžia pirmo antrinio veleno (21) ir antro antrinio veleno (31) sukimosi greičio periodinį ciklinį kitimą;

- garų generatorių (10), išdėstytą prieš rotacinį detanderį (1) ir sujungtą su juo taip, kad parūpintų vandens garų srautą, galintį sukelti dviejų stūmoklių (24-25; 34-35) porų sukimąsi;

- elektrinį kintamosios srovės generatorių/generatorių (2), sujungtą su rotaciniu detanderiu (1), siekiant priimti mechaninę energiją iš dviejų rotacinių stūmoklių (24-25; 34-35) porų ir gaminti elektrinės energijos kiekį, skirtą siuntimui į vartotojo įrenginį;

- šilumokaitį/kondensatorių (3), išdėstytą po rotacinio detanderio (1) ir sujungtą su juo taip, kad priimtų iš jo išmetamų garų srautą taip, kad išgautų iš jų šilumos kiekį;

b e s i s k i r i a n t i tuo, kad garų transportavimo kanalai įveda garų, pagamintų garų generatoriaus (10), srautą į rotacinį detanderį (1) išimtinai per pirmą įleidžiamąją angą (81), siekiant sukelti stūmoklių porų rotaciją, ir pašalina išimtinai per pirmą išleidžiamąją angą (91), ir nuo ten jie yra išimtinai vėl įvedami į rotacinį detanderį (1) per antrą įleidžiamąją angą (82), siekiant sukelti stūmoklių porų rotaciją, ir išimtinai pašalinami per antrą išleidžiamąją angą (92) link šilumokaičio/kondensatoriaus (3) taip, kad nustatyti nuoseklų garų kelią atėjimui nuo garų generatoriaus, kelias apimantis pradinį garų įvedimą į rotacinio detanderio kamerą per pirmą įleidžiamąją angą, pirmą išmetimą iš kameros per pirmą išleidžiamąją angą, einantį po jo vėl įvedimą į papildomą rotacinio detanderio kamerą per antrą įleidžiamąją angą ir einantį po jo išmetimą iš papildomos kameros per antrą išleidžiamąją angą.

2. Elektrinė pagal 1 punktą, kur rotacinio detanderio (1) pirminis velenas (41) nustato sukimosi greičio periodinį ciklinį kitimą pirmam antriniam velenui (21) ir antram antriniam velenui (31) ir atitinkamoms stūmoklių (24-25; 34-35) poroms, besisukančioms toroidinio cilindro viduje, leidžiančioms formuotis keturioms skirtingoms kameroms (C1-C2-C3-C4), turinčioms kintamą tūrį ir santykį, kuriam atitinka, kiekvienam pilnam pirminio veleno (41) apsisukimui, dinaminio tūrio aštuoni mažėjimo etapai ir aštuoni didėjimo etapai.

3. Elektrinė pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur įleidžiamosios angos ir išleidžiamosios angos yra išdėstytos korpuse (11, 12).

4. Elektrinė pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur įleidžiamosios angos ir išleidžiamosios angos yra simetriškos.

5. Elektrinė pagal vieną iš ankstesnių punktų, kur pasinaudojant korpuso (13) kampiniu sukimusi, arba rankiniu, arba automatiniu, įleidžiamųjų ir išleidžiamųjų angų (81, 82, 91, 92) atžvilgiu, galima ankstinti arba vėlinti šiluminio ciklo etapus, siekiant optimizuoti termodinaminį veikimą ir/arba palengvinti autonominį rotacinio detanderio (1) paleidimą.

6. Kogeneracinė elektrinė (50) pagal vieną iš ankstesnių punktų, apimanti šilumokaitį/perkaitintuvą (10d), nustatytą taip, kad atliktų garų srauto perkaitinimą ir išsidėstytų tarpinėje vietoje tarp pirmos išleidžiamosios angos (91) ir antros įleidžiamosios angos (82) taip, kad perkaitintų garų srautą, keliaujantį išilgai kelio, nuoseklaus tarp vietos po pirmo išmetimo iš rotacinio detanderio ir prieš tolesnį vėl įvedimą į rotacinį detanderį.

7. Elektros ir šilumos energijos kogeneracijos būdas, apimantis žingsnius:

- kogeneracinės elektrinės nustatymą pagal bet kurį iš punktų nuo 1 iki 6, sukonfigūruotos taip, kad realizuotų Rankino arba Rankino-Hirn'o termodinaminį ciklą;

- aukšto slėgio garų srauto gaminimą, pasinaudojant garų generatoriumi (10);

- garų srauto siuntimą į kogeneracinės elektrinės (50) rotacinį detanderį (1);

- rotacinio detanderio (1) pirmos stūmoklių (24-25) poros ir antros stūmoklių (34-35) poros sukimosi sukėlimą per garų srautą;

- gaminimą, pasinaudojant elektriniu kintamosios srovės generatoriumi/generatoriumi (2), išdėstytu po rotacinio detanderio (1) ir prijungtu prie jo taip, kad priimtų mechaninę energiją iš dviejų rotacinių stūmoklių (24-25; 34-35) porų, elektrinės energijos kiekio, skirto vartotojo įrenginiui, pageidautina vienam arba keliems gyvenamiesiems būstams arba kitiems bet kokio tipo vartotojams;

- išgavimą, pasinaudojant šilumokaičiu/kondensatoriumi (3), išdėstytu po rotacinio detanderio (1) ir prijungtu prie jo, kad priimtų iš jo išmetamą žemo slėgio garų srautą, šilumos kiekio, skirto būti išsiųstam į karštų nuotėkio vandenų šildymo ir/arba gamybos įrenginį, pageidautina vieno arba kelių gyvenamųjų būstų arba kitų bet kokio tipo vartotojų;

8. Būdas pagal ankstesnį punktų, kur:

garų srauto išsiuntimo į rotacinį detanderį (1) žingsnis apima garų įvedimo į rotacinį detanderį (1) išimtinai per pirmą įleidžiamąją angą (81) taip, kad sukelti stūmoklių (24-25; 34-35) porų sukimąsi, garų išmetimo išimtinai per pirmą išleidžiamąją angą (91), garų iš ten vėl įvedimo išimtinai į rotacinį detanderį (1) per antrą įleidžiamąją angą (82) taip, kad sukelti stūmoklių (24-25; 34-35) porų sukimąsi, ir garų išmetimo išimtinai per antrą išleidžiamąją angą (92) link šilumokaičio/kondensatoriaus (3) taip, kad nustatyti nuoseklų garų, ateinančių nuo garų generatoriaus (10), kelią, žingsnius.

9. Būdas pagal 7 arba 8 punktą, apimantis:

- garų srauto perkaitinimą išvedime iš garų generatoriaus (10), pasinaudojant pirmu šilumokaičiu-kaitintuvu (10c), išdėstytu tarpinėje vietoje tarp garų generatoriaus (10) ir rotacinio detanderio (1).

10. Būdas pagal vieną iš punktų nuo 7 iki 9, apimantis:

- garų srauto perkaitinimą transportavimo metu išilgai kelio, nuoseklaus tarp vietos po išleidžiamosios angos (91) ir prieš antrą įleidžiamąją angą (82), per kurį garai yra vėl įvedami į rotacinį detanderį (1), perkaitinimo žingsnis esantis eksploatuojamas, pasinaudojant antru šilumokaičiu-perkaitintuvu (10d), išdėstytu tarpinėje vietoje tarp pirmos išleidžiamosios angos (91) ir antros įleidžiamosios angos (82).

---

(51) Int.Cl. ***F01K 15/00*** (2006.01)
F01K 17/02 (2006.01)
C07C 51/265 (2006.01)
(11) **1716094**
(13) T
(96) 05712198.0
(96) 2005-02-02
(97) 2006-11-02
(97) 2019-05-01
(86) PCT/US2005/002659
(86) 2005-02-02
(87) WO 2005/077879
(87) 2005-08-25
(30) 772819, 2004-02-05, US
(72) LIN, Robert, US
BELLNER, Steven, Paul, US
(73) GRUPO PETROTEMEX, S.A. DE C.V., San Pedro Garza Garcia, Nuevo Leon 66265, MX
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Pakartotina garų kompresija aromatinės karboksirūgšties gamybos procese

Apibrėžties punktai: 11, brėžiniai: 4.

(57) 1. Procesas, skirtas tarpinio slėgio garo gamybai iš aukšto temperatūros proceso srauto, gaunamo iš aromatinės karboksirūgšties gamybos proceso, minėtas procesas apima:

(a) terminės energijos išgavimą iš mažiausiai minėtos aukštos temperatūros proceso srauto dalies pirmoje šilumos perdavimo zonoje tam, kad būtų gaunamas žemo slėgio garas; ir

(b) minėto žemo slėgio garo suslėgimą kompresijos zonoje tam, kad būtų gautas minėtas tarpinio slėgio garas,

kur minėto žemo slėgio garo slėgis yra nuo 0 kPa iki 276 kPa (nuo 0 psig iki 40 psig);

ir

kur minėto tarpinio slėgio garo slėgis yra nuo 344 kPa iki 1790 kPA (nuo 50 psig iki 260 psig); ir

kur aukštos temperatūros proceso srautas yra aukštesnėje nei 100 °C temperatūroje;

kur minėta kompresijos zona apima bent vieną slėgio įrenginį, parinktą iš grupės, susidedančios iš išcentrinio kompresoriaus, tūrinio kompresoriaus ir garo ežektoriaus;

kur minėtas tarpinio slėgio garas yra perkaitintas, ir kur bent dalis perkaitinto garo pašalinama iš minėto tarpinio slėgio

garo.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėta kompresijos zona apima bent vieną garo ežektorių, pageidautina, kur minėto garo ežektoriaus suslėgimo laipsnis yra lygus 1,2-2,0.

3. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas aukštos temperatūros proceso srautas gaminamas karboksirūgšties gamybos proceso metu, ir kur aukštos temperatūros proceso srautas generuojamas iš oksidacijai skirto reaktoriaus, aukšto slėgio distiliavimo kolonos, garų, susidarančių oksidacijai skirtame reaktoriuje, vandens šalinimo kolonos, garų, susidarančių iš žaliavinės TPA kristalizatoriaus, aprašytos išgrynintos TPA kristalizatoriaus arba garų, gautų iš išvalytos TPA kristalizatorių.

4. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas aukštos temperatūros proceso srautas gaminamas tereftalio rūgšties gamybos procese.

5. Šiluminės energijos išgavimo procesas iš aukštos temperatūros proceso srauto, gaunamo iš aromatinės karboksirūgšties gamybos proceso, minėtas procesas apima:

(a) terminės energijos išgavimą iš mažiausiai minėtos aukštos temperatūros proceso srauto dalies pirmoje šilumos perdavimo zonoje tam, kad būtų gaunamas žemo slėgio garas;

(b) minėto žemo slėgio garo suslėgimą kompresijos zonoje tam, kad būtų gautas tarpinio slėgio garas;

(c) terminės energijos išgavimą iš mažiausiai minėto tarpinio slėgio garo dalies antroje šilumos perdavimo zonoje tam, kad būtų gaunamas garų kondensatas; ir

(d) pasirinktinai, bent dalies minėto garo kondensato sugrąžinimą į pirmąją šilumos perdavimo zoną,

kur minėto žemo slėgio garo slėgis yra nuo 0 kPA iki 276 kPa (nuo 0 psig iki 40 psig); ir

kur minėto tarpinio slėgio garo slėgis yra nuo 344 kPa iki 1790 kPa (nuo 50 psig iki 260 psig); ir

kur aukštos temperatūros proceso srautas yra aukštesnėje nei 100 °C temperatūroje;

kur minėta kompresijos zona apima bent vieną slėgio įrenginį, parinktą iš grupės, susidedančios iš išcentrinio kompresoriaus, tūrinio kompresoriaus ir garo ežektoriaus, ir

kur minėtas tarpinio slėgio garas yra perkaitintas, ir kur mažiausiai dalis perkaitinto garo pašalinama iš minėto tarpinio slėgio garo.

6. Būdas pagal 5 punktą, kur minėta kompresijos zona apima bent vieną garo ežektorių.

7. Būdas pagal 6 punktą, kur minėto garo ežektoriaus suslėgimo laipsnis yra lygus 1,2-2,0.

8. Būdas pagal 7 punktą, kur minėtas aukštos temperatūros proceso srautas gaminamas karboksirūgšties gamybos proceso metu, ir kur aukštos temperatūros proceso srautas generuojamas iš oksidacijai skirto reaktoriaus, aukšto slėgio distiliavimo kolonos, garų, susidarančių oksidacijai skirtame reaktoriuje, vandens šalinimo kolonos, garų, susidarančių iš žaliavinės TPA kristalizatoriaus, aprašytos išgrynintos TPA kristalizatoriaus arba garų, gautų iš išvalytos TPA kristalizatorių; arba:

kur minėtas aukštos temperatūros proceso srautas gaminamas tereftalio rūgšties gamybos proceso metu.

9. Šiluminės energijos išgavimo procesas iš aukštos temperatūros proceso srauto, minėtas procesas apima:

(a) terminės energijos išgavimas iš mažiausiai minėtos aukštos temperatūros proceso srauto dalies pirmoje šilumos perdavimo zonoje tam, kad būtų gaunamas žemo slėgio garas;

(b) minėto žemo slėgio garo suslėgimą kompresijos zonoje tam, kad būtų gautas tarpinio slėgio garas; kur minėta kompresijos zona apima kompresorių;

(c) pašalinama bent dalies perkaitinto garo, susidariusio iš suslėgto minėto tarpinio slėgio garo;

(d) terminės energijos išgavimą iš mažiausiai minėto tarpinio slėgio srauto dalies antroje šilumos perdavimo zonoje tam, kad būtų gaunamas garų kondensatas; ir

(e) pasirinktinai, bent dalies minėto garo kondensato sugrąžinimą į minėtąją šilumos perdavimo zoną,

kur minėto žemo slėgio garo slėgis yra nuo 0 kPa iki 276 kPa (nuo 0 psig iki 40 psig); ir

kur minėto tarpinio slėgio garo slėgis yra nuo 344 kPa iki 1790 kPa (nuo 50 psig iki 260 psig); ir

kur aukštos temperatūros proceso srautas yra aukštesnėje nei 100 °C temperatūroje; ir

kur minėta kompresijos zona apima bent vieną slėgio įrenginį, parinktą iš grupės, susidedančios iš išcentrinio kompresoriaus, tūrinio kompresoriaus ir garo ežektoriaus.

10. Būdas pagal 9 punktą, kur minėtas aukštos temperatūros proceso srautas gaminamas karboksirūgšties gamybos

proceso metu, ir kur aukštos temperatūros proceso srautas generuojamas iš oksidacijai skirto reaktoriaus, aukšto slėgio distiliavimo kolonos, garų, susidarančių oksidacijai skirtame reaktoriuje, vandens šalinimo kolonos, garų, susidarančių iš žaliavinės TPA kristalizatoriaus, aprašytos išgrynintos TPA kristalizatoriaus arba garų, gautų iš išvalytos TPA kristalizatorių.

11. Būdas pagal 9 punktą, kur minėtas aukštos temperatūros proceso srautas gaminamas tereftalio rūgšties gamybos procese.

---

(51) Int.Cl. ***F02M 21/10*** (2006.01)
F02M 31/125 (2006.01)
F02M 37/00 (2006.01)
B65D 88/74 (2006.01)

(11) **2630402**
(13) T
(96) 11834682.4
(96) 2011-10-21
(97) 2013-08-28
(97) 2019-04-10
(86) PCT/NO2011/000299
(86) 2011-10-21
(87) WO 2012/053900
(87) 2012-04-26
(30) 20101448, 2010-10-22, NO
(72) VALLE, Ketil, NO
(73) Englan AS, 8140 Inndyr, NO
(74) Valters Gencs, J. Basanavičiaus g.26, Vilnius
(54) Tepalo tiekimo iš bako, kuriame yra sunkiojo mazuto, priemonės
Apibrėžties punktai: 3, brėžiniai: 1.
(57) 1. Priemonės, skirtos tiekti tepalą iš saugojimo rezervuaro (1), kuriame yra sunkiojo mazuto, kaitinant tepalą, siekiant padidinti tekėjimą / sumažinti klampumą, kur minėtas priemones sudaro kolektorius (2, sumontuotas bent jau virš dalies šildymo įrenginio, pavyzdžiui, bent vienos šildymo ritės (3, 4) minėtame saugojimo rezervuare (1), minėtas kolektorius (2), turintis skrybėlės arba dangtelio su atvira apačia formą, kur minėtas kolektorius (2) surenka įkaitintą alyvą, kylančią iš bent vienos šildymo ritės (3, 4), kur įkaitinta alyva kolektoriuje (2) sugaunama siurbimo įtaisu (5) kolektoriuje (2), kad būtų transportuojama vartotojui už saugojimo rezervuaro (1) perpylimo siurbliu (7), b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad siurbimo įtaisas (5) yra sumontuotas virš bent vienos šildymo ritės (3, 4).

2. Priemonės pagal 1 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad šildymo ritė (2) yra įrengta kolektoriuje (4).

3. Priemonės pagal 1 arba 2 apibrėžties punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad kolektoriaus (2) viršutinis paviršius turi skyles, leidžiančias ištekėti kolektoriuje (2) galimai susikaupusiam orui.

---

(51) Int.Cl. ***F03D 5/00*** (2006.01)
(11) **3298271**
(13) T
(96) 16745150.9
(96) 2016-05-05
(97) 2018-03-28
(97) 2019-03-20
(86) PCT/IB2016/000924
(86) 2016-05-05
(87) WO 2016/189395
(87) 2016-12-01
(30) 201514719772, 2015-05-22, US
(72) NEBESNYI, Valerii, CY

(73) A.N.E.M. Alternative Energy and Manufacturing Ltd., 3105 Limassol, CY

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

(54) Vėjo turbina su horizontalios ašies „troposkino“ formos mentiniais vėjaračiais

Apibrėžties punktai: 26, brėžiniai: 9.

(57) 1. Vėjo srauto energijos generavimo sistema (10), funkcionaliai išdėstyta tarp pirmosios atramos (11) ir antrosios atramos (13), sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje viduryje nėra rotoriaus, sistemą sudaro:

įrenginys (70), galintis veikti kaip variklis ir generatorius, įrenginys (70), sujungtas su pirmąja atrama (11);

mažiausiai vienas lanko pavidalo lankstus sparnas (20), tolimiausiu galu sujungtas su įrenginiu, o artimiausiu galu sujungtas su antrąja atrama (13), atitekančiam srautui pagauti ir praleisti, kiekvienas sparnas (20) yra pritaikytas suktis aplink horizontalią ašį ir susidedantis iš membrana (25) padengtų aerodinaminių profilių (30) grupės ir pirmojo lyno (28), praeinančio per angą (34), esančią arčiausiai kiekvieno aerodinaminio profilio (30) priekinio krašto (31), mažiausiai vieno lankstaus sparno (20) padėčiai orientuoti ir pusiausvyrai išlaikyti;

įtempiama pusiausviroji sistema (12, 14, 15), sujungta su atramomis (11, 13), energiją generuojančiai sistemai (10) stabilizuoti; ir

mažiausiai vienas standusis paramstis (16; 23), įstatytas tarp kiekvieno lankstaus sparno (20) ir pusiausvirosios sistemos, lanksčiam sparnui (20) atremti.

2. Energijos generavimo sistema (10) pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje pavarų dėžė yra įmontuota įrenginyje (70).

3. Energijos generavimo sistema (10) pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje mažiausiai vienas paramstis yra skersinis paramstis (23).

4. Energijos generavimo sistema (10) pagal 3 apibrėžties punktą, kurioje mažiausiai vieną lankstų sparną (20) sudaro pirmoji ir antroji pusiausparnių (20c, 20d, 20e, 20f) poros, kurios yra pritvirtintos prie skersinio paramsčio (23), o pirmoji pusiausparnių (20c, 20d) pora yra pakreipta tam tikru kampu nuo antrosios pusiausparnių (20e; 20f) poros.

5. Energijos generavimo sistema (10) pagal 4 apibrėžties punktą, kurioje skersinis paramstis yra T formos skersinis paramstis, kurio pakreipimo kampas yra maždaug 90 laipsnių.

6. Energijos generavimo sistema (10) pagal 1 apibrėžties punktą, kurią taip pat sudaro antrasis lynas (24), praeinantis per angą (36), esančią arčiausiai aerodinaminio profilio (30) masės vidurio, skirtas sūkio momentui į įrenginį perduoti.

7. Energijos generavimo sistema (10) pagal 6 apibrėžties punktą, kurioje antrasis lynas (24) susideda iš lynų poros, kiekvienas lynų poros lynas praeina per atitinkamą kiekviename aerodinaminiame profilyje (30) esančią angą, vienodai nutolusią nuo aerodinaminio profilio (30) aerodinaminio centro.

8. Energijos generavimo sistema (10) pagal 7 apibrėžties punktą, kurioje mažiausiai vienas lynas yra pagamintas iš medžiagos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro plienas, vielinis lynas, aramido pluoštai, skystųjų kristalų polimerų pluoštai, itin aukštos molekulinės masės polietileno pluoštai.

9. Energijos generavimo sistema (10) pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje pusiausviroji įtempimo sistema susideda iš įtempimo lyno (24, 26).

10. Energijos generavimo sistema (10) pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje pusiausviroji įtempimo sistema susideda iš lanko pavidalo antrojo lankstaus sparno.

11. Energijos generavimo sistema (10) pagal 1 apibrėžties punktą, kurioje mažiausiai vienas paramstis (16, 23) yra išdėstytas statmenai kiekvienam lanksčiam sparnui (20) atitinkamame sujungimo taške.

12. Lankstus sparnas (20) su masės sunkio centru, aerodinaminiu centru ir tarp jų esančiu tarpu, naudojamas oro srauto energijos generavimo sistemoje (10) pagal 1 apibrėžties punktą, lankstus sparnas (20) susideda iš:

grupės aerodinaminių profilių (30), kiekvienas profilis su atitinkamu stygos ilgiu;

aerodinaminių profilių grupę (30) dengiančios membranos (25); ir

lynų poros (24, 28), praeinančios per atitinkamas kiekviename iš aerodinaminiame profilių (30) esančias angas, vienodai nutolusias nuo aerodinaminio centro, kuriame

pirmasis lynas (28) yra įstatytas į pirmąją angą (34), esančią arčiausiai kiekvieno aerodinaminio profilio (30) masės

sunkio centro.

13. Lankstus sparnas (20) pagal 12 apibrėžties punktą, kuriame antrasis lynas (24) yra, pageidautina, išdėstytas ties kiekvieno aerodinaminio profilio (30) priekiniu kraštu (31).

14. Lankstus sparnas (20) pagal 13 apibrėžties punktą, kuriame preferencinė išdėstymo vieta yra apie maždaug trimis (3) procentais stygos ilgio arčiau kiekvieno aerodinaminio profilio (30) priekinio krašto (31) ribose.

15. Lankstus sparnas (20) pagal 12 apibrėžties punktą, kuriame kiekviena aerodinaminių profilių (30) grupė yra pagaminta iš medžiagos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro mediena, plastikas, dervos, sudėtiniai pluoštai, anglies pluošto medžiagos ir forminis metalo lakštas.

16. Lankstus sparnas (20) pagal 12 apibrėžties punktą, kuriame membrana (25) yra pagaminta iš medžiagos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro tampri medžiaga, brezento, anglies pluoštas, burių drobė, para-aramidinis sintetinis pluoštas, aukšto modulio polietilenas, itin aukštos molekulinės masės polietilenas, termoplastinis polietilenas, ryžinis popierius, vyniojamasis popierius, PTFE ir skystųjų kristalų polimerų pluoštai.

17. Lankstus sparnas (20) pagal 12 apibrėžties punktą, kuriame bent vienas aerodinaminis profilis (30) suformuoja per jį einančią angą.

18. Lankstus sparnas (20) pagal 12 apibrėžties punktą, kuriame bent vienas aerodinaminis profilis (30) yra mažesnis bent vienu matmeniu nei kiti aerodinaminiai profiliai.

19. Lankstus sparnas (20) pagal 12 apibrėžties punktą, kurį taip pat sudaro lynas (28), praeinantis per angą (34), esančią arčiausiai kiekvieno aerodinaminio profilio (30) priekinio krašto (31), skirtas lankstaus sparno (20) padėčiai orientuoti ir pusiausvyrai išlaikyti.

20. Lankstus sparnas (20) pagal 19 apibrėžties punktą, kuriame mažiausiai vienas lynas yra pagamintas iš medžiagos, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro plienas, vielinis lynas, aramido pluoštai, skystųjų kristalų polimerų pluoštai, itin aukštos molekulinės masės polietileno pluoštai.

21. Lankstus sparnas (20) pagal 12 apibrėžties punktą, kuriame lankstusis sparnas (20) yra, pageidautina, nusveriamas lankstaus sparno (20) priekinio krašto (31) link.

22. Energijos generavimo su tarp pirmosios ir antrosios atramos (11, 13) įrengta sistema (10) būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jos viduryje nėra įrengto rotoriaus, joje yra naudojamas atitekantis srautas, mažiausiai vienas lanko pavidalo lankstus sparnas, grupė aerodinaminių profilių (30) ir
aerodinaminių profilių grupę (30) dengianti membrana (25), šį būdą sudaro:
įrenginio (70), galinčio veikti kaip variklis ir generatorius, sumontavimas ant pirmosios atramos (11); įrenginio (70) prijungimas prie mažiausiai vieno kiekviename lanksčiame sparne (20) išdėstyto lyno tolimiausio galo;
mažiausiai vieno lankstaus sparno (20) patalpinimas taip, kad jį veikiantis atitekantis srautas varytų įrenginį (70); ir
kiekvieno lankstaus sparno (20) stabilizavimas bent vienu standžiu paramsčiu (16, 23), įstatytu tarp kiekvieno lankstaus sparno (20) ir pusiausvirosios įtempimo sistemos (12, 14, 15), taip pat padėties orientavimas ir pusiausvyros palaikymas, pirmąjį lyną (28) praveriant per angą (34), esančią arčiausiai bent vieno lankstaus sparno (20) aerodinaminio profilio (30) priekinio krašto (31).

23. Būdas pagal 22 apibrėžties punktą, kuriame pusiausviroji įtempimo sistema susideda iš antrojo lankstaus sparno.

24. Būdas pagal 22 apibrėžties punktą, kurį taip pat sudaro sūkio momento į įrenginį (70) perdavimas mažiausiai vienu lynu, praeinančiu per kiekviename aerodinaminiame profilyje (30) esančią angą.

25. Būdas pagal 24 apibrėžties punktą, kuriame mažiausiai vienas lynas susideda iš lynų poros (24, 28), praeinančių per atitinkamas kiekviename iš aerodinaminiame profilių (30) esančias angas, vienodai nutolusias nuo kiekvieno aerodinaminio profilio (30) aerodinaminio centro, kuriame pirmasis lynas (28) yra įstatytas į pirmąją angą, esančią arčiausiai kiekvieno aerodinaminio profilio masės sunkio centro.

26. Būdas pagal 24 apibrėžties punktą, kurį taip pat sudaro antrojo lyno (24) preferencinis išdėstymas ties kiekvieno aerodinaminio profilio (30) priekiniu kraštu (31).

(51) Int.Cl. ***F23B 30/04*** (2006.01)
F23H 9/02 (2006.01)
(11) **2998650**
(13) T
(96) 15460052.2
(96) 2015-08-20
(97) 2016-03-23
(97) 2019-04-03
(30) 40952414, 2014-09-17, PL
(72) Brzeski, Michal, PL
(73) PellasX Spolka z o.o. Spolka Komandytowa, 64-920 Pila, PL
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Granulių degiklis su rotacine degimo kamera
Apibrėžties punktai: 2, brėžiniai: 7.
(57) 1. Granulių degiklis, turintis degiklio korpusą (1) su įleidimo anga (2) granulėms ir rotacinę degimo kamerą (3), apsuptą cilindriniu apdangalu (4), sujungtu su degiklio korpusu (1), papildomai, tarpas tarp degimo kameros (3) ir cilindrinio apdangalo (4) yra žiedo formos ortakis (5), tiekiantis orą į degimo kamerą (3) per angas ir (arba) antgalius, esančius per jo perimetrą, ir žiedo formos ortakis (5), tiekiantis orą į degimo kamerą (3), priekyje yra uždarytas jungės žiedu (6), nukreiptu į degimo kameros (3) vidų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sandarinimo žiedas (7) veikia kartu su jungės žiedu (6) ir yra nuolatinai sujungtas su išoriniu degimo kameros (3) paviršiumi, ir tuo, kad cilindrinio apdangalo (4) galinė dalis (8) yra nuolatinai sujungta su kompensacine plokšte (9), kurios paviršius yra statmenas cilindrinio apdangalo (4) išilginei ašiai, tuo tarpu kompensacinė plokštė (9) yra elastingai sujungta su degiklio korpusu (1).

2. Granulių degiklis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kompensacinė plokštė (9) turi šerdis (11), slystančiai sumontuotas degiklio korpuso (1) atramos (10) angose (12) ir užsibaigiančias galvutėmis (13) ir paremiančias kompensacines spyruokles (14).

---

(51) Int.Cl. ***F41A 7/08*** (2006.01)
F41A 17/18 (2006.01)
(11) **3320292**
(13) T
(96) 16734683.2
(96) 2016-07-05
(97) 2018-05-16
(97) 2019-06-12
(86) PCT/EP2016/065858
(86) 2016-07-05
(87) WO 2017/009114
(87) 2017-01-19
(30) 102015008798, 2015-07-10, DE
102015012981, 2015-07-10, DE
(72) SCHNEIDER, Hubert, DE
(73) Rheinmetall Waffe Munition GmbH, 29345 Unterlüss, DE
(74) Reda ŽABOLIENĖ, 7, Advokatų profesinė bendrija „Žabolienė ir partneriai METIDA“, Verslo centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT
(54) Ginklo pavara ir ginklo pavara su avarinio ginklo stabdymo įtaisu
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 8.
(57) 1. Ginklo pavara (10), skirta ginklui (100), turinčiam pavaros posūkį (1) ir jungiamąjį strypą (2), nukreipiamą pavaros posūkyje (1), skriejiką (3) ir bendrą valdymo slankiklį (12), skirtą ginklo (100) drūtgaliui (11), kur pavaros posūkis (1) apima ginklo šaudymo ciklą su drūtgalio (100) neveikos trukme, jungiamąjį strypą (2), papildomai prie jungiamojo strypo veleno (2.1) apima priekinį kaištį (2.2) ir galinį kaištį kaip pavaros kaištį (2.3), jungiamasis strypas (2) susijungia su priekiniu kaiščiu (2.2) pavaros posūkyje (1) ir jame nukreipiamas, kur priekinis kaištis (2.2) yra sujungtas su

skriejiku (3), kurį varo išorinė pavara (4), o varomasis kaištis (2.3) yra prijungtas prie bendro valdymo slankiklio (12) ir gali susijungti su griovelio tipo kreipikliu, įterptu po bendru valdymo slankikliu (12),
b e s i s k i r i a n t i jungiamojo strypo (2) vežimėliu (2.6), kur jungiamojo strypo velenas (2.1) yra sukamas aplink sukimo tašką (2.4) per drūtgalio (11) neveikos laiką, kuris priverčia suktis varantįjį kaištį (2.3), judantį griovelyje (2.5) jungiamojo strypo (2) vežimėlyje (2.6), o jungiamasis strypas (2) susijungia su varančiuoju kaiščiu (2.3) griovelio tipo kreipiklyje bendro valdymo slankiklyje (12) tam, kad būtų galima transportuoti drūtgalį (11).

2. Ginklo pavara (10) pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jungiamojo strypo vežimėlis (2.6) turi keturis slankiuosius ritinėlius (2.8), įterptus jungiamojo strypo vežimėlio (2.6) kampuose.

3. Ginklo pavara (10) pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad pavaros posūkis (1) apima priekinę sritį (1.1), besitęsiančią skersai drūtgalio (11), ir sritį (1.3), turinčią spindulį (r1), minėtos sritys (1.1, 1.3) apibrėžia drūtgalio (11) neveikos trukmę.

4. Ginklo pavara (10) pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad spindulys (r1) yra tokio pat dydžio, kaip ir jungiamojo strypo (2), nukreipiamo pavaros posūkyje, ilgis.

5. Ginklo pavara (10) pagal vieną iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bendras valdymo slankiklis (12) turi pritvirtintą ąselę (12.1) ir judamą kryžminį slankiklį (22), kur per pritvirtintą ąselę (12.1) drūtgalis(11) yra judinamas į priekį, o judamas kryžminis slankiklis (22) yra skirtas drūtgaliui (11) transportuoti atgal.

6. Ginklo pavara (10) pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad judamas kryžminis slankiklis (22) turi įdubą (22.1).

7. Ginklo pavara (10) pagal 5 arba 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad judamas kryžminis slankiklis (22) turi šoniniu būdu įterptą kaištį (21).

8. Ginklo pavara (10) pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad avarinio stabdymo įtaisas (20) turi bent vieną kinematinę sistemą (23), kuri išstumia kaištį (21), kai iššaunama.

9. Ginklo pavara (10) pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kinematinė sistema (23) yra sudaryta iš bent vieno kreipiklio (23.1), bent vieno jungiamojo strypo (23.2), nukreipiamo kreipiklio (23.1.) valdymo posūkyje (23.1.1) ir bent vienos svirties (23.3).

10. Ginklo pavara (100) pagal vieną iš 1-9 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jungiamojo strypo (2) varantysis kaištis (2.3) yra pritvirtintas spyruokliniu būdu prie jungiamojo strypo (2).

11. Ginklo pavara (10) pagal vieną iš 5-10 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad judamas kryžminis slankiklis (22) turi nuožulniąją dalį (22.2).

12. Ginklas (100), turintis ginklo pavarą (10) pagal vieną iš 1-11 punktų.

13. Ginklas (100) pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nuožulniosios ar įžambiosios dalys (24, 25) yra sujungtos su pagrindiniu ginklo korpusu ar ginklo laikikliu (30), minėtos nuožulniosios ar įžambiosios dalys (24, 25) skirtos kryžminiam slankikliui (22) ir kaiščiui (21) grąžinti atgal į pradinę padėtį.

---

(51) Int.Cl. ***F42D 5/04*** (2006.01)
B63G 7/02 (2006.01)
(11) **3179202**
(13) T
(96) 15445003.5
(96) 2015-12-10
(97) 2017-06-14
(97) 2019-03-20
(72) Siesjo, Jan, SE
Junling, Anders, SE

Johansson, Roger, SE

(73) Saab Dynamics AB, 581 88 Linköping, SE

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

(54) Užtaiso tvirtinimo prie povandeninio ginklo sistema ir atitinkama įtaiso išdėstymo sistema

Apibrėžties punktai: 14, brėžiniai: 12.

(57) 1. Nukenksminimo užtaiso (700) tvirtinimo prie povandeninio ginklo sistema, apimanti:

tvirtinimo priemones (102) nukenksminimo užtaisui (700) tvirtinti prie povandeninio ginklo, kur minėtos tvirtinimo priemonės (102) yra pritaikytos tvirtinti prie užtaiso (700); paleidimo mechanizmą (108) tvirtinimo priemonėms (102) suaktyvinti; sujungimo sistemą (104), pritaikytą montuoti ant išdėstymo sistemos (400) tvirtinimo priemonėms (102) atkabinamai sujungti su išdėstymo sistema (400),

kur minėta sujungimo sistema (400) apima pirmąją dalį (114), pritaikytą standžiai montuoti ant išdėstymo sistemos (400), ir antrąją dalį (118), prie kurios atkabinamai prijungiamos tvirtinimo priemonės (102), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta sujungimo sistema (400) papildomai apima lanksčias tvirtinimo priemones (126) minėtoms pirmajai daliai (114) ir antrajai daliai (118) lanksčiai tvirtinti bei atkabinamas tvirtinimo priemones (120) minėtoms pirmajai daliai (114) ir antrajai daliai standžiai prijungti(118), kur minėta sujungimo sistema (104) gali būti:

pirmos konfigūracijos, kur pirmoji dalis (114) ir antroji dalis (118) yra standžiai prijungta minėtomis lanksčiomis tvirtinimo priemonėmis (126) bei minėtomis atkabinamoms tvirtinimo priemonėmis (120), arba antros konfigūracijos, kur pirmoji dalis (114) ir antroji dalis (118) yra tik lanksčiai prijungta tik minėtomis lanksčiomis tvirtinimo priemonėmis (126),

kur sistema apima priemones (110) sujungimo priemonių (104) konfigūracijai valdomai keisti iš pirmosios į antrąją, atkabinant atkabinamas jungiamąsias priemones (120), kur paleidimo mechanizmas yra suaktyvinamas (108), keičiant sujungimo priemonių (104) konfigūraciją iš pirmosios į antrąją.

2. Sistema pagal 1 punktą, kur sujungimo sistema (104) papildomai apima trečią konfigūraciją, kur nukenksminimo užtaisas (700) yra atkabinamas nuo išdėstymo sistemos (400).

3. Sistema pagal 1 arba 2 punktą, kur paleidimo mechanizmas (108) ir sujungimo sistema (104) yra korpuse (410), kuris montuojamas ant išdėstymo sistemos, ir kur tvirtinimo priemonės (102) yra korpuse, prijungtame prie nukenksminimo užtaiso (700), bei tvirtinimo priemonių korpusas yra atkabinamai prijungtas prie išdėstymo sistemos sujungimo sistema (104).

4. Sistema pagal 1, 2 arba 3 punktą, kur sujungimo sistema (104) papildomai apima:

sukabinimo elementą (120), slankiai sujungtą su pirmąja dalimi (114) arba antrąja dalimi (118),

kur atitinkamai likusioji pirmoji dalis (114) arba antroji dalis (118) apima išėmą (124), pritaikytą sukabinimo elementui įstatyti (120), kai sujungimo priemonės (104) yra pirmos konfigūracijos, pirmajai daliai (114) standžiai prijungti prie antrosios dalies (118).

5. Sistema pagal 4 punktą, kur pirmoji dalis (114) ir antroji dalis (118) yra sujungtos tarpusavyje bent viena elastinga atrama (126), kiekviena atrama, pageidautina, apima cilindrinę spyruoklę, kur sujungimo sistemos (104) konfigūracija keičiama iš pirmosios į antrąją, paslenkant sukabinimo elementą (120) iš padėties, kurioje jis sukimba su išėma (124), į padėtį, kurioje jis yra atkabintas nuo išėmos (124) taip, kad pirmoji dalis (114) ir antroji dalis (118) būtų sujungtos tik elastinga(-omis) atrama(-omis) (126).

6. Sistema pagal 5 punktą, kur elastinga(-os) atrama(-os) (126) apima:

fiksatorių su velenu bei fiksuojamąja dalimi ir elastingą elementą (122), įtaisytą aplink veleną,

kur pirmasis veleno galas yra pritvirtintas prie sujungimo priemonių (104) pirmosios dalies (114) arba antrosios dalies (118), velenas eina per angą atitinkamoje likusiojoje pirmojoje arba antrojoje dalyje, ir antrasis veleno galas apima fiksuojamąją dalį, kuri neleidžia pirmajai daliai bei antrajai daliai iki galo atsiskirti ir kur elastingo elemento (126) pirmasis galas veikia pirmąją dalį (114), o elastingo elemento (126) antrasis galas veikia antrąją dalį (118) taip, kad pirmoji dalis ir antroji dalis būtų pasislinkusios viena nuo kitos.

7. Sistema pagal 6 punktą, kur pirmos konfigūracijos atveju dėl sukabinimo elemento (120) velenas(-ai) yra įtemptas(-i).

8. Sistema pagal bet kurį iš 4–7 punktų, sukabinimo elementas (120) apima nupjautinio kūgio formos galą ir išėma atitinkamai yra nupjautinio kūgio formos.

9. Sistema pagal bet kurį ankstesnį punktą įgyvendinti, kur paleidimo mechanizmas (108) apima:

kaištį (128), pageidautina – rišamąjį kaištį, su pirmuoju bei antruoju galu; ir potencinės energijos kaupiklį (130), pageidautina – suspaustą spyruoklę, prie kaiščio (128) pirmojo galo, pritaikytą sukauptai potencinei energijai versti kaiščio kinetine energija, keičiant sujungimo priemonių (104) konfigūraciją iš pirmosios į antrąją, kur kaiščio (128) antrasis galas yra pritaikytas tvirtinimo priemonių tvirtinimo procesui paleisti.

10. Užtaiso išdėstymo sistema (400) ginklui neutralizuoti, apimanti:

bent vieną išdėstymo bloką (402, 404, 406), kur blokas(-ai) apima:

korpusą (410) nukenksminimo užtaisui (700) laikyti laikymo padėtyje bei sistemą nukenksminimo užtaisui (700) tvirtinti prie povandeninio ginklo pagal bet kurį iš 1–8 punktų; ir

priemones (600) nukenksminimo užtaisui (700) valdomai perkelti iš laikymo padėties į išdėstymo padėtį ir valdiklį perkėlimo bei sujungimo priemonėms valdyti.

11. Sistema pagal 10 punktą, papildomai apimanti bent vieną pavarą, pritaikytą sujungimo priemonių konfigūracijai keisti iš pirmosios į antrąją.

12. Sistema pagal 10 arba 11 punktą, kur korpusas(-ai) (410) nukenksminimo užtaisui(-ams) laikyti yra nuimamas(-i).

13. Sistema pagal 10, 11 arba 12 punktą, papildomai apimanti priemones nukenksminimo užtaisui užtaisyti, apimančias jungtį tarp korpuso (410) nukenksminimo užtaisui laikyti ir nukenksminimo užtaiso, kur užtaisymo priemonės užtaiso nukenksminimo užtaisą tada, kai jungtis tarp korpuso (410) nukenksminimo užtaisui laikyti ir nukenksminimo užtaiso nutrūksta.

14. Nepilotuojamas aparatas (900), apimantis užtaiso išdėstymo sistemą (400) povandeniniam ginklui neutralizuoti pagal bet kurį iš 10–13 punktų.

---

(51) Int.Cl. ***G01N 33/68*** (2006.01)
(11) **3004891**
(13) T
(96) 14728216.4
(96) 2014-06-06
(97) 2016-04-13
(97) 2019-02-20
(86) PCT/EP2014/061819
(86) 2014-06-06
(87) WO 2014/195456
(87) 2014-12-11
(30) 13305760, 2013-06-06, EP
(72) ROUET, Philippe, FR
SMITH-ROUET, Fatima, FR
DESMOULIN, Franck, FR
GALINIER, Michel, FR
(73) INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), 75013 Paris, FR
Université Paul Sabatier Toulouse III, 31400 Toulouse, FR
Centre Hospitalier Universitaire De Toulouse, 31059 Toulouse Cedex 9, FR
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras „Dvyniai“, LT-03163 Vilnius, LT
(54) Rehospitalizacijos biomarkeris po širdies nepakankamumo
Apibrėžties punktai: 9, brėžiniai: 0.
(57) 1. Būdas skirtas nustatyti, ar asimptominį širdies nepakankamumą, lėtinį širdies nepakankamumą arba ūminį širdies nepakankamumą turėjęs pacientas, kuris jau buvo hospitalizuotas dėl asimptominio širdies nepakankamumo, lėtinio širdies nepakankamumo ar ūminio širdies nepakankamumo, gali būti dar kartą hospitalizuotas dėl tos pačios ligos, kur minėtas būdas apima insulino tipo augimo faktorių prisirišančio baltymo 2 (IGFBP2) koncentracijos kraujo, plazmos ar serumo mėginyje matavimą, gauto iš minėto širdies nepakankamumu sergančio paciento.

2. Būdas pagal 1 punktą, kur minėtas būdas papildomai apima šiuos žingsnius:

(i) IGFBP2 koncentracijos matavimą mėginyje, gautame iš minėto širdies nepakankamumu sergančio paciento,

(ii) (i) žingsnyje išmatuotos IGFBP2 koncentracijos palyginimą su slenkstine verte, gauta iš IGFBP2 koncentracijos mėginiuose, gautuose iš pacientų, kurie yra tam tikruose širdies nepakankamumo etapuose ir (arba) su slenkstine verte, gauta iš IGFBP2 koncentracijos mėginiuose, gautuose iš sveikų pacientų.

3. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 2 punktų, kur minėtas mėginys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš kraujo arba plazmos mėginio.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1 - 3 punktų, kur IGFBP2 koncentracija matuojama kiekybiškai nustatant IGFBP2 baltymo kiekį mėginyje.

5. Būdas pagal 4 punktą, kur IGFBP2 baltymo kiekio nustatymas atliekamas naudojant antikūnų rinkinį prieš IGFBP2.

6. Būdas pagal 4 punktą, kur IGFBP2 baltymo kiekio nustatymas atliekamas ELISA metodu.

7. Būdas pagal 4 punktą, kur IGFBP2 baltymo kiekio nustatymas atliekamas kapiliarinės elektroforezės-masės spektroskopijos (CE-MS) būdu.

8. Būdas, skirtas nustatyti, ar asimptominiu širdies nepakankamumu, lėtiniu širdies nepakankamumu arba ūminiu širdies nepakankamumu sergantis pacientas gali būti hospitalizuotas dėl tos pačios ligos, kur minėtas būdas apima IGFBP2 koncentracijos matavimą kraujo, plazmos ar serumo mėginyje, gautame iš minėto širdies nepakankamumu sergančio paciento.

9. Būdas pagal 8 punktą, kur minėtas būdas papildomai apima šiuos žingsnius:
(i) IGFBP2 koncentracijos matavimą minėtame mėginyje, kuris buvo gautas iš minėto paciento,
(ii) (i) žingsnyje išmatuotos IGFBP2 koncentracijos palyginimą su slenkstine verte, gauta iš IGFBP2 koncentracijos mėginiuose, gautuose iš pacientų, kurie yra tam tikruose širdies nepakankamumo etapuose ir (arba) su slenkstine verte, gauta iš IGFBP2 koncentracijos mėginiuose, gautuose iš sveikų pacientų.

---

(51) Int.Cl. ***H01S 3/067*** (2006.01)
H01S 5/50 (2006.01)
H01S 3/08 (2006.01)
H01S 3/098 (2006.01)
H01S 3/10 (2006.01)
H01S 3/106 (2006.01)
H01S 3/082 (2006.01)

(11) **3178137**
(13) T
(96) 15747400.8
(96) 2015-07-21
(97) 2017-06-14
(97) 2019-06-26
(86) PCT/EP2015/066645
(86) 2015-07-21
(87) WO 2016/020188
(87) 2016-02-11
(30) 2014505, 2014-08-06, LT
(72) REGELSKIS, Kestutis, LT
RACIUKAITIS, Gediminas, LT
(73) Valstybinis moksliniu tyrimu institutas Fiziniu ir technologijos mokslu centras, 02300 Vilnius, LT
(74) Virgina Adolfina DRAUGELIENĖ, 8, UAB TARPINĖ, A.P.Kavoliuko g. 24-152, LT-04328 Vilnius, LT
(54) Ultratrumpųjų šviesos impulsų generavimo būdas ir generatorius
Apibrėžties punktai: 10, brėžiniai: 4.
(57) 1. Ultratrumpųjų šviesos impulsų generavimo būdas, kur ultratrumpųjų impulsų formavimo generatoriaus optinėje grandinėje, kurioje impulsai sklinda uždara trajektorija, vienas ciklas apima šią operacijų seką:
- šviesos impulsus sustiprina stiprintuve (5, 6);

- sustiprintų šviesos impulsų spektrą išplečia dėl optinio Kerro efekto pirmoje optiškai skaidrioje medžiagoje (3);

- išplėsto spektro šviesos impulsų spektrinius komponentus atskiria, naudojant pirmąjį spektrui jautrų optinį elementą (1);

- pirmasis spektrui jautrus elementas (1) iš šviesos impulsų atskiria spektrinius komponentus, atitinkančius pirmąjai iš anksto nustatytų bangos ilgių sričiai, o kitų bangos ilgių spektrinius komponentus išveda iš generatoriaus optinės grandinės;

- šviesos impulsus, atskirtus iš minėtos pirmosios iš anksto nustatytų bangos ilgių srities, naudojant minėtą pirmąjį spektrui jautrų optinį elementą (1), jeigu reikia vėl sustiprina ir po to antrą kartą spektriškai išplečia dėl optinio Kerro efekto antroje optiškai skaidrioje medžiagoje (4) arba minėtoje pirmoje optiškai skaidrioje medžiagoje (3);

- antrą kartą spektriškai išplėstų impulsų spektrinius komponentus atskiria, naudojant antrą spektrui jautrų optinį elementą (2), atskiriant šviesos impulsų spektrinius komponentus, atitinkančius antrajai iš anksto nustatytų bangos ilgių sričiai, o kitų bangos ilgių šviesos impulsus išveda iš generatoriaus optinės grandinės;

- minėtą ciklo operacijų seką kartoja, sklindant šviesos impulsams uždara trajektorija optinėje grandinėje, kurioje vyksta ultratrumpųjų šviesos impulsų generavimas,

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

pirmoji iš anksto nustatytų bangos ilgių sritis, atskirta iš išplėsto spektro šviesos impulsų, naudojant minėtą pirmą spektrui jautrų optinį elementą (1), skiriasi nuo antrosios iš anksto nustatytų bangos ilgių srities, atskirtos iš šviesos impulsų, naudojant minėtą antrą spektrui jautrų optinį elementą (2) taip, kad pirmoji iš anksto nustatytų bangos ilgių sritis nepersikloja su antrąja iš anksto nustatytų bangos ilgių sritimi arba pirmoji iš anksto nustatytų bangos ilgių sritis tik dalinai persikloja su antrąja iš anksto nustatytų bangos ilgių sritimi, bet iki kol minėtoje optinėje grandinėje susiformavusio lazerio rezonatoriaus nuostoliai dėl spektrinio persidengimo yra didesni už stiprinimą, todėl lazerio nuolatinė generacija neprasideda.

2. Būdas pagal 1-ą punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad uždara trajektorija, kuria sklinda šviesos impulsai, yra žiedinė trajektorija bei suformuoja ultratrumpųjų šviesos impulsų generatoriaus žiedinio tipo optinę grandinę.

3. Būdas pagal 1-ą punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad uždara trajektorija, kuria sklinda šviesos impulsai, yra linijinė, kurioje šviesos impulsai sklinda ta pačia persiklojančia trajektorija pirmyn ir atgal bei suformuoja ultratrumpųjų šviesos impulsų generatoriaus linijinio tipo optinę grandinę.

4. Ultratrumpųjų šviesos impulsų generatorius, apimantis optinę grandinę (11), kurioje išdėstyta:

- bent vienas šviesos impulsų stiprintuvas (5, 6);

- bent viena optiškai skaidri medžiaga (3, 4), pasižyminti optiniu Kerro efektu;

- pirmas spektrui jautrus optinis elementas (1), suprojektuotas atskirti šviesos impulsų spektrinius komponentus, atitinkančius pirmajai iš anksto nustatytų bangos ilgių sričiai;

- priemonė (7, 8), skirta šviesos impulsams iš optinės grandinės išvesti;

- priemonė (9, 10), sukonstruota užkrato impulsui į optinę grandinę įvesti;

- antras spektrui jautrus optinis elementas (2), suprojektuotas atskirti šviesos impulsų spektrinius komponentus, atitinkančius antrajai iš anksto nustatytų bangos ilgių sričiai;

- optiškai skaidri medžiaga (3, 4), pasižyminti optiniu Kerro efektu, ir optinis stiprintuvas (5, 6) išdėstyti ultratrumpųjų šviesos impulsų generatoriaus optinėje grandinėje (11) tarp spektrui jautrių optinių elementų (1) ir (2),

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

pirmas ir antras spektrui jautrūs optiniai elementai (1) ir (2) yra parinkti taip, kad

iš anksto nustatytų bangos ilgių minėta pirmoji sritis ir iš anksto nustatytų bangos ilgių minėta antroji sritis yra skirtingos ir nepersikloja arba dalinai persikloja, bet minėtoje optinėje grandinėje susiformavusio lazerio rezonatoriaus nuostoliai dėl spektrinio persiklojimo yra didesni už stiprinimą, pasiekiamą minėtais stiprintuvais (5, 6), todėl lazerio nuolatinė generacija nevyksta;

priemonės (7, 8), skirtos šviesos impulsams iš optinės grandinės išvesti, yra sukonstruotos išvesti kitų bangos ilgių šviesos impulsus nei spektrui jautriais optiniais elementais (1) ir (2) atskirti, iš anksto nustatytų pirmos ir antros sričių bangos ilgių, šviesos impulsai.

5. Generatorius pagal punktą 4, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta generatoriaus optinė grandinė (11) yra žiedinė, kurioje yra išdėstyta:

- bent vienas stiprintuvas (5, 6);

- dvi minėtos optiškai skaidrios medžiagos (3) ir (4), pasižyminčios optiniu Kerro efektu, pakaitomis su atitinkamais spektrui jautriais optiniais elementais (1) ir (2).

6. Generatorius pagal punktą 4, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėta generatoriaus optinė grandinė (11) yra tiesinė, kurioje yra išdėstyti du spektrui jautrūs optiniai elementai (1) ir (2) tarp kurių išdėstyta:

- bent viena minėta optiškai skaidri medžiaga (3, 4), pasižyminti optiniu Kerro efektu, ir
- bent vienas stiprintuvas (5, 6), kur

tiesinės optinės grandinės (11) galuose yra numatyti galiniai reflektoriai, kurie grąžina pasirinktų bangos ilgių šviesos impulsus atgal į generatoriaus optinę grandinę (11).

7. Generatorius pagal bet kurį iš punktų 4-6, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priemonė, sukonstruota užkrato impulsui įvesti, apima bent vieną impulsų generatoriaus šaką (9, 10), kuri optiškai sujungta su užkrato impulsų šaltiniu, geriau su impulsų lazeriniu šaltiniu.

8. Generatorius pagal bet kurį iš punktų 4-6, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priemonė (7, 8), skirta šviesos impulsams iš generatoriaus išvesti, apima impulsų generatoriaus šviesos impulsų išvedimo šakas (7, 8), kur bent viena šviesos impulsų išvedimo šaka (7, 8) yra optiškai sujungta su generatoriaus bent viena minėta užkrato impulso įvedimo šaka (9, 10) per optinę priemonę, kur minėta optinė priemonė gali būti lazerio kokybės moduliatorius ar optinis perjungiklis.

9. Generatorius pagal bet kurį iš punktų 4-8, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad papildomai numatytas išorinis stiprintuvas, geriau skaidulinis stiprintuvas, kuris optiškai prijungtas prie bet kurios iš generatoriaus išvedimo šakų (7) ar (8).

10. Generatorius pagal bet kurį iš punktų 4-8, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ultratrumpųjų šviesos impulsų generatorius yra surinktas iš skaidulinių elementų, būtent iš optinių skaidulų ir skaidulinių komponentų.

---

(51) Int.Cl. ***H04W 40/36*** (2006.01)
H04B 17/00 (2015.01)
H04Q 3/66 (2006.01)

(11) **2943011**

(13) T

(96) 14167527.2

(96) 2014-05-08

(97) 2015-11-11

(97) 2019-04-17

(72) Eikman, Viktor, SE
Thunberg, Andreas, SE
Ulmestrand, Aron, SE

(73) Icomera AB, 411 03 Göteborg, SE

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

(54) Belaidžio ryšio važiuojančioje transporto priemonėje sistema
Apibrėžties punktai: 13, brėžiniai: 4.

(57) 1. Belaidžio ryšio tarp judančios transporto priemonės (1) ir nuotolinio serverio per mažiausiai vieną išorinį mobilųjį tinklą (4a-c) būdas, minėtas mažiausiai vienas išorinis mobilusis tinklas užtikrina bent dvi tuo pat metu naudojamas duomenų perdavimo ryšio linijas, būdą sudaro:

mažiausiai vieno maršruto parinktuvo (2) judančioje transporto priemonėje (1), skirto belaidžio ryšio duomenims priimti iš ir perduoti į stacionarų ryšio serverį už minėtos judančiosios transporto priemonės (1) ribų minėtu mažiausiai vienu išorinio mobiliojo ryšio tinklu (4a-c) įrengimas;

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį taip pat sudaro:

minėtų duomenų linijos kokybės pagrindinio serverio lygmenyje įvertinimas, pakartotinai siunčiant nustatytinam automatiškam atsakomajam signalui sužadinti skirtas užklausas į minėtą stacionarų ryšio serverį per minėtas duomenų linijas, ir matuojant trukmę, kol bus gauti sužadinti automatiniai atsakomieji signalai; ir

duomenų srautų į minėtas duomenų linijas, bent dalinai atsižvelgiant į minėtą įvertintą kokybę, priskyrimas.

2. Būdas pagal 1 apibrėžties punktą, kuriame nustatytiną automatišką atsakomąjį signalą sužadinančios užklausos yra užklausos į sričių vardų sistemos (DNS) serverį.

3. Būdas pagal 1, apibrėžties punktą, kuriame nustatytiną automatišką atsakomąjį signalą sužadinanti užklausa

naudoja interneto kontrolės pranešimų protokolą (ICMP).

4. Būdas pagal 3 apibrėžties punktą, kuriame nustatytiną automatišką atsakomąjį signalą sužadinančios užklausos yra ECHO_REQEST duomenų paketai, naudojami atsakomiesiems signalams ECHO_RESPONSE sužadinti iš pasirenkamojo pagrindinio nuotolinio serverio.

5. Būdas pagal 4 apibrėžties punktą, kuriame ECHO_REQEST užklausos yra papildomos išplečiančiu duomenų kiekiu.

6. Būdas pagal 1-5 apibrėžties punktą, kuriame vertinimas atliekamas atsižvelgiant į vidutinę trukmę, per kurią yra gaunamas automatinis atsakomasis signalas į iš anksto nustatytą užklausų kiekį, išsiųstą į minėtą stacionarų ryšio serverį per minėtas duomenų linijas, minėtas iš anksto nustatytas užklausų kiekis apima 3-10 užklausų intervalą, geriausiai, 5 užklausas.

7. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kuriame užklausos į minėtą stacionarų ryšio serverį yra išsiunčiamos mažiausiai kas 5 sekundės, geriau, mažiausiai kas 3 sekundės, ir geriausiai bent kas 1 sekundę.

8. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kuriame užklausų siuntimo į minėtą stacionarų ryšio serverį dažnis yra reguliuojamas pagal mažiausiai vieną iš kitų ryšio linijų kokybės parametrų.

9. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kurį taip pat sudaro kiekvienos iš duomenų perdavimo linijų naudingosios funkcinės vertės nustatymas pagal įvertintą minėtų duomenų perdavimo linijų kokybę, kuriame duomenų srautų priskyrimas duomenų linijoms vykdomas proporcingai, ir pageidautina linijine proporcija, nustatytomis naudingosiomis funkcinėmis vertėmis.

10. Būdas pagal 9 apibrėžties punktą, kuriame naudingosios funkcinės vertės taip pat yra nustatomos pagal duomenų perdavimo linijų nominalią didžiausią pralaidą (NMT).

11. Būdas pagal 9 arba 10 apibrėžties punktą, kuriame atskiros naudingosios funkcinės vertės yra nustatomos kiekvienos duomenų perdavimo linijos duomenų srauto krypčiai.

12. Būdas pagal bet kurį iš ankstesnių apibrėžties punktų, kuriame duomenų srauto priskyrimas duomenų perdavimo linijoms pagal minėtą įvertintą kokybę vyksta atsitiktiniu arba pseudoatsitiktiniu būdu.

13. Belaidžio ryšio sistema judančioje transporto priemonėje (1), susidedanti iš:

mažiausiai vieno maršruto parinktuvo (2) judančioje transporto priemonėje (1), skirto belaidžio ryšio duomenims priimti iš ir perduoti į stacionarų ryšio serverį už minėtos judančiosios transporto priemonės (1) ribų minėtu mažiausiai vienu išorinio mobiliojo ryšio tinklu (4a-c), kurioje minėtas mažiausiai vienas išorinis mobilusis tinklas užtikrina bent dvi tuo pat metu naudojamas duomenų perdavimo ryšio linijas, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ją taip pat sudaro:

mažiausiai vieno valdiklis (23), skirtas minėtos duomenų linijos kokybei pagrindinio serverio lygmenyje įvertinti ir duomenų srautams priskirti minėtoms duomenų perdavimo linijoms bent dalinai pagal minėtą įvertintą kokybės lygį,

kurioje minėtas vertinimas yra atliekamas minėtame pagrindinio serverio lygmenyje ir pagal išmatuotą laiką, kiek trunka kol bus gautas automatinis atsakomasis signalas į užklausas, skirtas sužadinti nustatytiną automatinį atsakomąjį signalą, pakartotinai pasiųstą į minėtą stacionarų ryšio serverį per minėtas duomenų perdavimo linijas.

Patento perleidimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 42 straipsnį

(11) **2066349**
(51) Int.Cl. ***A61K 39/395*** (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
(13) T
(54) Humanizuoti anti-CD19 antikūnai ir jų panaudojimas navikų transplantacijos ir autoimuninių ligų gydymui
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Viela Bio, Inc., Gaithersburg, MD 20878, US
2019-07-05

---

(11) **2079472**
(51) Int.Cl. ***A61K 31/555*** (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07F 7/00 (2006.01)
C07F 7/22 (2006.01)
(13) T
(54) Labai gryno stansoporfino pramoninė gamyba
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Mallinckrodt Pharma IP Trading D.A.C., Cruiserath, Blanchardstown, Dublin 15, IE
2019-07-04

---

(11) **2079472**
(51) Int.Cl. ***A61K 31/555*** (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07F 7/00 (2006.01)
C07F 7/22 (2006.01)
(13) T
(54) Labai gryno stansoporfino pramoninė gamyba
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Mallinckrodt IP Unlimited Company , Cruiserath, Blanchardstown, Dublin 15, IE
2019-07-04

---

(11) **2079472**
(51) Int.Cl. ***A61K 31/555*** (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07F 7/00 (2006.01)
C07F 7/22 (2006.01)
(13) T
(54) Labai gryno stansoporfino pramoninė gamyba
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) Mallinckrodt Hospital Products IP Limited, Cruiserath, Blanchardstown, Dublin 15, IE
2019-07-04

---

(11) **2326650**
(51) Int.Cl. ***C07D 487/14*** (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
(13) T
(54) Poli(ADP-ribozės)polimerazės dihidropiridoftalazinono inhibitoriai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Medivation, Inc., San Francisco, California 94105, US
2019-07-08

---

(11) **2326650**
(51) Int.Cl. ***C07D 487/14*** (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
(13) T
(54) Poli(ADP-ribozės)polimerazės dihidropiridoftalazinono inhibitoriai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data
(73) Medivation Technologies, Inc., 94105, San Francisco, California , US
2019-07-08

---

(11) **2513053**
(51) Int.Cl. ***C07D 207/16*** (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 277/06 (2006.01)
(13) T
(54) Pirolidino karboksirūgščių dariniai kaip su G baltymu sąveikaujančio receptoriaus 43 (GPR43) agonistai, farmacinės kompozicijos ir būdai, skirti naudoti metabolinių susirgimų gydymui

Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) EPICS THERAPEUTICS, 6041 Gosselies (Charleroi), BE
2019-07-04

---

(11) **2772261**

(51) Int.Cl. ***A61K 33/44*** (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 39/02 (2006.01)
D01F 9/14 (2006.01)
D01F 9/22 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
B01J 20/20 (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)

(13) T

(54) Peroraliai skiriamas adsorbentas, turintis aktyvuotos anglies pluošto
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) TEIJIN LIMITED, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-0005, JP
2019-07-04

---

(11) **3144306**

(51) Int.Cl. ***C07D 403/04*** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

(13) T

(54) Pirazino darinys
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) TEIJIN LIMITED, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-0005, JP
2019-07-04

---

(11) **3184494**

(51) Int.Cl. ***C03C 3/083*** (2006.01)
C03C 3/085 (2006.01)
C03C 11/00 (2006.01)

(13) T

(54) Cheminė kompozicija, skirta tuščiavidurių sferinių stiklo dalelių su aukštu gniuždomuoju įtempiu gamybai
Perėmėjo pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, sutarties data

(73) Omya International AG, 4665 Oftringen, CH
2019-07-03

Europos patento pakeitimai, paskelbti pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) **1833992**
(51) Int.Cl. ***C07K 14/01*** (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
C12N 7/04 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
(13) T
(54) PCV2 imunogeninės kompozicijos ir šių kompozicijų gavimo būdai
(73) Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc., 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096, US
(46) 2015-07-27
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC., 2621 North Belt Highway, St. Joseph MO 64506-2002, US
2019-07-05

---

(11) **1853142**
(51) Int.Cl. ***A47J 31/40*** (2006.01)
A47J 31/06 (2006.01)
(13) T
(54) Įrenginys, skirtas gėrimui iš kapsulės paruošti, įpurškiant suspaustą skystį, ir tam pritaikytas kapsulės laikiklis
(73) Société des Produits Nestlé S.A., Entre-deux-Villes, 1800 Vevey, CH
(46) 2009-08-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Nestec S.A., Avenue Nestlé 55, 1800 Vevey, CH
2019-06-28

---

(11) **1967100**
(51) Int.Cl. ***A47J 31/06*** (2006.01)
A47J 31/40 (2006.01)
(13) T
(54) Sistema ir būdas, skirti gėrimui iš kapsulės paruošti
(73) Société des Produits Nestlé S.A., Entre-deux-Villes, 1800 Vevey, CH
(46) 2009-09-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Nestec S.A., Avenue Nestlé 55, 1800 Vevey, CH
2019-06-28

---

(11) **2079472**
(51) Int.Cl. ***A61K 31/555*** (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07F 7/00 (2006.01)
C07F 7/22 (2006.01)
(13) T
(54) Labai gryno stansoporfino pramoninė gamyba
(46) 2011-11-25
(74) Jurga PETNIŪNAITĖ, 51, AAA Law, A. Goštauto g. 40B, Verslo centras “Dvyniai”, LT-03163 Vilnius, LT
Buvusio patentinio patikėtinio/atstovo vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Liudmila GERASIMOVIČ, Ij “Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis”, Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

2019-07-04

---

(11) **2086576**
(51) Int.Cl. ***A61K 39/145*** (2006.01)
C07K 14/11 (2006.01)
(13) T
(54) H5 baltymai, juos koduojančios nukleorūgščių molekulės ir vektoriai, ir jų terapinis panaudojimas
(73) Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc., 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096, US
(46) 2012-11-26
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC., 2621 North Belt Highway, St. Joseph MO 64506-2002, US
2019-07-05

---

(11) **2101589**
(51) Int.Cl. ***A22C 7/00*** (2006.01)
A23L 13/40 (2016.01)
A23L 13/60 (2016.01)
A23L 13/00 (2016.01)
(13) T
(54) Mėsos emulsijos produktai ir jų gamybos būdai
(73) Société des Produits Nestlé S.A., Entre-deux-Villes, 1800 Vevey, CH
(46) 2017-06-26
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Nestec S.A., Avenue Nestlé 55, 1800 Vevey, CH
2019-06-28

---

(11) **2114447**
(51) Int.Cl. ***A61K 39/12*** (2006.01)
C07K 14/01 (2006.01)
(13) T
(54) Subklinikinės PCVD prevencija ir gydymas
(73) Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc., 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096, US
(46) 2013-11-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC., 2621 North Belt Highway, St. Joseph MO 64506-2002, US
2019-07-05

---

(11) **2160498**
(51) Int.Cl. ***E02F 9/28*** (2006.01)
(13) T
(54) Susidėvintis mazgas, skirtas žemės kasimo įrangai
(73) ESCO Group LLC, 2141 NW 25th Avenue, Portland, Oregon 97210, US
(46) 2015-06-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
ESCO CORPORATION, 2141 NW 25TH Avenue, Portland, OR 97210-2578, US
2019-07-01

---

(11) **2162133**
(51) Int.Cl. ***A61K 31/4709*** (2006.01)

A61K 39/35 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

(13) T

(54) Alerginių reakcijų, sąlygotų aplinkos alergenų, sumažinimo būdai

(73) Société des Produits Nestlé S.A., Entre-deux-Villes, 1800 Vevey, CH

(46) 2016-11-10

Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data

Nestec S.A., Avenue Nestlé 55, 1800 Vevey, CH

2019-06-28

---

(11) **2254549**

(51) Int.Cl. ***A61K 9/00*** (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)

(13) T

(54) Vandeninės farmacinės kompozicijos, turinčios borato-poliolio kompleksus

(46) 2014-02-25

Pakeista išradimo apibrėžtis, pakeitimo data

(57) 1. Daugiadozė akių kompozicija, apimanti:

pirmąjį poliolį, kur pirmasis poliolis yra parinktas iš manitolio, sorbitolio arba jų derinio, kur pirmasis poliolis yra bent 0,25, bet mažiau negu 0,5 masė/tūryje % skaičiuojant pagal visą kompoziciją;

antrąjį poliolį, kur antrasis poliolis yra parinktas iš propileno glikolio, glicerino arba jų derinio, kur antrasis poliolis yra bent 0,3 bet mažiau negu 1,2 masė/tūryje % skaičiuojant pagal visą kompoziciją;

boratą, kur boratas yra bent 0,25 masė/tūryje % skaičiuojant pagal visą kompoziciją, bet mažiau negu 0,35 masė/tūryje % skaičiuojant pagal visą kompoziciją;

antimikrobinį konservantą, kur konservantas yra daugiau negu 0,0007, bet mažiau negu 0,0015 masė/tūryje % skaičiuojant pagal visą kompoziciją ir kur konservantas yra polimerinis ketvirtinis amonio junginys;

travoprostą; ir

vandenį,

kur kompozicijos pH yra nuo 6,4 iki 7,2,

ir kur kompozicija yra kitokia nei kompozicija B iš WO2009/177316A2 lentelės E.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, kur kompozicija tenkina Ph.Eur.A, Ph.Eur.B arba abi.

3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, kur konservantas apima polikvaternį-1.

4. Kompozicija pagal bet kurį 1-3 punktą, kur kompozicija iš esmės neturi chloro turinčių agentų.

5. Kompozicija pagal bet kurį 1-4 punktą, kur kompozicija iš esmės neturi benzalkonio chlorido.

6. Kompozicija pagal bet kurį 1-5 punktą, dar apimanti paviršiaus aktyvią medžiagą.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, kur paviršiaus aktyvi medžiaga yra HCO-40.

8. Kompozicija pagal 6 punktą, kur HCO-40 yra bent 0,03, bet mažiau negu 0,5 masė/tūryje % skaičiuojant pagal visą kompoziciją.

9. Kompozicija pagal bet kurį 1-8 punktą, kur kompozicijos suteikiamas atsparumas ašarų pH normalizavimui po

įlašinimo į akį, yra mažiau negu 15 µl 0,1 M NaOH/ml kompozicijos, geriau mažiau negu 10 µl 0,1 M NaOH/ml kompozicijos.

10. Kompozicija pagal bet kurį 1-9 punktą, kur pirmasis poliolis yra manitolis.

11. Kompozicija pagal bet kurį 1-10 punktą, kur antrasis poliolis yra propilenglikolis.

12. Kompozicija pagal bet kurį 1-11 punktą, dar apimanti natrio chloridą.

13. Kompozicija pagal bet kurį 1-12 punktą, kur kompozicija yra numatyta kaip lašai tiesiogiai į akį.

2019-06-28

---

(11) **2326650**

(51) Int.Cl. ***C07D 487/14*** (2006.01)
C07D 487/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)

(13) T

(54) Poli(ADP-ribozės)polimerazės dihidropiridoftalazinono inhibitoriai

(73) Medivation Technologies LLC, 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, California 94105, US

(46) 2014-05-26
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Medivation Technologies, Inc., 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, California 94105, US
2019-07-08

---

(11) **2600723**

(51) Int.Cl. ***A23L 5/00*** (2016.01)
A23L 5/10 (2016.01)
A23L 27/00 (2016.01)
A23L 13/00 (2016.01)
A23L 13/40 (2016.01)
A23L 17/00 (2016.01)
A21B 3/15 (2006.01)

(13) T

(54) Maisto kepimo pagalbinė priemonė

(73) Société des Produits Nestlé S.A., Entre-deux-Villes, 1800 Vevey, CH

(46) 2017-10-25
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Nestec S.A., Avenue Nestlé 55, 1800 Vevey, CH
2019-06-28

---

(11) **2625201**

(51) Int.Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(13) T

(54) CD33 ryšantys agentai

(46) 2016-11-25

Pakeista išradimo apibrėžtis, pakeitimo data

(57) 1. CD33 rišantis agentas, parinktas iš:

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 29 CDR1, SEQ ID Nr. 15 CDR2, SEQ ID Nr. 1 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 71 CDR4, SEQ ID Nr. 57 CDR5 ir SEQ ID Nr. 43 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 30 CDR1, SEQ ID Nr. 16 CDR2, SEQ ID Nr. 2 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 72 CDR4, SEQ ID Nr. 58 CDR5 ir SEQ ID Nr. 44 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 31 CDR1, SEQ ID Nr. 17 CDR2, CDR3 SEQ ID Nr.3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 73 CDR4, SEQ ID Nr. 59 CDR5 ir SEQ ID Nr. 45 CDR6 ,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 32 CDR1, SEQ ID Nr. 18 CDR2, SEQ ID Nr. 4 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 74 CDR4, SEQ ID Nr. 60 CDR5 ir SEQ ID Nr. 46 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 33 CDR1, SEQ ID Nr. 19 CDR2, SEQ ID Nr. 5 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 75 CDR4, SEQ ID Nr. 61 CDR5 ir SEQ ID Nr. 47 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 34 CDR1, SEQ ID Nr. 20 CDR2, SEQ ID Nr. 6 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 76 CDR4, SEQ ID Nr. 62 CDR5 ir SEQ ID Nr. 48 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 35 CDR1, SEQ ID Nr. 21 CDR2, SEQ ID Nr. 7 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 77 CDR4, SEQ ID Nr. 63 CDR5 ir SEQ ID Nr. 49 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 36 CDR1, SEQ ID Nr. 22 CDR2, SEQ ID Nr. 8 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 78 CDR4, SEQ ID Nr. 64 CDR5 ir SEQ ID Nr. 50 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 37 CDR1, SEQ ID Nr. 23 CDR2, SEQ ID Nr. 9 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 79 CDR4, SEQ ID Nr. 65 CDR5 ir SEQ ID Nr. 51 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 38 CDR1, SEQ ID Nr. 24 CDR2, SEQ ID Nr. 10 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 80 CDR4, SEQ ID Nr. 66 CDR5 ir SEQ ID Nr. 52 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 39 CDR1, SEQ ID Nr. 25 CDR2, SEQ ID Nr. 11 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 81 CDR4, SEQ ID Nr. 67 CDR5 ir SEQ ID Nr. 53 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr.40 CDR1, SEQ ID Nr. 26 CDR2, SEQ ID Nr. 12 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 82 CDR4, SEQ ID Nr. 68 CDR5 ir SEQ ID Nr. 54 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 41 CDR1, SEQ ID Nr. 27 CDR2, SEQ ID Nr. 13 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 83 CDR4, SEQ ID Nr. 69 CDR5 ir SEQ ID Nr. 55 CDR6,

antikūno, savo sunkiojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 42 CDR1, SEQ ID Nr. 28 CDR2, SEQ ID Nr. 14 CDR3, ir savo lengvojoje grandinėje ir nuo N iki C galų apimančio SEQ ID Nr. 84 CDR4, SEQ ID Nr. 70 CDR5 ir SEQ ID Nr. 56 CDR6.

2. CD33 rišantis agentas, parinktas iš:

antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 85 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 99 lengvosios grandinės kintamą sritį,

antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 86 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 100 lengvosios grandinės kintamą sritį,

antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 87 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 101 lengvosios grandinės kintamą sritį,

antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 88 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 102 lengvosios grandinės kintamą sritį,

antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 89 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 103 lengvosios grandinės kintamą sritį,

antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 90 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 104 lengvosios grandinės kintamą

sritį,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 91 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 105 lengvosios grandinės kintamą sritį,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 92 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 106 lengvosios grandinės kintamą sritį,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 93 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 107 lengvosios grandinės kintamą sritį,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 94 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 108 lengvosios grandinės kintamą sritį,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 95 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 109 lengvosios grandinės kintamą sritį,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 96 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 110 lengvosios grandinės kintamą sritį,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 97 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 111 lengvosios grandinės kintamą sritį,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 98 sunkiosios grandinės kintamą sritį ir SEQ ID Nr. 112 lengvosios grandinės kintamą sritį.

3. CD33 rišantis agentas, parinktas iš:
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 113 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 127 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 114 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 128 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 115 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 129 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 116 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 130 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 117 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 131 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 118 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 132 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 119 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 133 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 120 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 134 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 121 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 135 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 122 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 136 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 123 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 137 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 124 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 138 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 125 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 139 lengvąją grandinę,
antikūno, apimančio SEQ ID Nr. 126 sunkiąją grandinę ir SEQ ID Nr. 140 lengvąją grandinę.

4. CD33 rišantis agentas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur CD33 rišantis agentas papildomai apima efektoriaus funkciją.

5. CD33 rišantis agentas pagal 4 punktą, kur efektoriaus funkcija yra sąlygojama F_c domeno.

6. CD33 rišantis agentas pagal 4 punktą, kur CD33 rišantis agentas apima vieną arba daugiau mutacijų F_c domene, kurios moduliuoja F_c domeno funkciją.

7. CD33 rišantis agentas pagal 6 punktą, kur Fc domeno funkcijos moduliacija yra mažiausiai 10%, geriau 50% ir dar geriau 100% ADCC padidėjimas.

8. CD33 rišantis agentas pagal bet kurį iš 6-7 punktų, kur mutacijos F_c domene yra vienoje arba daugiau padėčių, parinktų iš aminorūgščių 332 ir (arba) 239 ir (arba) 236 padėtyse pagal Kabat EU numeracijos indeksą.

9. CD33 rišantis agentas pagal bet kurį iš 6-8 punktų, kur mutacijos F_c domene yra pakeitimų 239 ir 332, geriau S239D/I332E, padėtyse derinys.

10. DNR molekulė, apimanti sritį, koduojančią CD33 rišančio agento pagal bet kurį iš ankstesnių punktų sunkiosios grandinės kintamą sritį.

11. DNR molekulė, apimanti sritį, koduojančią CD33 rišančio agento pagal bet kurį iš 1-9 punktų lengvosios grandinės kintamą sritį.

12. Ekspresijos vektorius, koduojantis DNR molekulę pagal 10 arba 11 punktą.

13. Ląstelė šeimininkė, parnešanti vieną arba daugiau vektorių pagal 12 punktą.

14. CD33 rišančio agento pagal bet kurį iš 1-9 punktų, gavimo būdas, apimantis ląstelės šeimininkės transfekavimą su vienu arba daugiau vektorių pagal 12 punktą, ląstelės šeimininkės auginimą ir antikūno molekulės išgavimą ir gryninimą.

15. Farmacinė kompozicija, kaip aktyvų ingredientą apimanti, vieną arba daugiau CD33 rišančių agentų pagal bet kurį iš 1-9 punktų ir mažiausiai vieną fiziologiniu požiūriu priimtinų nešiklių.

16. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, papildomai apimanti vieną arba daugiau papildomų terapinių agentų.

17. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 15-16 punktų, skirta ląstelių, kurios ekspresuojCD33 ant jų paviršiaus, sumažinimui.

18. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 15-16 punktų, skirta panaudoti mieloidinių ląstelių piktybinių navikų ir mielodisplazinio sindromo (MDS) gydymui.

19. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti pagal 18 punktą, kur minėtas mieloidinis piktybinis navikas yra parinktas iš ūmios mieloidinės leukemijos ir lėtinės mieloidinės leukemijos.

20. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 15-16 punktų, skirta panaudoti autoimuninių ir uždegiminių ligų, kurios susiję su mieloidinėmis ląstelėmis ir jų patologija, gydymui.

2019-06-27

---

(11) **2732104**
(51) Int.Cl. ***E02F 9/28*** (2006.01)
(13) T
(54) Besidėvinti konstrukcija
(73) ESCO Group LLC, 2141 NW 25th Avenue, Portland, Oregon 97210, US
(46) 2017-11-27
Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data
Esco Corporation, 2141 NW 25th Avenue, Portland, OR, US
2019-07-01

---

(11) **2733803**
(51) Int.Cl. ***H02G 3/04*** (2006.01)
H02G 3/06 (2006.01)
F16B 5/00 (2006.01)
F16L 3/26 (2006.01)
F16B 7/22 (2006.01)
(13) T
(54) Kabelio lovelio sekcija
(46) 2016-06-27
Pakeista išradimo apibrėžtis, pakeitimo data
(57) 1. Kabelio lovelio sekcija, pagaminta iš išilginių metalo laidų (7, 8) ir skersinių metalo laidų (9, 10) „U“ formos formuojant kanalą su pagrindo ir šono sienelėmis, apimant du standaus įtvirtinimo elementus (1, 1’); kiekvienas standaus įtvirtinimo elementas (1, 1’) yra instaliuotas tarp išilginių metalinių laidų (7, 8) ant šoninių sienelių iš vieno galo kiekvieno lovelio sekcijoje, ir privirintas prie minėtos lovelio sekcijos priešpaskutinio (9) ir paskutinio (10) skersinių metalo laidų; kiekvienas standaus pritvirtinimo elementas, susidedantis iš metalo laidų, sulenktas į dvi dalis, V formos (2, 2’) viename iš jo galų, laikantis sulenkimų (4, 4’), kurie priekine puse pasukti link lovelio išorės, b e s i s k i r i a n t i

sulenkimais (3, 3’), kurie priekine puse pasukti į lovelio vidinę pusę, ir tiesiosiomis sekcijomis (5, 5’), kurios yra lygiagrečios viena kitai, šios tiesiosios sekcijos (5, 5’) išsikiša iš lovelio sekcijos paskutinio skersinio metalo laido (10, 10’) tam, kad paliktų tarpą (11, 11’) tarp šio paskutinio skersinio metalo laido (10, 10’) šono ir sulenkimo (3, 3’); minėtas tarpas turi ilgį, susijusį su lovelio sekcijos skersinio metalo laido storiu.

2. Kabelio lovelio sekcija, pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad „V“ formos (2, 2’) viršūnė yra suplokštinta (6) ir „V“ forma turi pailgėjimą ir kampą, tinkamą, kad būtų galima patalpinti tarp dviejų išilginių metalo laidų ant lovelio sekcijos sienelių.

2019-07-10

---

(11) **2767537**

(51) Int.Cl.

C07D 487/14	(2006.01)
C07D 487/12	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/50	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 9/02	(2006.01)
A61K 31/5025	(2006.01)
C07D 471/06	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)

(13) T

(54) Poli(ADP-ribozės)polimerazės (PARP) dihidropiridoftalazinono inhibitoriai

(73) Medivation Technologies LLC, 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, California 94105, US

(46) 2017-08-10

Ankstesnis savininko pavadinimas/vardas, pavardė, adresas, valstybės kodas, pakeitimo data

Medivation Technologies, Inc., 525 Market Street, 36th Floor, San Francisco, CA 94105, US

2019-07-08

Europos patentų išplėtimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 75 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1141495	2018-12-23
1239722	2018-12-22
1240142	2018-12-22
1345594	2018-12-21
1345605	2018-12-21
1461049	2019-01-02

Europos patentai,
laikomi negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos patentų
įstatymo 71 straipsnio 5 dalį

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1633766	2019-03-06
3031810	2019-03-06

Europos patentai,
kurių galiojimas pasibaigęs
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 36 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Galiojimo baigties data
1094815	2019-06-30
1094839	2019-06-30

Europos patentų galiojimo Lietuvos Respublikoje panaikinimas pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 81 straipsnį

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
1564722	2018-12-28
1697379	2018-12-21
1697421	2018-12-22
1699462	2018-12-22
1725567	2018-12-21
1841458	2019-01-06
1841757	2018-12-22
1968900	2018-12-21
1968990	2018-12-22
1973412	2019-01-05
1973502	2018-12-21
1973514	2018-12-27
1973950	2019-01-04
2114921	2018-12-28
2118031	2019-01-04
2138512	2018-12-23
2202470	2018-12-21
2218737	2018-12-23
2222710	2018-12-23
2272876	2018-12-31
2294925	2018-12-22
2341061	2018-12-30
2343000	2019-01-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Panaikinimo data
2345760	2018-12-27
2354309	2018-12-29
2382198	2018-12-22
2385875	2019-01-04
2468256	2018-12-21
2521549	2018-12-30
2521715	2019-01-04
2531076	2019-01-02
2621477	2018-12-23
2658844	2018-12-22
2797888	2018-12-31
2797921	2018-12-31
2797930	2018-12-26
2797950	2018-12-22
2824238	2018-12-29
2910220	2018-12-21
2922530	2018-12-21
2927389	2018-12-23

Europos patentai,
laikomi ab initio negaliojančiais
pagal Lietuvos Respublikos
patentų įstatymo 79 straipsnio 5 dalį

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1560275	2019-03-13
1580511	2019-03-06
1598850	2019-03-06
1621641	2019-03-06
1672929	2019-03-13
1689443	2019-03-13
1697461	2019-03-13
1705070	2019-03-06
1708027	2019-03-13
1732157	2019-03-13
1733075	2019-03-13
1735068	2019-03-06
1735692	2019-03-06
1739562	2019-03-13
1741933	2019-03-06
1746133	2019-03-06
1746426	2019-03-06
1750054	2019-03-13
1751321	2019-03-06
1751593	2019-03-06
1753533	2019-03-06
1759455	2019-03-13
1759553	2019-03-06
1763723	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1766306	2019-03-06
1766972	2019-03-13
1769314	2019-03-13
1770584	2019-03-06
1771641	2019-03-06
1771983	2019-03-13
1776148	2019-03-06
1779220	2019-03-13
1780516	2019-03-13
1782002	2019-03-13
1782733	2019-03-13
1786423	2019-03-13
1794810	2019-03-13
1797743	2019-03-13
1803095	2019-03-06
1805471	2019-03-06
1809303	2019-03-06
1812621	2019-03-06
1815671	2019-03-13
1817262	2019-03-13
1817442	2019-03-06
1819410	2019-03-13
1835149	2019-03-13
1837373	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1842372	2019-03-06	1909993	2019-03-13
1842897	2019-03-06	1910238	2019-03-06
1844616	2019-03-13	1910421	2019-03-13
1845311	2019-03-06	1917478	2019-03-13
1845856	2019-03-13	1919777	2019-03-06
1845932	2019-03-06	1921676	2019-03-06
1846896	2019-03-13	1922852	2019-03-06
1853342	2019-03-06	1927129	2019-03-13
1858438	2019-03-06	1928068	2019-03-06
1861769	2019-03-13	1928671	2019-03-13
1863649	2019-03-13	1932276	2019-03-06
1866584	2019-03-13	1933881	2019-03-13
1871582	2019-03-06	1934573	2019-03-13
1874740	2019-03-06	1937875	2019-03-06
1881806	2019-03-06	1937964	2019-03-06
1883121	2019-03-06	1942704	2019-03-06
1886438	2019-03-13	1942833	2019-03-06
1888135	2019-03-13	1943792	2019-03-06
1889330	2019-03-06	1947255	2019-03-13
1890834	2019-03-06	1947257	2019-03-13
1891998	2019-03-13	1947605	2019-03-06
1896563	2019-03-13	1948728	2019-03-13
1897302	2019-03-13	1949584	2019-03-06
1898811	2019-03-06	1952347	2019-03-06
1900207	2019-03-06	1952553	2019-03-13
1909686	2019-03-13	1952912	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1952922	2019-03-06	2001829	2019-03-06
1953899	2019-03-06	2002531	2019-03-06
1954205	2019-03-06	2004172	2019-03-13
1957966	2019-03-06	2005712	2019-03-06
1958290	2019-03-13	2007264	2019-03-13
1959866	2019-03-06	2009892	2019-03-06
1961007	2019-03-06	2010257	2019-03-06
1964611	2019-03-13	2014745	2019-03-13
1969788	2019-03-13	2015004	2019-03-06
1970112	2019-03-06	2015057	2019-03-06
1970855	2019-03-13	2016337	2019-03-13
1971511	2019-03-06	2018224	2019-03-06
1973239	2019-03-06	2021434	2019-03-06
1976646	2019-03-13	2023089	2019-03-13
1976898	2019-03-13	2023971	2019-03-06
1976980	2019-03-06	2027692	2019-03-06
1977641	2019-03-06	2029215	2019-03-13
1979156	2019-03-13	2029456	2019-03-06
1981585	2019-03-06	2030481	2019-03-06
1985048	2019-03-13	2031049	2019-03-06
1986964	2019-03-13	2032723	2019-03-13
1992865	2019-03-13	2037955	2019-03-06
1995364	2019-03-13	2038971	2019-03-13
1997049	2019-03-13	2040009	2019-03-13
1999297	2019-03-06	2040184	2019-03-13
2000784	2019-03-13	2042471	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2043480	2019-03-06	2087822	2019-03-06
2043590	2019-03-06	2088436	2019-03-06
2043721	2019-03-13	2091308	2019-03-13
2043751	2019-03-13	2091998	2019-03-13
2044709	2019-03-06	2092288	2019-03-13
2046535	2019-03-13	2097429	2019-03-06
2046667	2019-03-06	2100118	2019-03-13
2046867	2019-03-13	2100156	2019-03-13
2049434	2019-03-13	2100375	2019-03-06
2051487	2019-03-13	2102508	2019-03-06
2054574	2019-03-13	2106217	2019-03-13
2058610	2019-03-06	2107673	2019-03-06
2060420	2019-03-13	2108158	2019-03-13
2063469	2019-03-06	2108638	2019-03-06
2063802	2019-03-13	2108746	2019-03-06
2065415	2019-03-06	2109358	2019-03-06
2065704	2019-03-06	2109803	2019-03-13
2069787	2019-03-06	2109861	2019-03-13
2069990	2019-03-13	2109902	2019-03-13
2078872	2019-03-13	2111477	2019-03-13
2079900	2019-03-13	2112952	2019-03-13
2082061	2019-03-06	2115688	2019-03-13
2083530	2019-03-06	2118748	2019-03-06
2084802	2019-03-06	2119418	2019-03-13
2084836	2019-03-13	2120103	2019-03-13
2084924	2019-03-13	2120794	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2121084	2019-03-06	2140915	2019-03-06
2121714	2019-03-06	2141307	2019-03-06
2124426	2019-03-13	2141674	2019-03-06
2124468	2019-03-13	2141792	2019-03-13
2126155	2019-03-13	2143029	2019-03-06
2126529	2019-03-06	2143292	2019-03-06
2126595	2019-03-13	2143305	2019-03-06
2126684	2019-03-06	2148064	2019-03-06
2126960	2019-03-13	2148901	2019-03-06
2127210	2019-03-06	2148981	2019-03-06
2127728	2019-03-13	2149538	2019-03-06
2128389	2019-03-13	2150891	2019-03-06
2128609	2019-03-13	2152921	2019-03-13
2129067	2019-03-13	2153147	2019-03-06
2129409	2019-03-06	2153326	2019-03-06
2129753	2019-03-13	2156150	2019-03-13
2129833	2019-03-06	2156616	2019-03-06
2129958	2019-03-13	2156724	2019-03-13
2130027	2019-03-06	2157206	2019-03-06
2132860	2019-03-06	2157684	2019-03-06
2132923	2019-03-13	2157966	2019-03-13
2133988	2019-03-13	2158038	2019-03-13
2134365	2019-03-13	2158073	2019-03-06
2134623	2019-03-06	2158674	2019-03-06
2135013	2019-03-13	2159428	2019-03-06
2138866	2019-03-06	2159909	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2161073	2019-03-06	2188791	2019-03-13
2162171	2019-03-06	2189013	2019-03-13
2162417	2019-03-06	2189579	2019-03-06
2163114	2019-03-06	2190676	2019-03-13
2167172	2019-03-06	2191893	2019-03-06
2167884	2019-03-06	2192798	2019-03-06
2170116	2019-03-06	2192948	2019-03-13
2170119	2019-03-13	2192964	2019-03-06
2172162	2019-03-06	2193589	2019-03-13
2173189	2019-03-06	2193632	2019-03-13
2175393	2019-03-06	2193839	2019-03-13
2175535	2019-03-13	2194553	2019-03-13
2179217	2019-03-13	2196549	2019-03-13
2181525	2019-03-06	2198340	2019-03-13
2183721	2019-03-13	2198927	2019-03-06
2184843	2019-03-06	2198929	2019-03-06
2184849	2019-03-13	2200261	2019-03-06
2184959	2019-03-06	2201172	2019-03-13
2185069	2019-03-06	2202697	2019-03-13
2187157	2019-03-13	2204621	2019-03-06
2187534	2019-03-06	2205352	2019-03-13
2187665	2019-03-13	2205441	2019-03-06
2188160	2019-03-13	2205522	2019-03-13
2188642	2019-03-06	2206296	2019-03-06
2188667	2019-03-06	2206953	2019-03-06
2188744	2019-03-13	2207014	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2207075	2019-03-13	2222790	2019-03-06
2209393	2019-03-06	2224670	2019-03-13
2209574	2019-03-06	2227843	2019-03-06
2209637	2019-03-06	2228934	2019-03-06
2209811	2019-03-06	2229610	2019-03-06
2210279	2019-03-06	2230824	2019-03-13
2210344	2019-03-13	2231231	2019-03-06
2210480	2019-03-13	2231581	2019-03-06
2210580	2019-03-06	2232412	2019-03-06
2210840	2019-03-13	2232747	2019-03-06
2212089	2019-03-13	2232899	2019-03-13
2212365	2019-03-06	2233625	2019-03-13
2212740	2019-03-06	2233693	2019-03-13
2213843	2019-03-13	2234423	2019-03-06
2214027	2019-03-06	2234881	2019-03-06
2216631	2019-03-13	2234914	2019-03-13
2217164	2019-03-13	2235080	2019-03-06
2217373	2019-03-06	2235379	2019-03-13
2217440	2019-03-06	2235533	2019-03-06
2219517	2019-03-06	2235802	2019-03-06
2219557	2019-03-13	2237814	2019-03-06
2220184	2019-03-06	2237908	2019-03-13
2220556	2019-03-06	2238272	2019-03-06
2220682	2019-03-06	2238814	2019-03-13
2220849	2019-03-13	2239442	2019-03-13
2221746	2019-03-06	2239466	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2240017	2019-03-13	2253908	2019-03-13
2240165	2019-03-06	2253935	2019-03-13
2240213	2019-03-13	2254119	2019-03-13
2240812	2019-03-06	2254558	2019-03-13
2241049	2019-03-06	2255250	2019-03-13
2241209	2019-03-13	2256135	2019-03-13
2241652	2019-03-13	2256476	2019-03-06
2242175	2019-03-13	2256792	2019-03-13
2243591	2019-03-13	2258098	2019-03-06
2244392	2019-03-06	2259590	2019-03-06
2244410	2019-03-06	2259728	2019-03-13
2244555	2019-03-06	2259757	2019-03-13
2245959	2019-03-13	2262212	2019-03-06
2246412	2019-03-06	2263329	2019-03-13
2246756	2019-03-06	2266211	2019-03-13
2246767	2019-03-06	2267372	2019-03-06
2246908	2019-03-06	2269110	2019-03-13
2246949	2019-03-13	2269343	2019-03-06
2247639	2019-03-13	2270967	2019-03-13
2249406	2019-03-06	2271946	2019-03-13
2249967	2019-03-13	2274346	2019-03-06
2250345	2019-03-13	2274913	2019-03-06
2250805	2019-03-13	2275678	2019-03-06
2252952	2019-03-13	2276474	2019-03-06
2252980	2019-03-06	2278552	2019-03-06
2253168	2019-03-13	2279008	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2279633	2019-03-06	2299279	2019-03-06
2281252	2019-03-06	2299693	2019-03-13
2282421	2019-03-13	2299811	2019-03-06
2282633	2019-03-13	2300487	2019-03-13
2285143	2019-03-13	2300769	2019-03-13
2286627	2019-03-06	2302901	2019-03-06
2287036	2019-03-13	2303928	2019-03-06
2287395	2019-03-06	2304067	2019-03-13
2287470	2019-03-06	2304455	2019-03-06
2288135	2019-03-13	2307041	2019-03-13
2288228	2019-03-13	2308224	2019-03-06
2288397	2019-03-13	2308230	2019-03-13
2288421	2019-03-13	2309919	2019-03-06
2289669	2019-03-13	2309991	2019-03-06
2290470	2019-03-06	2311076	2019-03-13
2291979	2019-03-13	2311529	2019-03-13
2292318	2019-03-06	2312281	2019-03-13
2293158	2019-03-13	2312353	2019-03-13
2293404	2019-03-06	2312820	2019-03-06
2294364	2019-03-06	2313122	2019-03-06
2296229	2019-03-13	2313190	2019-03-06
2296595	2019-03-06	2313279	2019-03-13
2297368	2019-03-06	2313443	2019-03-13
2298010	2019-03-06	2314032	2019-03-13
2298565	2019-03-06	2316532	2019-03-13
2298616	2019-03-06	2317561	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2319099	2019-03-13	2339145	2019-03-06
2319114	2019-03-13	2339636	2019-03-13
2320224	2019-03-13	2339864	2019-03-13
2321098	2019-03-13	2341259	2019-03-13
2323719	2019-03-13	2341763	2019-03-06
2323881	2019-03-13	2342245	2019-03-06
2324881	2019-03-06	2342575	2019-03-13
2326473	2019-03-06	2342668	2019-03-13
2327649	2019-03-13	2342872	2019-03-13
2328596	2019-03-06	2342951	2019-03-06
2329413	2019-03-13	2343670	2019-03-13
2329705	2019-03-06	2343742	2019-03-13
2330394	2019-03-06	2344223	2019-03-13
2330562	2019-03-13	2344569	2019-03-13
2330986	2019-03-13	2344860	2019-03-13
2331236	2019-03-13	2344932	2019-03-13
2333636	2019-03-06	2345032	2019-03-06
2333743	2019-03-13	2345141	2019-03-06
2334990	2019-03-06	2345894	2019-03-06
2335003	2019-03-13	2346018	2019-03-13
2335391	2019-03-06	2346405	2019-03-13
2335569	2019-03-13	2348434	2019-03-13
2335722	2019-03-13	2348608	2019-03-06
2335797	2019-03-06	2348650	2019-03-06
2337207	2019-03-06	2349117	2019-03-06
2337391	2019-03-13	2350380	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2350778	2019-03-13	2369901	2019-03-06
2350849	2019-03-13	2370130	2019-03-06
2351113	2019-03-13	2370479	2019-03-13
2351245	2019-03-06	2371266	2019-03-13
2351257	2019-03-06	2372373	2019-03-06
2351451	2019-03-13	2373745	2019-03-13
2352083	2019-03-13	2375501	2019-03-06
2352264	2019-03-06	2375747	2019-03-13
2352441	2019-03-06	2376074	2019-03-13
2352772	2019-03-13	2376110	2019-03-13
2353029	2019-03-06	2376931	2019-03-13
2355183	2019-03-06	2377963	2019-03-13
2356392	2019-03-06	2378655	2019-03-06
2358530	2019-03-06	2378675	2019-03-06
2359007	2019-03-13	2380087	2019-03-13
2359156	2019-03-06	2380176	2019-03-13
2360011	2019-03-13	2380569	2019-03-13
2360487	2019-03-13	2381165	2019-03-13
2362881	2019-03-13	2381897	2019-03-06
2364193	2019-03-13	2382001	2019-03-06
2364225	2019-03-06	2382177	2019-03-13
2364878	2019-03-13	2383984	2019-03-06
2367264	2019-03-06	2384408	2019-03-13
2368329	2019-03-13	2385027	2019-03-13
2368754	2019-03-06	2385092	2019-03-13
2368767	2019-03-13	2385095	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2385407	2019-03-13	2392471	2019-03-13
2385441	2019-03-06	2392681	2019-03-13
2385479	2019-03-06	2392774	2019-03-06
2385618	2019-03-13	2392830	2019-03-06
2385625	2019-03-13	2392870	2019-03-13
2385789	2019-03-13	2392993	2019-03-13
2386137	2019-03-13	2393031	2019-03-06
2386238	2019-03-06	2393086	2019-03-13
2386759	2019-03-13	2393585	2019-03-06
2386894	2019-03-13	2394104	2019-03-13
2387411	2019-03-06	2395409	2019-03-13
2387735	2019-03-13	2396058	2019-03-13
2387797	2019-03-06	2396653	2019-03-13
2387862	2019-03-13	2397202	2019-03-06
2387956	2019-03-13	2397861	2019-03-06
2388122	2019-03-13	2398289	2019-03-13
2388220	2019-03-06	2398500	2019-03-13
2388456	2019-03-06	2399260	2019-03-13
2389779	2019-03-13	2399328	2019-03-06
2389978	2019-03-13	2400118	2019-03-06
2390133	2019-03-06	2402798	2019-03-06
2390510	2019-03-06	2402831	2019-03-06
2390696	2019-03-13	2402892	2019-03-06
2390760	2019-03-06	2405168	2019-03-06
2391135	2019-03-13	2405187	2019-03-13
2391535	2019-03-06	2405259	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2405501	2019-03-13	2414888	2019-03-13
2406702	2019-03-06	2415120	2019-03-06
2407108	2019-03-13	2415246	2019-03-06
2407118	2019-03-06	2415247	2019-03-06
2407198	2019-03-13	2416488	2019-03-06
2407871	2019-03-13	2417406	2019-03-06
2408045	2019-03-13	2417551	2019-03-06
2408230	2019-03-06	2417738	2019-03-06
2410010	2019-03-13	2418235	2019-03-13
2410355	2019-03-13	2418674	2019-03-13
2410385	2019-03-06	2418947	2019-03-13
2410411	2019-03-06	2419851	2019-03-13
2411072	2019-03-06	2420738	2019-03-06
2411085	2019-03-13	2421562	2019-03-13
2411714	2019-03-06	2422282	2019-03-13
2411980	2019-03-06	2422495	2019-03-13
2412018	2019-03-13	2422511	2019-03-13
2412934	2019-03-13	2422561	2019-03-13
2412973	2019-03-06	2422901	2019-03-06
2413101	2019-03-13	2423172	2019-03-13
2413389	2019-03-06	2423173	2019-03-13
2413573	2019-03-13	2423760	2019-03-06
2413912	2019-03-13	2424190	2019-03-06
2414188	2019-03-06	2424205	2019-03-13
2414241	2019-03-06	2425302	2019-03-13
2414499	2019-03-13	2425356	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2425686	2019-03-13	2434829	2019-03-13
2426465	2019-03-06	2435126	2019-03-13
2426612	2019-03-13	2435589	2019-03-13
2426909	2019-03-06	2435956	2019-03-06
2426943	2019-03-06	2436226	2019-03-06
2426963	2019-03-06	2436454	2019-03-13
2427157	2019-03-13	2436512	2019-03-06
2427822	2019-03-13	2436746	2019-03-06
2428039	2019-03-13	2437206	2019-03-06
2428112	2019-03-13	2437373	2019-03-06
2428381	2019-03-13	2437455	2019-03-13
2428529	2019-03-06	2437680	2019-03-13
2428541	2019-03-06	2437995	2019-03-13
2429173	2019-03-06	2438262	2019-03-13
2429278	2019-03-13	2438497	2019-03-06
2429885	2019-03-13	2438512	2019-03-06
2430044	2019-03-06	2439863	2019-03-13
2430327	2019-03-06	2440136	2019-03-06
2430653	2019-03-13	2440651	2019-03-13
2431443	2019-03-06	2440762	2019-03-06
2431860	2019-03-06	2441204	2019-03-06
2431905	2019-03-06	2441888	2019-03-06
2432531	2019-03-06	2442180	2019-03-06
2433348	2019-03-06	2442511	2019-03-06
2433428	2019-03-06	2442557	2019-03-13
2434536	2019-03-13	2442913	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2443716	2019-03-13	2460602	2019-03-13
2443749	2019-03-13	2460779	2019-03-06
2444292	2019-03-06	2461221	2019-03-06
2444460	2019-03-06	2461421	2019-03-13
2446087	2019-03-13	2461503	2019-03-13
2446311	2019-03-13	2461695	2019-03-13
2447382	2019-03-06	2461747	2019-03-06
2447782	2019-03-13	2461864	2019-03-13
2448017	2019-03-13	2462225	2019-03-06
2448699	2019-03-06	2462947	2019-03-13
2448784	2019-03-13	2463449	2019-03-06
2449226	2019-03-06	2463471	2019-03-06
2449243	2019-03-06	2463513	2019-03-13
2449365	2019-03-06	2463849	2019-03-06
2451279	2019-03-13	2464043	2019-03-13
2452145	2019-03-06	2464073	2019-03-06
2452149	2019-03-06	2464697	2019-03-13
2452948	2019-03-06	2464847	2019-03-13
2453386	2019-03-06	2464926	2019-03-13
2453976	2019-03-13	2465413	2019-03-13
2454481	2019-03-06	2465458	2019-03-06
2455447	2019-03-06	2466201	2019-03-06
2455897	2019-03-13	2466243	2019-03-06
2456586	2019-03-13	2466512	2019-03-06
2457367	2019-03-13	2466516	2019-03-06
2460039	2019-03-13	2466769	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2466812	2019-03-13	2475911	2019-03-06
2466813	2019-03-06	2476616	2019-03-06
2467651	2019-03-13	2476993	2019-03-06
2467673	2019-03-13	2477100	2019-03-13
2467847	2019-03-06	2477158	2019-03-13
2467969	2019-03-13	2477206	2019-03-06
2468035	2019-03-06	2477211	2019-03-06
2469367	2019-03-06	2479012	2019-03-06
2469634	2019-03-13	2479025	2019-03-06
2470260	2019-03-13	2479408	2019-03-13
2470483	2019-03-13	2479486	2019-03-13
2472508	2019-03-06	2479633	2019-03-13
2472661	2019-03-13	2479816	2019-03-06
2472747	2019-03-06	2480437	2019-03-06
2472815	2019-03-06	2481974	2019-03-06
2472844	2019-03-06	2482093	2019-03-13
2472951	2019-03-13	2482156	2019-03-13
2473008	2019-03-13	2482173	2019-03-13
2473780	2019-03-06	2482179	2019-03-13
2474071	2019-03-06	2482223	2019-03-13
2474149	2019-03-06	2482388	2019-03-13
2474300	2019-03-13	2482550	2019-03-06
2474758	2019-03-13	2482622	2019-03-06
2474780	2019-03-13	2483467	2019-03-13
2474903	2019-03-13	2483805	2019-03-06
2475138	2019-03-13	2483896	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2484049	2019-03-13	2497314	2019-03-13
2484200	2019-03-13	2498439	2019-03-06
2484424	2019-03-13	2498753	2019-03-06
2484793	2019-03-13	2499443	2019-03-06
2485173	2019-03-06	2499988	2019-03-06
2485914	2019-03-06	2500970	2019-03-13
2486683	2019-03-13	2501517	2019-03-06
2486691	2019-03-06	2502061	2019-03-13
2488372	2019-03-06	2502069	2019-03-13
2489166	2019-03-13	2502136	2019-03-13
2490619	2019-03-13	2502178	2019-03-06
2491579	2019-03-13	2502394	2019-03-06
2491669	2019-03-06	2503052	2019-03-06
2492540	2019-03-06	2503105	2019-03-06
2492633	2019-03-06	2503820	2019-03-06
2493367	2019-03-13	2504536	2019-03-13
2493433	2019-03-13	2505068	2019-03-13
2493657	2019-03-13	2505076	2019-03-13
2494719	2019-03-13	2506146	2019-03-13
2495311	2019-03-13	2506762	2019-03-06
2495424	2019-03-13	2507239	2019-03-13
2495900	2019-03-06	2507651	2019-03-13
2496299	2019-03-06	2507676	2019-03-13
2496498	2019-03-13	2507930	2019-03-13
2496811	2019-03-06	2508036	2019-03-06
2497307	2019-03-06	2508040	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2508068	2019-03-13	2517750	2019-03-06
2508278	2019-03-13	2518111	2019-03-13
2509634	2019-03-06	2518581	2019-03-06
2510234	2019-03-06	2518838	2019-03-13
2510637	2019-03-06	2519401	2019-03-06
2511157	2019-03-13	2520641	2019-03-13
2511724	2019-03-13	2520815	2019-03-06
2512092	2019-03-13	2521171	2019-03-06
2512210	2019-03-06	2521746	2019-03-13
2512254	2019-03-06	2522056	2019-03-13
2513015	2019-03-13	2522213	2019-03-13
2513660	2019-03-13	2522855	2019-03-13
2514169	2019-03-13	2522921	2019-03-06
2514271	2019-03-13	2523071	2019-03-13
2514809	2019-03-13	2523386	2019-03-13
2515355	2019-03-13	2523675	2019-03-06
2515360	2019-03-06	2523889	2019-03-13
2515371	2019-03-13	2524010	2019-03-13
2515473	2019-03-06	2524467	2019-03-06
2515875	2019-03-13	2524517	2019-03-13
2516321	2019-03-06	2524519	2019-03-06
2516898	2019-03-06	2524520	2019-03-06
2517109	2019-03-13	2524556	2019-03-13
2517167	2019-03-06	2525095	2019-03-06
2517172	2019-03-06	2525332	2019-03-06
2517461	2019-03-06	2525579	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2525605	2019-03-06	2531000	2019-03-06
2525732	2019-03-06	2531221	2019-03-13
2525782	2019-03-13	2531732	2019-03-06
2525870	2019-03-13	2531793	2019-03-13
2526245	2019-03-13	2532067	2019-03-13
2526267	2019-03-13	2532094	2019-03-06
2526301	2019-03-06	2532138	2019-03-06
2526359	2019-03-13	2532720	2019-03-06
2526735	2019-03-06	2533109	2019-03-13
2527151	2019-03-13	2533122	2019-03-13
2527484	2019-03-13	2533145	2019-03-13
2527543	2019-03-13	2533449	2019-03-06
2527765	2019-03-06	2533649	2019-03-13
2527855	2019-03-06	2533815	2019-03-06
2528034	2019-03-06	2534391	2019-03-13
2528480	2019-03-13	2534458	2019-03-13
2528727	2019-03-06	2534929	2019-03-13
2528908	2019-03-13	2535810	2019-03-13
2529030	2019-03-13	2537620	2019-03-06
2529039	2019-03-06	2537818	2019-03-13
2529169	2019-03-13	2538023	2019-03-13
2529235	2019-03-06	2538650	2019-03-13
2530209	2019-03-13	2539117	2019-03-06
2530335	2019-03-06	2539780	2019-03-13
2530827	2019-03-13	2540219	2019-03-06
2530951	2019-03-13	2540940	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2540977	2019-03-06	2550105	2019-03-06
2541384	2019-03-13	2550119	2019-03-13
2541462	2019-03-06	2550134	2019-03-13
2541522	2019-03-06	2551246	2019-03-13
2541811	2019-03-13	2552157	2019-03-13
2541948	2019-03-13	2552356	2019-03-13
2544354	2019-03-06	2552927	2019-03-13
2544514	2019-03-06	2553083	2019-03-06
2544914	2019-03-13	2553783	2019-03-13
2545328	2019-03-13	2554217	2019-03-06
2546377	2019-03-06	2554401	2019-03-06
2546438	2019-03-13	2554907	2019-03-13
2546471	2019-03-06	2555650	2019-03-06
2546807	2019-03-13	2555652	2019-03-13
2547132	2019-03-13	2556042	2019-03-13
2547353	2019-03-06	2556198	2019-03-13
2547810	2019-03-06	2556552	2019-03-13
2548352	2019-03-06	2556997	2019-03-13
2548435	2019-03-06	2557466	2019-03-13
2548501	2019-03-13	2557539	2019-03-13
2548710	2019-03-06	2557660	2019-03-06
2549148	2019-03-13	2557664	2019-03-13
2549376	2019-03-13	2558084	2019-03-06
2549572	2019-03-13	2558324	2019-03-06
2549577	2019-03-13	2558389	2019-03-06
2550060	2019-03-13	2559247	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2559538	2019-03-06	2570776	2019-03-13
2559911	2019-03-13	2570856	2019-03-06
2560088	2019-03-06	2570961	2019-03-13
2560742	2019-03-06	2571329	2019-03-06
2561156	2019-03-13	2571373	2019-03-06
2561664	2019-03-06	2571455	2019-03-13
2562346	2019-03-13	2571526	2019-03-13
2562492	2019-03-13	2572449	2019-03-13
2563075	2019-03-06	2573389	2019-03-06
2564066	2019-03-06	2573536	2019-03-13
2564162	2019-03-06	2573559	2019-03-13
2564418	2019-03-13	2573960	2019-03-06
2564441	2019-03-06	2573975	2019-03-13
2564605	2019-03-06	2574133	2019-03-13
2564623	2019-03-06	2575911	2019-03-06
2565721	2019-03-06	2576074	2019-03-06
2565746	2019-03-06	2576178	2019-03-06
2566205	2019-03-13	2576506	2019-03-06
2566250	2019-03-13	2577296	2019-03-13
2566501	2019-03-13	2577517	2019-03-06
2567839	2019-03-13	2577732	2019-03-13
2568160	2019-03-13	2577831	2019-03-06
2568344	2019-03-13	2577903	2019-03-13
2568657	2019-03-06	2578179	2019-03-13
2569824	2019-03-13	2578665	2019-03-13
2570700	2019-03-13	2578829	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2578939	2019-03-06	2588233	2019-03-13
2578953	2019-03-06	2588923	2019-03-06
2579958	2019-03-06	2589042	2019-03-13
2580023	2019-03-06	2589597	2019-03-06
2580069	2019-03-06	2590598	2019-03-13
2580390	2019-03-13	2590785	2019-03-06
2581285	2019-03-13	2591072	2019-03-13
2581431	2019-03-06	2591116	2019-03-13
2581501	2019-03-13	2591415	2019-03-13
2581616	2019-03-13	2591492	2019-03-06
2581917	2019-03-13	2591867	2019-03-06
2581919	2019-03-06	2592198	2019-03-06
2582430	2019-03-13	2592769	2019-03-06
2582439	2019-03-06	2593232	2019-03-06
2582506	2019-03-06	2593285	2019-03-13
2583266	2019-03-13	2593936	2019-03-06
2583869	2019-03-13	2594553	2019-03-13
2584202	2019-03-06	2594708	2019-03-13
2584693	2019-03-13	2594731	2019-03-13
2584825	2019-03-06	2595002	2019-03-06
2584828	2019-03-13	2595004	2019-03-06
2584949	2019-03-06	2595019	2019-03-13
2586128	2019-03-06	2595126	2019-03-06
2587076	2019-03-06	2595337	2019-03-13
2587206	2019-03-06	2595794	2019-03-06
2587212	2019-03-13	2595796	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2596308	2019-03-13	2602850	2019-03-06
2596329	2019-03-06	2602851	2019-03-06
2596447	2019-03-13	2602859	2019-03-13
2597324	2019-03-13	2603039	2019-03-06
2597332	2019-03-06	2603149	2019-03-13
2597382	2019-03-06	2603508	2019-03-13
2597800	2019-03-13	2603642	2019-03-13
2598044	2019-03-13	2603739	2019-03-13
2598258	2019-03-06	2604015	2019-03-13
2598497	2019-03-06	2604016	2019-03-13
2598535	2019-03-06	2604023	2019-03-06
2598716	2019-03-13	2604029	2019-03-06
2598987	2019-03-06	2605076	2019-03-13
2599317	2019-03-06	2605129	2019-03-13
2599673	2019-03-13	2605434	2019-03-13
2600042	2019-03-13	2605606	2019-03-06
2600262	2019-03-06	2606075	2019-03-06
2600273	2019-03-13	2606130	2019-03-13
2600739	2019-03-13	2606311	2019-03-13
2600979	2019-03-13	2606333	2019-03-13
2601157	2019-03-06	2606686	2019-03-13
2601261	2019-03-06	2607729	2019-03-13
2601378	2019-03-13	2607914	2019-03-06
2601561	2019-03-13	2608014	2019-03-13
2602124	2019-03-13	2608090	2019-03-13
2602565	2019-03-13	2610376	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2610420	2019-03-13	2615232	2019-03-13
2610634	2019-03-13	2615233	2019-03-13
2610661	2019-03-13	2615392	2019-03-06
2610764	2019-03-13	2615573	2019-03-13
2611058	2019-03-06	2615703	2019-03-06
2611089	2019-03-13	2615726	2019-03-06
2611184	2019-03-13	2615731	2019-03-13
2611621	2019-03-06	2616227	2019-03-13
2611924	2019-03-06	2616921	2019-03-13
2612090	2019-03-13	2617195	2019-03-13
2612603	2019-03-13	2617451	2019-03-13
2613033	2019-03-06	2617941	2019-03-13
2613038	2019-03-13	2617955	2019-03-06
2613057	2019-03-13	2617964	2019-03-13
2613340	2019-03-13	2617988	2019-03-13
2613420	2019-03-06	2618092	2019-03-06
2613439	2019-03-13	2618124	2019-03-13
2613497	2019-03-06	2618523	2019-03-06
2613901	2019-03-06	2618534	2019-03-13
2613988	2019-03-13	2618611	2019-03-13
2614038	2019-03-13	2618874	2019-03-06
2614121	2019-03-06	2619114	2019-03-06
2614409	2019-03-13	2619604	2019-03-06
2614585	2019-03-13	2619662	2019-03-06
2614625	2019-03-06	2619873	2019-03-06
2614978	2019-03-13	2619894	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2620120	2019-03-06	2624782	2019-03-13
2620649	2019-03-13	2624948	2019-03-13
2620929	2019-03-13	2625162	2019-03-13
2620945	2019-03-13	2625295	2019-03-13
2621115	2019-03-06	2625677	2019-03-06
2621243	2019-03-13	2625815	2019-03-06
2621414	2019-03-13	2625940	2019-03-06
2621534	2019-03-13	2626687	2019-03-06
2621666	2019-03-13	2626930	2019-03-06
2622091	2019-03-13	2627897	2019-03-13
2622366	2019-03-06	2628253	2019-03-13
2622423	2019-03-06	2628400	2019-03-13
2622439	2019-03-06	2628742	2019-03-13
2622767	2019-03-06	2628959	2019-03-06
2622777	2019-03-06	2629308	2019-03-06
2622832	2019-03-13	2629568	2019-03-06
2623049	2019-03-13	2629752	2019-03-13
2623107	2019-03-06	2629939	2019-03-13
2623621	2019-03-13	2630098	2019-03-13
2623720	2019-03-13	2630197	2019-03-06
2623742	2019-03-06	2630868	2019-03-13
2623745	2019-03-13	2631589	2019-03-13
2624070	2019-03-06	2631975	2019-03-06
2624122	2019-03-13	2632678	2019-03-13
2624616	2019-03-13	2633044	2019-03-13
2624693	2019-03-06	2633721	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2634314	2019-03-06	2640354	2019-03-13
2635180	2019-03-06	2640872	2019-03-13
2635337	2019-03-06	2640914	2019-03-06
2635444	2019-03-13	2641094	2019-03-06
2635632	2019-03-06	2641189	2019-03-13
2635844	2019-03-06	2641426	2019-03-13
2635947	2019-03-06	2641451	2019-03-06
2636166	2019-03-06	2642071	2019-03-06
2636172	2019-03-13	2642847	2019-03-06
2636635	2019-03-13	2642943	2019-03-13
2636852	2019-03-06	2643387	2019-03-06
2637252	2019-03-06	2643396	2019-03-13
2637317	2019-03-13	2643857	2019-03-06
2638057	2019-03-06	2644168	2019-03-06
2638234	2019-03-06	2644666	2019-03-06
2638242	2019-03-13	2644739	2019-03-06
2638304	2019-03-13	2644907	2019-03-13
2638344	2019-03-06	2644924	2019-03-13
2638393	2019-03-06	2645028	2019-03-13
2638696	2019-03-13	2645296	2019-03-13
2638848	2019-03-06	2645565	2019-03-06
2639205	2019-03-06	2645705	2019-03-13
2639248	2019-03-06	2645731	2019-03-06
2639362	2019-03-06	2645934	2019-03-13
2639560	2019-03-06	2646162	2019-03-13
2639948	2019-03-06	2646179	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2646857	2019-03-13	2654225	2019-03-13
2646983	2019-03-06	2654300	2019-03-06
2647240	2019-03-13	2654356	2019-03-13
2647508	2019-03-13	2654765	2019-03-13
2647919	2019-03-13	2654809	2019-03-13
2648129	2019-03-13	2654902	2019-03-06
2648333	2019-03-13	2655095	2019-03-13
2648466	2019-03-06	2655122	2019-03-06
2648702	2019-03-06	2655711	2019-03-13
2648980	2019-03-13	2656274	2019-03-06
2649221	2019-03-13	2656504	2019-03-06
2649533	2019-03-06	2656657	2019-03-13
2649543	2019-03-06	2657594	2019-03-13
2649936	2019-03-13	2657612	2019-03-06
2650422	2019-03-06	2657655	2019-03-13
2650506	2019-03-13	2658296	2019-03-06
2650690	2019-03-13	2658999	2019-03-13
2650715	2019-03-13	2659103	2019-03-13
2650851	2019-03-13	2659224	2019-03-13
2651028	2019-03-13	2659484	2019-03-13
2651045	2019-03-06	2659547	2019-03-06
2651102	2019-03-06	2659578	2019-03-06
2651614	2019-03-06	2659861	2019-03-13
2652868	2019-03-06	2660370	2019-03-06
2653642	2019-03-13	2660529	2019-03-13
2653977	2019-03-06	2660649	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2660881	2019-03-06	2665638	2019-03-13
2660942	2019-03-13	2665741	2019-03-06
2660954	2019-03-06	2665888	2019-03-13
2661192	2019-03-13	2665922	2019-03-13
2661331	2019-03-13	2665958	2019-03-13
2661571	2019-03-13	2666082	2019-03-13
2661594	2019-03-06	2666107	2019-03-06
2661627	2019-03-13	2666150	2019-03-06
2661711	2019-03-13	2666344	2019-03-13
2661916	2019-03-06	2666827	2019-03-06
2662039	2019-03-06	2667215	2019-03-13
2662282	2019-03-06	2667391	2019-03-13
2662386	2019-03-06	2667571	2019-03-06
2662389	2019-03-13	2667686	2019-03-13
2662571	2019-03-13	2667895	2019-03-13
2662637	2019-03-06	2667943	2019-03-13
2662696	2019-03-13	2667987	2019-03-06
2663166	2019-03-06	2668048	2019-03-13
2663330	2019-03-06	2668053	2019-03-13
2663662	2019-03-06	2668090	2019-03-13
2663842	2019-03-13	2668132	2019-03-06
2663901	2019-03-06	2668249	2019-03-13
2664250	2019-03-13	2668356	2019-03-06
2664347	2019-03-13	2668470	2019-03-13
2664981	2019-03-06	2668559	2019-03-06
2665310	2019-03-13	2668589	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2668605	2019-03-06	2678566	2019-03-06
2668658	2019-03-06	2678922	2019-03-13
2668697	2019-03-13	2679138	2019-03-06
2668790	2019-03-13	2679456	2019-03-06
2669083	2019-03-13	2679735	2019-03-13
2669124	2019-03-06	2679765	2019-03-06
2669180	2019-03-13	2679824	2019-03-06
2669575	2019-03-06	2680014	2019-03-06
2669995	2019-03-13	2680146	2019-03-06
2670030	2019-03-13	2680351	2019-03-13
2670439	2019-03-13	2681496	2019-03-06
2670659	2019-03-06	2681538	2019-03-06
2671161	2019-03-13	2682028	2019-03-13
2671256	2019-03-13	2682147	2019-03-13
2671292	2019-03-13	2682149	2019-03-06
2671986	2019-03-06	2683015	2019-03-06
2672271	2019-03-13	2683154	2019-03-06
2672914	2019-03-13	2683459	2019-03-13
2673393	2019-03-06	2683584	2019-03-06
2674683	2019-03-13	2684768	2019-03-13
2674897	2019-03-06	2685184	2019-03-06
2676132	2019-03-13	2685519	2019-03-13
2676169	2019-03-13	2685921	2019-03-13
2676390	2019-03-13	2686026	2019-03-13
2676762	2019-03-13	2686063	2019-03-06
2677287	2019-03-13	2686198	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2686644	2019-03-13	2693094	2019-03-06
2686762	2019-03-06	2693194	2019-03-13
2687181	2019-03-06	2693339	2019-03-13
2687239	2019-03-06	2693359	2019-03-13
2687789	2019-03-13	2693444	2019-03-13
2687847	2019-03-06	2693831	2019-03-06
2688615	2019-03-06	2693945	2019-03-13
2688643	2019-03-13	2693977	2019-03-06
2689789	2019-03-13	2694091	2019-03-13
2689942	2019-03-13	2694272	2019-03-06
2690526	2019-03-06	2694760	2019-03-06
2690644	2019-03-06	2694777	2019-03-13
2690785	2019-03-13	2695147	2019-03-06
2691138	2019-03-06	2695338	2019-03-13
2691905	2019-03-13	2695432	2019-03-13
2691943	2019-03-13	2695581	2019-03-13
2692102	2019-03-13	2695610	2019-03-06
2692254	2019-03-06	2695699	2019-03-13
2692405	2019-03-13	2696146	2019-03-13
2692513	2019-03-06	2696794	2019-03-13
2692595	2019-03-13	2697016	2019-03-13
2692689	2019-03-06	2697565	2019-03-06
2692800	2019-03-13	2697969	2019-03-13
2692802	2019-03-13	2698112	2019-03-06
2692831	2019-03-13	2698414	2019-03-13
2692862	2019-03-06	2698922	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2698930	2019-03-06	2703386	2019-03-06
2699539	2019-03-06	2703415	2019-03-06
2699586	2019-03-06	2703650	2019-03-06
2699598	2019-03-06	2703888	2019-03-13
2699719	2019-03-06	2703898	2019-03-13
2699816	2019-03-13	2703935	2019-03-06
2699853	2019-03-13	2704191	2019-03-13
2699964	2019-03-06	2704417	2019-03-06
2699993	2019-03-06	2705005	2019-03-06
2700066	2019-03-06	2705119	2019-03-06
2700290	2019-03-13	2705186	2019-03-13
2700319	2019-03-06	2705718	2019-03-06
2700503	2019-03-06	2706197	2019-03-13
2700692	2019-03-13	2706287	2019-03-06
2700901	2019-03-06	2706303	2019-03-06
2700976	2019-03-13	2706386	2019-03-13
2701395	2019-03-13	2706828	2019-03-06
2701761	2019-03-06	2706953	2019-03-06
2702364	2019-03-06	2707093	2019-03-06
2702401	2019-03-13	2707191	2019-03-06
2702442	2019-03-13	2707214	2019-03-13
2702838	2019-03-13	2707267	2019-03-06
2702997	2019-03-13	2707566	2019-03-06
2703144	2019-03-13	2707573	2019-03-13
2703145	2019-03-13	2707696	2019-03-06
2703157	2019-03-13	2708299	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2709016	2019-03-13	2714644	2019-03-13
2709158	2019-03-06	2714674	2019-03-13
2709254	2019-03-13	2714836	2019-03-06
2709306	2019-03-06	2715328	2019-03-13
2709365	2019-03-06	2715380	2019-03-06
2709644	2019-03-13	2715443	2019-03-06
2709697	2019-03-06	2716083	2019-03-06
2709812	2019-03-06	2716314	2019-03-06
2709842	2019-03-06	2717255	2019-03-06
2710268	2019-03-06	2717451	2019-03-06
2710375	2019-03-13	2717548	2019-03-13
2710535	2019-03-13	2717753	2019-03-06
2710735	2019-03-06	2718003	2019-03-06
2710986	2019-03-06	2718512	2019-03-13
2711024	2019-03-06	2718536	2019-03-13
2711405	2019-03-06	2719114	2019-03-13
2711548	2019-03-06	2719667	2019-03-13
2711743	2019-03-06	2719856	2019-03-13
2712410	2019-03-13	2719860	2019-03-13
2712415	2019-03-06	2719941	2019-03-13
2712600	2019-03-06	2720251	2019-03-06
2712739	2019-03-06	2720312	2019-03-06
2713639	2019-03-13	2720908	2019-03-13
2713818	2019-03-06	2721022	2019-03-06
2714412	2019-03-13	2721378	2019-03-06
2714466	2019-03-13	2721602	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2721603	2019-03-06
2721608	2019-03-13
2721787	2019-03-13
2721860	2019-03-13
2722311	2019-03-06
2722701	2019-03-13
2722898	2019-03-13
2722911	2019-03-13
2723019	2019-03-13
2723039	2019-03-13
2723053	2019-03-13
2723226	2019-03-06
2723322	2019-03-13
2723467	2019-03-06
2723970	2019-03-13
2724518	2019-03-13
2724545	2019-03-06
2724912	2019-03-06
2725282	2019-03-06
2725461	2019-03-06
2725490	2019-03-13
2725898	2019-03-06
2726028	2019-03-06
2726495	2019-03-06
2726612	2019-03-06
2727041	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2727080	2019-03-13
2727119	2019-03-06
2727259	2019-03-06
2727653	2019-03-06
2727685	2019-03-13
2727688	2019-03-13
2727711	2019-03-13
2727798	2019-03-13
2727965	2019-03-06
2728072	2019-03-13
2728393	2019-03-13
2728726	2019-03-06
2728841	2019-03-13
2729054	2019-03-06
2729057	2019-03-13
2729058	2019-03-13
2729607	2019-03-06
2729631	2019-03-06
2729890	2019-03-06
2730069	2019-03-13
2730134	2019-03-13
2730195	2019-03-13
2730196	2019-03-13
2730276	2019-03-13
2730297	2019-03-06
2730323	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2730399	2019-03-13	2736181	2019-03-13
2730642	2019-03-06	2736242	2019-03-06
2730878	2019-03-06	2736486	2019-03-06
2730894	2019-03-13	2736540	2019-03-13
2730911	2019-03-06	2736953	2019-03-06
2731127	2019-03-06	2736965	2019-03-06
2732251	2019-03-13	2737060	2019-03-06
2732338	2019-03-06	2737238	2019-03-13
2732365	2019-03-06	2737405	2019-03-06
2732431	2019-03-13	2737618	2019-03-06
2732558	2019-03-06	2737631	2019-03-06
2732617	2019-03-06	2737672	2019-03-06
2732623	2019-03-06	2738100	2019-03-13
2732791	2019-03-06	2738462	2019-03-13
2732808	2019-03-13	2739059	2019-03-13
2732981	2019-03-06	2739415	2019-03-13
2732984	2019-03-06	2739456	2019-03-06
2734011	2019-03-13	2739766	2019-03-06
2734050	2019-03-06	2740218	2019-03-13
2734095	2019-03-06	2740845	2019-03-13
2734100	2019-03-06	2741099	2019-03-06
2734814	2019-03-13	2741139	2019-03-06
2734896	2019-03-06	2741385	2019-03-06
2735286	2019-03-06	2741528	2019-03-06
2735666	2019-03-06	2741531	2019-03-13
2735823	2019-03-06	2741590	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2741675	2019-03-13
2741874	2019-03-06
2741906	2019-03-13
2742144	2019-03-06
2742584	2019-03-06
2742596	2019-03-13
2742851	2019-03-06
2743106	2019-03-06
2743110	2019-03-13
2743675	2019-03-13
2743768	2019-03-06
2743823	2019-03-13
2743917	2019-03-13
2744144	2019-03-06
2744233	2019-03-06
2744440	2019-03-06
2744517	2019-03-13
2744602	2019-03-13
2744757	2019-03-06
2744989	2019-03-06
2745007	2019-03-13
2745374	2019-03-13
2745398	2019-03-06
2745553	2019-03-06
2745582	2019-03-06
2745915	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2746062	2019-03-06
2746221	2019-03-06
2746471	2019-03-06
2746844	2019-03-06
2746939	2019-03-13
2746965	2019-03-06
2747073	2019-03-06
2747123	2019-03-06
2747506	2019-03-06
2747529	2019-03-13
2747635	2019-03-13
2748056	2019-03-06
2748463	2019-03-13
2748826	2019-03-06
2748867	2019-03-13
2749203	2019-03-13
2749650	2019-03-06
2749957	2019-03-06
2750053	2019-03-06
2750204	2019-03-06
2750354	2019-03-13
2750403	2019-03-06
2750726	2019-03-13
2750838	2019-03-13
2750939	2019-03-06
2751347	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2751534	2019-03-06	2758138	2019-03-13
2751630	2019-03-13	2758149	2019-03-06
2752081	2019-03-06	2758424	2019-03-06
2752122	2019-03-13	2758622	2019-03-06
2752168	2019-03-06	2758667	2019-03-13
2752309	2019-03-06	2758900	2019-03-06
2752814	2019-03-06	2758990	2019-03-06
2753005	2019-03-06	2759346	2019-03-13
2753011	2019-03-06	2759487	2019-03-13
2753249	2019-03-13	2759511	2019-03-13
2753750	2019-03-06	2759582	2019-03-06
2754851	2019-03-06	2759790	2019-03-06
2754960	2019-03-06	2760163	2019-03-13
2755091	2019-03-06	2760164	2019-03-06
2755124	2019-03-13	2760177	2019-03-13
2755211	2019-03-06	2760518	2019-03-13
2755255	2019-03-13	2760644	2019-03-13
2755325	2019-03-13	2761074	2019-03-06
2755598	2019-03-06	2761494	2019-03-13
2755913	2019-03-06	2761570	2019-03-06
2756383	2019-03-06	2761692	2019-03-06
2756453	2019-03-06	2762317	2019-03-13
2757475	2019-03-06	2762334	2019-03-13
2757482	2019-03-13	2762509	2019-03-06
2757752	2019-03-13	2762534	2019-03-06
2757861	2019-03-06	2762552	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2762559	2019-03-13	2765681	2019-03-13
2762582	2019-03-06	2766094	2019-03-06
2762599	2019-03-06	2766214	2019-03-13
2762677	2019-03-13	2766605	2019-03-06
2762745	2019-03-13	2766785	2019-03-13
2762772	2019-03-13	2767017	2019-03-06
2762791	2019-03-06	2767657	2019-03-13
2762845	2019-03-13	2768260	2019-03-13
2763044	2019-03-06	2768269	2019-03-13
2763172	2019-03-06	2768389	2019-03-13
2763357	2019-03-13	2768578	2019-03-13
2763402	2019-03-06	2769106	2019-03-06
2763448	2019-03-06	2769896	2019-03-06
2763475	2019-03-06	2771522	2019-03-06
2763724	2019-03-06	2771711	2019-03-06
2763779	2019-03-06	2771987	2019-03-06
2764016	2019-03-13	2772566	2019-03-06
2764130	2019-03-06	2773018	2019-03-06
2764248	2019-03-06	2773589	2019-03-13
2764462	2019-03-13	2773594	2019-03-13
2764718	2019-03-13	2773648	2019-03-13
2764750	2019-03-13	2773734	2019-03-06
2765338	2019-03-06	2773761	2019-03-06
2765379	2019-03-13	2773805	2019-03-06
2765522	2019-03-13	2773872	2019-03-06
2765564	2019-03-13	2774318	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2774326	2019-03-13	2782213	2019-03-13
2774343	2019-03-06	2782433	2019-03-06
2775194	2019-03-06	2782774	2019-03-06
2775269	2019-03-06	2782974	2019-03-06
2776115	2019-03-13	2783225	2019-03-06
2776476	2019-03-13	2783283	2019-03-06
2776535	2019-03-13	2783284	2019-03-13
2776603	2019-03-06	2783319	2019-03-13
2777016	2019-03-13	2783406	2019-03-06
2777275	2019-03-13	2783532	2019-03-06
2777668	2019-03-06	2783847	2019-03-13
2777950	2019-03-13	2784126	2019-03-13
2778878	2019-03-13	2784236	2019-03-06
2779496	2019-03-13	2784272	2019-03-06
2779557	2019-03-13	2784354	2019-03-06
2779561	2019-03-13	2784531	2019-03-06
2779679	2019-03-06	2784597	2019-03-06
2779691	2019-03-06	2784670	2019-03-06
2779930	2019-03-13	2784712	2019-03-13
2780350	2019-03-06	2784970	2019-03-06
2780767	2019-03-06	2784981	2019-03-13
2780869	2019-03-13	2785023	2019-03-13
2781251	2019-03-06	2785052	2019-03-13
2781290	2019-03-13	2785843	2019-03-06
2781348	2019-03-13	2786209	2019-03-06
2781714	2019-03-06	2786210	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2786220	2019-03-13	2791500	2019-03-06
2786279	2019-03-06	2791508	2019-03-06
2786468	2019-03-13	2792028	2019-03-13
2786550	2019-03-06	2792129	2019-03-13
2786689	2019-03-13	2793263	2019-03-06
2786745	2019-03-13	2793282	2019-03-06
2787204	2019-03-13	2793654	2019-03-13
2787457	2019-03-06	2793678	2019-03-06
2787527	2019-03-13	2793895	2019-03-06
2787765	2019-03-06	2793927	2019-03-06
2788079	2019-03-13	2793946	2019-03-06
2788601	2019-03-13	2794228	2019-03-13
2788704	2019-03-06	2794344	2019-03-06
2788897	2019-03-06	2794432	2019-03-06
2788991	2019-03-06	2794470	2019-03-06
2789223	2019-03-06	2794653	2019-03-13
2789246	2019-03-13	2794661	2019-03-06
2789393	2019-03-06	2794797	2019-03-06
2789843	2019-03-13	2794903	2019-03-06
2790002	2019-03-06	2794951	2019-03-06
2790044	2019-03-06	2795067	2019-03-13
2790432	2019-03-06	2795106	2019-03-06
2790970	2019-03-06	2795225	2019-03-13
2790977	2019-03-06	2795470	2019-03-06
2791107	2019-03-13	2795579	2019-03-13
2791333	2019-03-06	2795627	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2795810	2019-03-06	2799227	2019-03-06
2795934	2019-03-13	2799848	2019-03-06
2796123	2019-03-13	2799910	2019-03-13
2796370	2019-03-13	2799949	2019-03-13
2796709	2019-03-13	2800028	2019-03-13
2796830	2019-03-13	2800076	2019-03-13
2797193	2019-03-13	2800231	2019-03-13
2797317	2019-03-13	2800261	2019-03-06
2797336	2019-03-13	2800456	2019-03-06
2797560	2019-03-13	2800551	2019-03-13
2797582	2019-03-13	2800592	2019-03-06
2797587	2019-03-06	2800608	2019-03-13
2797621	2019-03-06	2800635	2019-03-13
2797657	2019-03-13	2800649	2019-03-06
2797757	2019-03-13	2800767	2019-03-06
2797793	2019-03-06	2800949	2019-03-13
2798030	2019-03-13	2801014	2019-03-06
2798104	2019-03-06	2801139	2019-03-06
2798313	2019-03-13	2801200	2019-03-13
2798359	2019-03-13	2801453	2019-03-13
2798457	2019-03-06	2801553	2019-03-13
2798493	2019-03-06	2801598	2019-03-06
2798559	2019-03-13	2801823	2019-03-13
2799167	2019-03-13	2801967	2019-03-06
2799168	2019-03-13	2802047	2019-03-13
2799196	2019-03-06	2802272	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2802341	2019-03-06	2806523	2019-03-13
2802397	2019-03-13	2806573	2019-03-06
2802499	2019-03-13	2806593	2019-03-06
2802638	2019-03-13	2806719	2019-03-13
2802837	2019-03-13	2806803	2019-03-13
2803041	2019-03-13	2806879	2019-03-06
2803152	2019-03-13	2806989	2019-03-13
2803170	2019-03-06	2807077	2019-03-13
2803875	2019-03-13	2807170	2019-03-13
2804423	2019-03-13	2807373	2019-03-13
2804596	2019-03-06	2807485	2019-03-13
2804652	2019-03-06	2807598	2019-03-06
2804761	2019-03-06	2807693	2019-03-06
2804804	2019-03-06	2807908	2019-03-13
2804889	2019-03-13	2807996	2019-03-06
2805183	2019-03-06	2808053	2019-03-13
2805432	2019-03-13	2808108	2019-03-13
2805485	2019-03-13	2808244	2019-03-13
2805511	2019-03-06	2808388	2019-03-13
2805530	2019-03-06	2808433	2019-03-06
2805532	2019-03-06	2808512	2019-03-13
2806003	2019-03-06	2808552	2019-03-06
2806085	2019-03-06	2808573	2019-03-13
2806141	2019-03-13	2808678	2019-03-13
2806438	2019-03-13	2808730	2019-03-13
2806486	2019-03-06	2808755	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2808767	2019-03-06	2814237	2019-03-06
2809098	2019-03-06	2814974	2019-03-13
2809121	2019-03-13	2816018	2019-03-06
2809489	2019-03-06	2816135	2019-03-13
2809742	2019-03-13	2817163	2019-03-06
2810072	2019-03-06	2817791	2019-03-13
2810154	2019-03-06	2818498	2019-03-06
2810377	2019-03-13	2818639	2019-03-13
2810412	2019-03-13	2818905	2019-03-13
2810750	2019-03-13	2818956	2019-03-06
2810766	2019-03-06	2819192	2019-03-13
2810782	2019-03-13	2819276	2019-03-13
2811090	2019-03-13	2819407	2019-03-13
2811295	2019-03-13	2819477	2019-03-06
2811342	2019-03-06	2820339	2019-03-13
2811540	2019-03-13	2821310	2019-03-06
2811685	2019-03-06	2821653	2019-03-13
2812276	2019-03-06	2821728	2019-03-13
2812343	2019-03-13	2822005	2019-03-06
2812438	2019-03-13	2822173	2019-03-06
2812840	2019-03-13	2822204	2019-03-13
2812891	2019-03-13	2822248	2019-03-13
2813129	2019-03-13	2822290	2019-03-06
2813647	2019-03-13	2822922	2019-03-06
2813650	2019-03-13	2823233	2019-03-06
2813789	2019-03-06	2823237	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2824018	2019-03-06	2828209	2019-03-06
2824398	2019-03-06	2828494	2019-03-06
2824420	2019-03-06	2828598	2019-03-13
2824471	2019-03-06	2828634	2019-03-06
2824542	2019-03-06	2828719	2019-03-13
2825160	2019-03-06	2829099	2019-03-13
2825633	2019-03-06	2829367	2019-03-06
2826151	2019-03-06	2829420	2019-03-13
2826184	2019-03-06	2829446	2019-03-13
2826526	2019-03-13	2829689	2019-03-13
2826687	2019-03-06	2830474	2019-03-13
2826828	2019-03-06	2830686	2019-03-13
2826898	2019-03-13	2830698	2019-03-13
2827005	2019-03-13	2830960	2019-03-13
2827037	2019-03-13	2831195	2019-03-06
2827156	2019-03-13	2831408	2019-03-13
2827157	2019-03-06	2831703	2019-03-13
2827283	2019-03-06	2832395	2019-03-13
2827462	2019-03-13	2832835	2019-03-13
2827635	2019-03-06	2832837	2019-03-06
2827666	2019-03-13	2833225	2019-03-13
2827687	2019-03-13	2833798	2019-03-06
2827907	2019-03-06	2833822	2019-03-13
2828020	2019-03-06	2833978	2019-03-06
2828087	2019-03-13	2834327	2019-03-13
2828155	2019-03-06	2834450	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2834483	2019-03-13	2838755	2019-03-06
2835159	2019-03-13	2838893	2019-03-13
2835192	2019-03-06	2838979	2019-03-13
2835244	2019-03-06	2838987	2019-03-06
2835249	2019-03-06	2839283	2019-03-06
2835436	2019-03-13	2839290	2019-03-06
2835597	2019-03-06	2839379	2019-03-13
2835710	2019-03-06	2839957	2019-03-13
2835896	2019-03-06	2840006	2019-03-13
2836016	2019-03-06	2840613	2019-03-13
2836090	2019-03-06	2840623	2019-03-13
2836240	2019-03-13	2840691	2019-03-13
2836458	2019-03-13	2840718	2019-03-06
2837088	2019-03-06	2840983	2019-03-13
2837188	2019-03-13	2841265	2019-03-06
2837546	2019-03-13	2841380	2019-03-06
2837618	2019-03-06	2841566	2019-03-13
2837705	2019-03-13	2841753	2019-03-13
2837708	2019-03-06	2841760	2019-03-13
2837763	2019-03-13	2842337	2019-03-13
2837987	2019-03-13	2842508	2019-03-13
2838032	2019-03-06	2842685	2019-03-13
2838035	2019-03-13	2842759	2019-03-13
2838436	2019-03-13	2842974	2019-03-13
2838535	2019-03-06	2843050	2019-03-13
2838609	2019-03-06	2843218	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2843235	2019-03-13	2847500	2019-03-06
2843239	2019-03-13	2847532	2019-03-13
2843589	2019-03-13	2847676	2019-03-13
2843651	2019-03-06	2847865	2019-03-13
2843706	2019-03-06	2847921	2019-03-13
2844049	2019-03-06	2848039	2019-03-06
2844214	2019-03-13	2848334	2019-03-13
2844296	2019-03-13	2849002	2019-03-13
2844652	2019-03-13	2849011	2019-03-06
2844768	2019-03-13	2849173	2019-03-13
2844893	2019-03-06	2849562	2019-03-06
2844958	2019-03-06	2849674	2019-03-06
2845191	2019-03-13	2849766	2019-03-06
2845318	2019-03-13	2849817	2019-03-13
2845619	2019-03-06	2849925	2019-03-06
2845692	2019-03-13	2850038	2019-03-13
2845826	2019-03-13	2850163	2019-03-06
2845843	2019-03-06	2850290	2019-03-13
2846467	2019-03-06	2850728	2019-03-13
2846808	2019-03-13	2850745	2019-03-13
2846925	2019-03-06	2850857	2019-03-06
2847025	2019-03-06	2850959	2019-03-13
2847266	2019-03-13	2851130	2019-03-06
2847403	2019-03-13	2851439	2019-03-06
2847430	2019-03-06	2851455	2019-03-13
2847487	2019-03-13	2851668	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2851719	2019-03-13	2855069	2019-03-06
2851811	2019-03-13	2855369	2019-03-06
2852044	2019-03-06	2855395	2019-03-06
2852221	2019-03-06	2855535	2019-03-06
2852360	2019-03-06	2855749	2019-03-13
2852369	2019-03-13	2855769	2019-03-06
2852405	2019-03-13	2855836	2019-03-06
2852445	2019-03-13	2855838	2019-03-13
2852463	2019-03-13	2855962	2019-03-13
2852474	2019-03-06	2856511	2019-03-06
2852658	2019-03-06	2856514	2019-03-06
2852811	2019-03-06	2856631	2019-03-06
2852819	2019-03-06	2856883	2019-03-06
2853401	2019-03-06	2857165	2019-03-13
2853453	2019-03-13	2858243	2019-03-13
2853789	2019-03-06	2858389	2019-03-06
2853826	2019-03-13	2858676	2019-03-13
2853970	2019-03-13	2858750	2019-03-13
2853983	2019-03-06	2858779	2019-03-13
2854458	2019-03-06	2859131	2019-03-06
2854616	2019-03-13	2859171	2019-03-13
2854646	2019-03-06	2859266	2019-03-13
2854746	2019-03-13	2859677	2019-03-06
2854823	2019-03-06	2859777	2019-03-06
2854880	2019-03-13	2860437	2019-03-13
2855055	2019-03-13	2860613	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2860671	2019-03-06	2865679	2019-03-06
2860759	2019-03-06	2865697	2019-03-13
2860948	2019-03-13	2865722	2019-03-13
2861018	2019-03-06	2866013	2019-03-13
2861422	2019-03-06	2866078	2019-03-06
2861996	2019-03-06	2866213	2019-03-06
2862242	2019-03-06	2866538	2019-03-13
2862501	2019-03-13	2866917	2019-03-13
2862682	2019-03-13	2867534	2019-03-13
2862703	2019-03-06	2867617	2019-03-06
2862810	2019-03-06	2867626	2019-03-13
2862946	2019-03-06	2867727	2019-03-13
2863022	2019-03-06	2867743	2019-03-06
2863285	2019-03-13	2868007	2019-03-06
2863385	2019-03-06	2868162	2019-03-06
2863420	2019-03-13	2868309	2019-03-06
2863621	2019-03-06	2868387	2019-03-06
2863700	2019-03-13	2868440	2019-03-13
2863702	2019-03-06	2868447	2019-03-13
2863972	2019-03-06	2868464	2019-03-13
2864395	2019-03-13	2868500	2019-03-13
2864452	2019-03-13	2868546	2019-03-13
2864633	2019-03-13	2868947	2019-03-13
2865008	2019-03-06	2868952	2019-03-06
2865172	2019-03-06	2869631	2019-03-06
2865419	2019-03-06	2870223	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2870280	2019-03-06	2874141	2019-03-13
2870356	2019-03-06	2874341	2019-03-06
2870450	2019-03-06	2874353	2019-03-13
2871008	2019-03-13	2874373	2019-03-06
2871129	2019-03-13	2874380	2019-03-13
2871161	2019-03-13	2874464	2019-03-13
2871260	2019-03-06	2874467	2019-03-13
2871327	2019-03-13	2874538	2019-03-13
2871415	2019-03-13	2874556	2019-03-13
2871838	2019-03-06	2874596	2019-03-06
2871888	2019-03-06	2874606	2019-03-06
2871915	2019-03-13	2874687	2019-03-06
2871936	2019-03-06	2874711	2019-03-13
2872044	2019-03-13	2875307	2019-03-13
2872525	2019-03-06	2875750	2019-03-06
2872653	2019-03-13	2875868	2019-03-06
2872739	2019-03-06	2876047	2019-03-06
2872741	2019-03-13	2876295	2019-03-06
2872891	2019-03-13	2876440	2019-03-06
2872905	2019-03-06	2876484	2019-03-06
2872979	2019-03-06	2876685	2019-03-13
2873173	2019-03-06	2876933	2019-03-06
2873417	2019-03-06	2876981	2019-03-06
2873589	2019-03-06	2877025	2019-03-06
2873757	2019-03-06	2877256	2019-03-13
2873981	2019-03-13	2877649	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2877677	2019-03-06	2881984	2019-03-13
2877825	2019-03-06	2882142	2019-03-13
2877857	2019-03-13	2882256	2019-03-13
2878173	2019-03-06	2882341	2019-03-06
2878240	2019-03-13	2882433	2019-03-13
2878502	2019-03-06	2882642	2019-03-06
2879108	2019-03-06	2882702	2019-03-06
2879211	2019-03-06	2882923	2019-03-06
2879297	2019-03-13	2883305	2019-03-13
2879771	2019-03-13	2883654	2019-03-13
2879981	2019-03-13	2883740	2019-03-13
2880157	2019-03-06	2883747	2019-03-06
2880191	2019-03-13	2883976	2019-03-13
2880194	2019-03-06	2884588	2019-03-06
2880291	2019-03-13	2884605	2019-03-06
2880351	2019-03-06	2884961	2019-03-06
2880491	2019-03-13	2885429	2019-03-13
2880505	2019-03-13	2885519	2019-03-13
2881031	2019-03-06	2885575	2019-03-13
2881486	2019-03-13	2885661	2019-03-13
2881673	2019-03-13	2885722	2019-03-06
2881685	2019-03-13	2885872	2019-03-06
2881720	2019-03-06	2886282	2019-03-06
2881737	2019-03-06	2886941	2019-03-13
2881753	2019-03-06	2887141	2019-03-13
2881911	2019-03-13	2887572	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2887583	2019-03-13	2891180	2019-03-13
2887636	2019-03-13	2891295	2019-03-13
2887727	2019-03-13	2891333	2019-03-13
2887748	2019-03-06	2891957	2019-03-06
2887845	2019-03-06	2892086	2019-03-06
2887847	2019-03-13	2892131	2019-03-06
2887957	2019-03-06	2892480	2019-03-06
2888090	2019-03-06	2892562	2019-03-06
2888317	2019-03-06	2893025	2019-03-13
2888862	2019-03-13	2893050	2019-03-13
2888939	2019-03-06	2893274	2019-03-06
2889110	2019-03-06	2893689	2019-03-13
2889176	2019-03-13	2893835	2019-03-06
2889456	2019-03-06	2893938	2019-03-06
2889548	2019-03-13	2893997	2019-03-13
2889846	2019-03-06	2894040	2019-03-06
2890246	2019-03-13	2894041	2019-03-06
2890385	2019-03-13	2894160	2019-03-13
2890436	2019-03-13	2894202	2019-03-13
2890480	2019-03-13	2894312	2019-03-06
2890517	2019-03-13	2894469	2019-03-06
2890538	2019-03-06	2894489	2019-03-13
2890543	2019-03-06	2894534	2019-03-06
2890607	2019-03-13	2894609	2019-03-13
2890873	2019-03-13	2894629	2019-03-06
2891146	2019-03-06	2894731	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2894922	2019-03-06	2898839	2019-03-13
2895014	2019-03-13	2898853	2019-03-06
2895216	2019-03-06	2898979	2019-03-06
2895635	2019-03-06	2899177	2019-03-06
2895699	2019-03-06	2899290	2019-03-06
2895756	2019-03-13	2899384	2019-03-13
2895986	2019-03-06	2899497	2019-03-13
2896259	2019-03-13	2899640	2019-03-13
2896393	2019-03-13	2900024	2019-03-06
2896578	2019-03-06	2900047	2019-03-13
2896786	2019-03-13	2900116	2019-03-13
2896868	2019-03-13	2900221	2019-03-06
2897112	2019-03-06	2900270	2019-03-06
2897151	2019-03-13	2900533	2019-03-06
2897168	2019-03-06	2901040	2019-03-06
2897179	2019-03-06	2901137	2019-03-06
2897251	2019-03-13	2901171	2019-03-13
2897436	2019-03-06	2901227	2019-03-06
2897463	2019-03-13	2901433	2019-03-06
2897506	2019-03-13	2901434	2019-03-13
2897559	2019-03-06	2901605	2019-03-06
2897712	2019-03-13	2901740	2019-03-06
2898652	2019-03-06	2901755	2019-03-06
2898655	2019-03-13	2902014	2019-03-06
2898727	2019-03-13	2902177	2019-03-13
2898818	2019-03-06	2902229	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2902388	2019-03-13	2906437	2019-03-13
2902402	2019-03-13	2906495	2019-03-06
2902526	2019-03-06	2906990	2019-03-06
2902686	2019-03-13	2907241	2019-03-13
2902895	2019-03-13	2907501	2019-03-13
2903153	2019-03-06	2907611	2019-03-13
2903197	2019-03-06	2907718	2019-03-06
2903199	2019-03-06	2908059	2019-03-13
2903259	2019-03-13	2908082	2019-03-06
2903350	2019-03-13	2908470	2019-03-06
2903446	2019-03-13	2908575	2019-03-06
2903844	2019-03-13	2908735	2019-03-06
2903939	2019-03-06	2909382	2019-03-06
2904136	2019-03-06	2909426	2019-03-13
2904213	2019-03-06	2909821	2019-03-13
2904440	2019-03-13	2909922	2019-03-13
2904641	2019-03-06	2910325	2019-03-13
2905243	2019-03-13	2910986	2019-03-13
2905347	2019-03-06	2911443	2019-03-06
2905461	2019-03-13	2911469	2019-03-13
2905599	2019-03-13	2912111	2019-03-13
2905684	2019-03-13	2912256	2019-03-13
2905686	2019-03-06	2912274	2019-03-13
2905719	2019-03-06	2912724	2019-03-13
2905797	2019-03-13	2913084	2019-03-06
2905807	2019-03-13	2913550	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2913949	2019-03-13	2917356	2019-03-13
2914052	2019-03-13	2917465	2019-03-13
2914186	2019-03-13	2917530	2019-03-13
2914208	2019-03-13	2917729	2019-03-13
2914211	2019-03-06	2918217	2019-03-06
2914246	2019-03-06	2918341	2019-03-06
2914338	2019-03-13	2918478	2019-03-13
2914343	2019-03-06	2918804	2019-03-06
2914748	2019-03-13	2918978	2019-03-06
2914893	2019-03-13	2919534	2019-03-06
2914974	2019-03-06	2920255	2019-03-13
2914975	2019-03-06	2920304	2019-03-06
2915102	2019-03-13	2920402	2019-03-13
2915246	2019-03-06	2920442	2019-03-13
2915307	2019-03-06	2920548	2019-03-06
2915334	2019-03-13	2920665	2019-03-13
2915446	2019-03-06	2920778	2019-03-06
2915680	2019-03-13	2920997	2019-03-13
2916206	2019-03-13	2921651	2019-03-06
2916252	2019-03-13	2922282	2019-03-06
2916373	2019-03-13	2922493	2019-03-06
2916504	2019-03-06	2922529	2019-03-13
2916652	2019-03-06	2922532	2019-03-06
2916838	2019-03-13	2922771	2019-03-13
2917231	2019-03-06	2922955	2019-03-06
2917326	2019-03-06	2923398	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2923562	2019-03-13	2928095	2019-03-06
2923580	2019-03-13	2928377	2019-03-13
2923637	2019-03-06	2928408	2019-03-06
2923910	2019-03-06	2928500	2019-03-06
2923911	2019-03-13	2928567	2019-03-13
2924032	2019-03-06	2928714	2019-03-13
2924507	2019-03-06	2928794	2019-03-06
2924744	2019-03-06	2928819	2019-03-06
2924808	2019-03-06	2928823	2019-03-06
2924851	2019-03-06	2928836	2019-03-06
2924964	2019-03-06	2928916	2019-03-13
2925072	2019-03-13	2929081	2019-03-13
2925348	2019-03-06	2929331	2019-03-13
2925353	2019-03-13	2929415	2019-03-13
2925383	2019-03-06	2929512	2019-03-13
2925395	2019-03-06	2929658	2019-03-06
2925561	2019-03-13	2930569	2019-03-06
2925634	2019-03-06	2930906	2019-03-13
2925735	2019-03-13	2931029	2019-03-06
2926300	2019-03-06	2931104	2019-03-06
2926408	2019-03-13	2931116	2019-03-06
2926720	2019-03-06	2931167	2019-03-06
2926812	2019-03-06	2931356	2019-03-06
2927112	2019-03-13	2931518	2019-03-06
2927302	2019-03-06	2931631	2019-03-06
2927334	2019-03-06	2931837	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2932107	2019-03-06	2936099	2019-03-13
2932194	2019-03-06	2936947	2019-03-06
2932226	2019-03-13	2937046	2019-03-06
2932276	2019-03-13	2937052	2019-03-13
2932676	2019-03-13	2937108	2019-03-13
2932806	2019-03-06	2937143	2019-03-06
2932932	2019-03-06	2937171	2019-03-06
2933015	2019-03-06	2937502	2019-03-06
2933680	2019-03-13	2937517	2019-03-06
2933699	2019-03-06	2937558	2019-03-13
2934049	2019-03-06	2937590	2019-03-13
2934215	2019-03-13	2937667	2019-03-06
2934331	2019-03-06	2937901	2019-03-06
2934365	2019-03-13	2938096	2019-03-06
2934565	2019-03-13	2938394	2019-03-13
2934656	2019-03-13	2938738	2019-03-06
2934659	2019-03-06	2938875	2019-03-13
2934709	2019-03-06	2938901	2019-03-13
2934851	2019-03-06	2939103	2019-03-06
2934872	2019-03-06	2939354	2019-03-13
2935006	2019-03-06	2939649	2019-03-06
2935042	2019-03-06	2939818	2019-03-13
2935206	2019-03-06	2939830	2019-03-06
2935866	2019-03-06	2940107	2019-03-06
2935904	2019-03-13	2940267	2019-03-06
2935949	2019-03-06	2940319	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2940358	2019-03-13	2943204	2019-03-13
2940409	2019-03-13	2943226	2019-03-13
2940547	2019-03-06	2943249	2019-03-13
2940680	2019-03-13	2943283	2019-03-13
2940792	2019-03-13	2943362	2019-03-13
2940811	2019-03-06	2943392	2019-03-13
2940879	2019-03-06	2943453	2019-03-06
2940940	2019-03-06	2943482	2019-03-13
2941078	2019-03-13	2943610	2019-03-13
2941141	2019-03-13	2943842	2019-03-06
2941584	2019-03-13	2943909	2019-03-06
2941662	2019-03-13	2944069	2019-03-13
2941804	2019-03-13	2944090	2019-03-13
2941897	2019-03-13	2944125	2019-03-13
2941919	2019-03-13	2944401	2019-03-13
2942000	2019-03-06	2944418	2019-03-13
2942085	2019-03-06	2944482	2019-03-13
2942580	2019-03-06	2944666	2019-03-06
2942607	2019-03-13	2944668	2019-03-13
2942671	2019-03-06	2944734	2019-03-06
2942698	2019-03-06	2944838	2019-03-13
2942705	2019-03-06	2944865	2019-03-13
2942897	2019-03-06	2945431	2019-03-13
2942972	2019-03-06	2945481	2019-03-13
2943094	2019-03-06	2945567	2019-03-06
2943179	2019-03-06	2945664	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2945681	2019-03-13	2948098	2019-03-13
2945691	2019-03-06	2948101	2019-03-13
2945697	2019-03-13	2948130	2019-03-13
2945737	2019-03-13	2948147	2019-03-13
2945782	2019-03-13	2948234	2019-03-06
2945826	2019-03-13	2948254	2019-03-13
2945910	2019-03-13	2948382	2019-03-13
2946047	2019-03-13	2948421	2019-03-13
2946114	2019-03-13	2948431	2019-03-13
2946268	2019-03-13	2948568	2019-03-06
2946278	2019-03-06	2948636	2019-03-06
2946373	2019-03-13	2948703	2019-03-13
2946381	2019-03-06	2948897	2019-03-13
2946534	2019-03-13	2948900	2019-03-06
2946622	2019-03-06	2948939	2019-03-13
2946891	2019-03-06	2949017	2019-03-06
2946913	2019-03-06	2949272	2019-03-06
2946981	2019-03-13	2949355	2019-03-13
2947362	2019-03-06	2949742	2019-03-13
2947483	2019-03-13	2949765	2019-03-06
2947518	2019-03-13	2949825	2019-03-13
2947581	2019-03-06	2949839	2019-03-06
2947583	2019-03-13	2949910	2019-03-13
2947712	2019-03-06	2949939	2019-03-13
2947999	2019-03-13	2949960	2019-03-06
2948041	2019-03-13	2950116	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2950185	2019-03-13	2953541	2019-03-13
2950230	2019-03-06	2954026	2019-03-06
2950487	2019-03-06	2954036	2019-03-06
2950680	2019-03-06	2954114	2019-03-13
2950773	2019-03-13	2954153	2019-03-13
2950947	2019-03-06	2954271	2019-03-06
2951239	2019-03-13	2954508	2019-03-13
2951246	2019-03-13	2954564	2019-03-06
2951397	2019-03-06	2954585	2019-03-06
2951472	2019-03-06	2954647	2019-03-06
2951481	2019-03-13	2955084	2019-03-13
2951530	2019-03-13	2955560	2019-03-13
2951828	2019-03-06	2955741	2019-03-13
2951950	2019-03-13	2955755	2019-03-06
2952106	2019-03-13	2955767	2019-03-06
2952231	2019-03-13	2956305	2019-03-06
2952617	2019-03-06	2956750	2019-03-06
2952634	2019-03-13	2957204	2019-03-13
2952741	2019-03-13	2957309	2019-03-13
2952758	2019-03-06	2957531	2019-03-13
2952996	2019-03-13	2957651	2019-03-13
2953098	2019-03-13	2957798	2019-03-13
2953102	2019-03-13	2957989	2019-03-06
2953244	2019-03-06	2958614	2019-03-06
2953435	2019-03-06	2958687	2019-03-06
2953495	2019-03-06	2959074	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2959374	2019-03-06	2966132	2019-03-13
2959661	2019-03-13	2966200	2019-03-13
2960125	2019-03-13	2966267	2019-03-13
2960319	2019-03-13	2966889	2019-03-06
2960643	2019-03-13	2966941	2019-03-06
2961043	2019-03-13	2967018	2019-03-13
2961082	2019-03-06	2967281	2019-03-06
2961173	2019-03-13	2967560	2019-03-06
2961278	2019-03-06	2967865	2019-03-13
2961553	2019-03-13	2968027	2019-03-06
2962545	2019-03-06	2968217	2019-03-13
2962593	2019-03-13	2968545	2019-03-06
2963160	2019-03-06	2968596	2019-03-06
2963241	2019-03-06	2968653	2019-03-06
2963243	2019-03-13	2968830	2019-03-06
2963450	2019-03-06	2970046	2019-03-06
2963454	2019-03-06	2970126	2019-03-06
2963782	2019-03-06	2970442	2019-03-06
2963783	2019-03-06	2970553	2019-03-06
2964641	2019-03-13	2970621	2019-03-06
2964741	2019-03-06	2970912	2019-03-06
2964750	2019-03-06	2970960	2019-03-13
2964955	2019-03-13	2971637	2019-03-06
2965746	2019-03-13	2971749	2019-03-13
2965936	2019-03-06	2971790	2019-03-13
2966057	2019-03-06	2971819	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2972322	2019-03-06	2977163	2019-03-13
2972795	2019-03-06	2977165	2019-03-06
2973159	2019-03-06	2977175	2019-03-06
2973560	2019-03-13	2977351	2019-03-13
2973725	2019-03-06	2977354	2019-03-06
2973810	2019-03-06	2977440	2019-03-06
2974016	2019-03-06	2977478	2019-03-06
2974369	2019-03-06	2977702	2019-03-06
2974695	2019-03-06	2977728	2019-03-13
2974696	2019-03-13	2977852	2019-03-13
2974914	2019-03-13	2977933	2019-03-06
2974994	2019-03-13	2977954	2019-03-13
2975124	2019-03-06	2977979	2019-03-06
2975224	2019-03-06	2977981	2019-03-06
2975585	2019-03-13	2978259	2019-03-06
2975605	2019-03-13	2978435	2019-03-13
2975752	2019-03-13	2978834	2019-03-13
2975871	2019-03-06	2979570	2019-03-06
2975976	2019-03-13	2980051	2019-03-13
2976046	2019-03-13	2980108	2019-03-13
2976090	2019-03-13	2980115	2019-03-06
2976287	2019-03-06	2980205	2019-03-06
2976585	2019-03-06	2980213	2019-03-13
2976902	2019-03-13	2980215	2019-03-13
2976970	2019-03-06	2980291	2019-03-13
2977010	2019-03-13	2980521	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2980640	2019-03-06	2984106	2019-03-06
2980900	2019-03-06	2984317	2019-03-13
2981192	2019-03-06	2984367	2019-03-06
2981357	2019-03-13	2984523	2019-03-13
2981381	2019-03-13	2984592	2019-03-06
2981513	2019-03-06	2984672	2019-03-13
2981520	2019-03-06	2985040	2019-03-06
2981586	2019-03-13	2985042	2019-03-06
2981642	2019-03-06	2985262	2019-03-13
2981883	2019-03-06	2985365	2019-03-13
2981960	2019-03-13	2985384	2019-03-13
2982013	2019-03-13	2985471	2019-03-13
2982276	2019-03-06	2985478	2019-03-06
2982445	2019-03-13	2985803	2019-03-06
2982531	2019-03-06	2986023	2019-03-13
2982594	2019-03-13	2986042	2019-03-06
2982757	2019-03-13	2986053	2019-03-13
2982789	2019-03-06	2986124	2019-03-06
2982923	2019-03-13	2986231	2019-03-06
2983166	2019-03-13	2986462	2019-03-13
2983192	2019-03-13	2986499	2019-03-13
2983214	2019-03-06	2986565	2019-03-13
2983233	2019-03-06	2986735	2019-03-06
2983425	2019-03-06	2986759	2019-03-13
2983592	2019-03-13	2986767	2019-03-06
2984064	2019-03-06	2986776	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2986999	2019-03-13	2991608	2019-03-13
2987117	2019-03-06	2991661	2019-03-13
2987167	2019-03-06	2992019	2019-03-06
2987168	2019-03-13	2992029	2019-03-13
2987364	2019-03-06	2992337	2019-03-13
2987432	2019-03-13	2992580	2019-03-06
2987564	2019-03-06	2992600	2019-03-13
2987809	2019-03-13	2992604	2019-03-06
2987933	2019-03-06	2992686	2019-03-06
2988005	2019-03-06	2993024	2019-03-06
2988044	2019-03-06	2993092	2019-03-06
2988070	2019-03-13	2993132	2019-03-13
2988216	2019-03-06	2993184	2019-03-13
2988384	2019-03-13	2993359	2019-03-06
2988876	2019-03-06	2993388	2019-03-06
2989002	2019-03-06	2993404	2019-03-13
2989324	2019-03-06	2993416	2019-03-06
2989377	2019-03-06	2993714	2019-03-06
2989460	2019-03-06	2993877	2019-03-06
2989461	2019-03-06	2993894	2019-03-13
2989526	2019-03-13	2994116	2019-03-06
2990016	2019-03-13	2994150	2019-03-06
2990184	2019-03-06	2994454	2019-03-06
2990466	2019-03-06	2994581	2019-03-13
2990629	2019-03-06	2994656	2019-03-06
2991409	2019-03-06	2994784	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
2994941	2019-03-06	2999301	2019-03-06
2994953	2019-03-06	2999807	2019-03-06
2995104	2019-03-06	2999911	2019-03-06
2995715	2019-03-06	3000159	2019-03-13
2995852	2019-03-13	3000402	2019-03-06
2996409	2019-03-13	3000469	2019-03-13
2996431	2019-03-06	3000785	2019-03-06
2996438	2019-03-06	3000821	2019-03-13
2996735	2019-03-06	3001108	2019-03-13
2997103	2019-03-06	3001282	2019-03-06
2997106	2019-03-06	3001331	2019-03-13
2997183	2019-03-06	3001770	2019-03-13
2997274	2019-03-13	3001883	2019-03-13
2997361	2019-03-06	3001957	2019-03-13
2997478	2019-03-13	3002103	2019-03-06
2997578	2019-03-06	3002104	2019-03-13
2997726	2019-03-13	3002105	2019-03-13
2997741	2019-03-06	3002163	2019-03-13
2997762	2019-03-06	3002221	2019-03-13
2997879	2019-03-13	3002260	2019-03-13
2998063	2019-03-13	3002438	2019-03-13
2998143	2019-03-13	3002475	2019-03-06
2998365	2019-03-06	3002520	2019-03-13
2998458	2019-03-06	3002696	2019-03-06
2999041	2019-03-13	3002740	2019-03-06
2999219	2019-03-06	3003434	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3003735	2019-03-13	3008123	2019-03-13
3003944	2019-03-13	3008324	2019-03-13
3004115	2019-03-06	3008370	2019-03-13
3004251	2019-03-13	3008521	2019-03-13
3004437	2019-03-06	3008637	2019-03-13
3004514	2019-03-06	3008737	2019-03-13
3004782	2019-03-06	3009154	2019-03-06
3005121	2019-03-06	3009212	2019-03-06
3005129	2019-03-06	3009299	2019-03-13
3005139	2019-03-13	3009550	2019-03-13
3005305	2019-03-06	3009618	2019-03-06
3005581	2019-03-06	3009629	2019-03-06
3005649	2019-03-13	3009657	2019-03-13
3006079	2019-03-13	3009694	2019-03-06
3006157	2019-03-13	3009756	2019-03-06
3006315	2019-03-06	3009938	2019-03-06
3006550	2019-03-13	3010043	2019-03-06
3006613	2019-03-06	3010106	2019-03-13
3006671	2019-03-06	3010554	2019-03-06
3006676	2019-03-06	3010852	2019-03-06
3006832	2019-03-13	3011056	2019-03-06
3007314	2019-03-06	3011331	2019-03-13
3007489	2019-03-06	3011392	2019-03-13
3007672	2019-03-06	3011536	2019-03-06
3007832	2019-03-06	3011553	2019-03-13
3008005	2019-03-06	3011645	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3011925	2019-03-13
3011936	2019-03-13
3012088	2019-03-06
3012135	2019-03-06
3012574	2019-03-06
3012656	2019-03-13
3012707	2019-03-06
3012832	2019-03-06
3012979	2019-03-13
3013035	2019-03-13
3013064	2019-03-13
3013066	2019-03-06
3013196	2019-03-06
3013772	2019-03-13
3013773	2019-03-06
3013833	2019-03-06
3013863	2019-03-13
3013888	2019-03-06
3014091	2019-03-06
3014116	2019-03-06
3014133	2019-03-06
3014164	2019-03-13
3014165	2019-03-13
3014199	2019-03-06
3014282	2019-03-13
3014336	2019-03-06
3014611	2019-03-13
3014623	2019-03-13
3014683	2019-03-06
3014921	2019-03-06
3014964	2019-03-13
3015001	2019-03-13
3015018	2019-03-13
3015290	2019-03-13
3015316	2019-03-13
3015363	2019-03-13
3015551	2019-03-06
3015767	2019-03-06
3015811	2019-03-06
3016031	2019-03-06
3016114	2019-03-06
3016125	2019-03-13
3016171	2019-03-13
3016342	2019-03-06
3016618	2019-03-13
3016642	2019-03-13
3016695	2019-03-13
3016701	2019-03-13
3016786	2019-03-06
3016828	2019-03-13
3016835	2019-03-06
3017172	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3017179	2019-03-06	3020529	2019-03-13
3017205	2019-03-13	3020654	2019-03-13
3017275	2019-03-13	3020842	2019-03-13
3017458	2019-03-13	3020920	2019-03-06
3017595	2019-03-13	3021066	2019-03-06
3017682	2019-03-06	3021113	2019-03-06
3017709	2019-03-06	3021368	2019-03-13
3017857	2019-03-13	3021648	2019-03-06
3018048	2019-03-06	3021701	2019-03-13
3018164	2019-03-06	3021829	2019-03-13
3018227	2019-03-06	3021924	2019-03-13
3018359	2019-03-13	3022031	2019-03-06
3018383	2019-03-06	3022149	2019-03-13
3018506	2019-03-13	3022251	2019-03-06
3018885	2019-03-13	3022344	2019-03-06
3018997	2019-03-13	3022428	2019-03-06
3019143	2019-03-13	3022454	2019-03-06
3019182	2019-03-13	3022740	2019-03-06
3019274	2019-03-13	3022895	2019-03-13
3019481	2019-03-06	3022970	2019-03-13
3019571	2019-03-06	3023100	2019-03-13
3019579	2019-03-06	3023214	2019-03-06
3019608	2019-03-06	3023224	2019-03-13
3019996	2019-03-13	3023233	2019-03-06
3020097	2019-03-06	3023441	2019-03-06
3020175	2019-03-13	3023444	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3023486	2019-03-13
3023603	2019-03-13
3023632	2019-03-13
3023794	2019-03-06
3023819	2019-03-13
3023871	2019-03-13
3023930	2019-03-13
3023979	2019-03-06
3024094	2019-03-06
3024169	2019-03-06
3024225	2019-03-06
3024244	2019-03-13
3024520	2019-03-13
3024579	2019-03-13
3024619	2019-03-13
3024634	2019-03-06
3024663	2019-03-13
3024721	2019-03-06
3024944	2019-03-13
3024949	2019-03-06
3025005	2019-03-13
3025324	2019-03-13
3026034	2019-03-06
3026054	2019-03-06
3026130	2019-03-06
3026135	2019-03-13
3027046	2019-03-13
3027086	2019-03-06
3027259	2019-03-13
3027381	2019-03-06
3027392	2019-03-13
3027421	2019-03-06
3027630	2019-03-06
3027772	2019-03-06
3028059	2019-03-06
3028153	2019-03-06
3028476	2019-03-13
3028599	2019-03-06
3028753	2019-03-06
3028845	2019-03-06
3028966	2019-03-06
3028977	2019-03-06
3028998	2019-03-06
3029107	2019-03-13
3029193	2019-03-06
3029270	2019-03-06
3029389	2019-03-06
3029598	2019-03-06
3029741	2019-03-06
3029833	2019-03-13
3029944	2019-03-06
3030194	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3030229	2019-03-13	3034290	2019-03-06
3030371	2019-03-06	3035115	2019-03-13
3030396	2019-03-06	3035121	2019-03-13
3030441	2019-03-13	3035346	2019-03-13
3030470	2019-03-06	3035352	2019-03-13
3030666	2019-03-13	3035505	2019-03-06
3030996	2019-03-06	3035605	2019-03-13
3031102	2019-03-13	3035936	2019-03-13
3031152	2019-03-13	3036099	2019-03-13
3031194	2019-03-13	3036249	2019-03-13
3031467	2019-03-06	3036280	2019-03-06
3031490	2019-03-13	3036381	2019-03-13
3031546	2019-03-13	3036716	2019-03-06
3031576	2019-03-06	3036737	2019-03-13
3031649	2019-03-13	3036797	2019-03-13
3031724	2019-03-06	3036800	2019-03-13
3031915	2019-03-06	3037032	2019-03-06
3032184	2019-03-06	3037037	2019-03-06
3032445	2019-03-06	3037101	2019-03-06
3032719	2019-03-13	3037128	2019-03-13
3033111	2019-03-13	3037145	2019-03-13
3033276	2019-03-06	3037239	2019-03-06
3033279	2019-03-13	3037297	2019-03-06
3033288	2019-03-13	3037299	2019-03-13
3033789	2019-03-13	3037548	2019-03-13
3033893	2019-03-06	3038055	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3038084	2019-03-13	3041495	2019-03-06
3038183	2019-03-13	3041621	2019-03-06
3038508	2019-03-06	3041825	2019-03-13
3038858	2019-03-13	3041860	2019-03-06
3039118	2019-03-06	3041929	2019-03-13
3039134	2019-03-06	3042022	2019-03-06
3039270	2019-03-06	3042098	2019-03-13
3039379	2019-03-13	3042127	2019-03-06
3039449	2019-03-13	3042381	2019-03-13
3039789	2019-03-06	3042458	2019-03-06
3039791	2019-03-06	3042678	2019-03-06
3039918	2019-03-06	3042704	2019-03-06
3040093	2019-03-13	3042791	2019-03-06
3040407	2019-03-06	3042816	2019-03-06
3040440	2019-03-06	3042850	2019-03-06
3040486	2019-03-13	3042878	2019-03-06
3040816	2019-03-13	3043088	2019-03-13
3040849	2019-03-13	3043091	2019-03-13
3041012	2019-03-13	3043318	2019-03-13
3041017	2019-03-13	3043411	2019-03-13
3041032	2019-03-06	3043537	2019-03-13
3041179	2019-03-13	3043717	2019-03-13
3041247	2019-03-06	3043923	2019-03-06
3041284	2019-03-13	3043939	2019-03-13
3041323	2019-03-06	3043954	2019-03-06
3041487	2019-03-06	3044017	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3044217	2019-03-13	3047843	2019-03-13
3044757	2019-03-06	3048014	2019-03-13
3044816	2019-03-06	3048032	2019-03-06
3044909	2019-03-06	3048120	2019-03-13
3045065	2019-03-06	3048176	2019-03-06
3045204	2019-03-13	3048394	2019-03-06
3045274	2019-03-06	3048659	2019-03-06
3045327	2019-03-13	3048717	2019-03-06
3045409	2019-03-06	3049201	2019-03-13
3045564	2019-03-06	3049258	2019-03-06
3045616	2019-03-13	3049515	2019-03-13
3045742	2019-03-13	3049521	2019-03-06
3045761	2019-03-13	3049682	2019-03-06
3045762	2019-03-13	3049796	2019-03-13
3045931	2019-03-13	3049815	2019-03-13
3046309	2019-03-06	3049938	2019-03-13
3046341	2019-03-06	3049960	2019-03-13
3046389	2019-03-13	3050210	2019-03-13
3046438	2019-03-06	3050239	2019-03-06
3046473	2019-03-13	3050256	2019-03-13
3046597	2019-03-13	3050362	2019-03-06
3046809	2019-03-13	3050381	2019-03-13
3047181	2019-03-13	3050509	2019-03-13
3047226	2019-03-06	3050667	2019-03-13
3047579	2019-03-13	3050740	2019-03-13
3047784	2019-03-13	3050777	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3050804	2019-03-06	3054135	2019-03-06
3050875	2019-03-13	3054218	2019-03-13
3050983	2019-03-13	3054648	2019-03-13
3051256	2019-03-06	3054657	2019-03-06
3051372	2019-03-06	3054804	2019-03-13
3051568	2019-03-13	3054978	2019-03-06
3051576	2019-03-13	3055013	2019-03-06
3051688	2019-03-06	3055031	2019-03-13
3051691	2019-03-06	3055068	2019-03-06
3051805	2019-03-06	3055081	2019-03-13
3051951	2019-03-13	3055202	2019-03-06
3052046	2019-03-06	3055664	2019-03-13
3052064	2019-03-13	3055677	2019-03-06
3052202	2019-03-06	3056097	2019-03-06
3052393	2019-03-13	3056171	2019-03-13
3052419	2019-03-13	3056273	2019-03-06
3052535	2019-03-06	3056374	2019-03-13
3052699	2019-03-06	3056757	2019-03-13
3052808	2019-03-06	3056763	2019-03-13
3052956	2019-03-13	3056820	2019-03-13
3053041	2019-03-06	3057261	2019-03-13
3053274	2019-03-13	3057397	2019-03-06
3053369	2019-03-13	3057433	2019-03-13
3053520	2019-03-06	3057571	2019-03-06
3053609	2019-03-06	3057600	2019-03-13
3053806	2019-03-13	3057646	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3057656	2019-03-06	3061997	2019-03-13
3057657	2019-03-13	3062021	2019-03-13
3057760	2019-03-06	3062632	2019-03-06
3057931	2019-03-06	3062743	2019-03-13
3058286	2019-03-13	3062756	2019-03-13
3058316	2019-03-13	3062982	2019-03-06
3058352	2019-03-06	3063061	2019-03-13
3058648	2019-03-06	3063168	2019-03-06
3058789	2019-03-06	3063419	2019-03-06
3058909	2019-03-06	3063480	2019-03-13
3058996	2019-03-06	3063484	2019-03-06
3059273	2019-03-13	3063809	2019-03-06
3060036	2019-03-13	3063824	2019-03-13
3060109	2019-03-13	3063915	2019-03-13
3060537	2019-03-06	3063957	2019-03-06
3060631	2019-03-06	3063966	2019-03-06
3060708	2019-03-13	3064133	2019-03-13
3060896	2019-03-13	3064438	2019-03-06
3060932	2019-03-06	3064610	2019-03-06
3060967	2019-03-06	3064770	2019-03-13
3061029	2019-03-06	3064833	2019-03-13
3061305	2019-03-06	3064944	2019-03-13
3061354	2019-03-06	3065261	2019-03-06
3061552	2019-03-13	3065319	2019-03-13
3061807	2019-03-06	3065454	2019-03-13
3061838	2019-03-13	3065704	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3066031	2019-03-06	3070956	2019-03-06
3066046	2019-03-13	3071251	2019-03-13
3066142	2019-03-06	3071292	2019-03-13
3066257	2019-03-06	3071294	2019-03-06
3066307	2019-03-13	3071324	2019-03-13
3066314	2019-03-06	3071344	2019-03-13
3066552	2019-03-06	3071382	2019-03-13
3066824	2019-03-06	3071514	2019-03-13
3067315	2019-03-06	3071550	2019-03-13
3067404	2019-03-06	3071593	2019-03-13
3067507	2019-03-13	3071893	2019-03-06
3067583	2019-03-13	3071918	2019-03-06
3067673	2019-03-06	3072238	2019-03-13
3068022	2019-03-06	3072311	2019-03-13
3068447	2019-03-06	3072340	2019-03-06
3068599	2019-03-13	3072548	2019-03-06
3068624	2019-03-13	3072598	2019-03-13
3068795	2019-03-06	3072667	2019-03-13
3068964	2019-03-13	3072794	2019-03-06
3069276	2019-03-13	3072810	2019-03-06
3069398	2019-03-13	3072859	2019-03-06
3069448	2019-03-06	3072987	2019-03-06
3069513	2019-03-13	3073034	2019-03-13
3069684	2019-03-13	3073133	2019-03-06
3069941	2019-03-13	3073362	2019-03-06
3070411	2019-03-06	3073705	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3074048	2019-03-06	3077369	2019-03-13
3074120	2019-03-13	3077562	2019-03-06
3074269	2019-03-13	3078140	2019-03-13
3074365	2019-03-06	3078234	2019-03-13
3074374	2019-03-13	3078924	2019-03-06
3074509	2019-03-06	3079129	2019-03-13
3075042	2019-03-06	3079294	2019-03-13
3075055	2019-03-06	3079334	2019-03-13
3075059	2019-03-13	3079340	2019-03-06
3075367	2019-03-13	3079541	2019-03-06
3075605	2019-03-13	3079756	2019-03-13
3075653	2019-03-06	3079914	2019-03-06
3075849	2019-03-13	3079971	2019-03-06
3075863	2019-03-13	3080147	2019-03-13
3075867	2019-03-13	3080260	2019-03-06
3075915	2019-03-13	3080293	2019-03-13
3076277	2019-03-13	3080549	2019-03-06
3076428	2019-03-13	3080552	2019-03-06
3076468	2019-03-06	3080613	2019-03-06
3076501	2019-03-06	3080660	2019-03-06
3076509	2019-03-06	3080862	2019-03-13
3076644	2019-03-06	3081107	2019-03-13
3076738	2019-03-13	3081347	2019-03-06
3077072	2019-03-06	3081650	2019-03-06
3077290	2019-03-06	3081771	2019-03-13
3077341	2019-03-06	3081814	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3081854	2019-03-13	3085895	2019-03-06
3082145	2019-03-06	3085946	2019-03-06
3082199	2019-03-06	3086095	2019-03-13
3082501	2019-03-13	3086208	2019-03-06
3082540	2019-03-06	3086423	2019-03-06
3082908	2019-03-06	3086458	2019-03-06
3082960	2019-03-06	3086497	2019-03-06
3083177	2019-03-13	3086515	2019-03-13
3083195	2019-03-13	3086518	2019-03-06
3083317	2019-03-06	3086595	2019-03-13
3083361	2019-03-06	3086685	2019-03-13
3083464	2019-03-06	3086775	2019-03-06
3083514	2019-03-06	3086935	2019-03-13
3083644	2019-03-13	3087262	2019-03-13
3083937	2019-03-13	3087269	2019-03-13
3084305	2019-03-13	3087348	2019-03-13
3084517	2019-03-13	3087685	2019-03-06
3084718	2019-03-13	3087702	2019-03-06
3084986	2019-03-06	3087760	2019-03-13
3085009	2019-03-13	3087927	2019-03-06
3085014	2019-03-06	3087968	2019-03-13
3085035	2019-03-13	3088130	2019-03-06
3085192	2019-03-06	3088167	2019-03-06
3085353	2019-03-13	3088220	2019-03-13
3085474	2019-03-06	3088538	2019-03-13
3085618	2019-03-06	3088716	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3088859	2019-03-06	3092599	2019-03-06
3088911	2019-03-13	3092634	2019-03-13
3089479	2019-03-13	3092747	2019-03-06
3089708	2019-03-13	3092761	2019-03-06
3089766	2019-03-06	3092846	2019-03-13
3089962	2019-03-13	3093005	2019-03-13
3090123	2019-03-13	3093093	2019-03-13
3090626	2019-03-13	3093269	2019-03-13
3090780	2019-03-13	3093352	2019-03-06
3090789	2019-03-13	3093496	2019-03-06
3091465	2019-03-06	3093651	2019-03-06
3091629	2019-03-06	3093732	2019-03-06
3091645	2019-03-06	3093840	2019-03-13
3091773	2019-03-13	3093891	2019-03-06
3091805	2019-03-13	3093911	2019-03-06
3091842	2019-03-13	3094010	2019-03-06
3091871	2019-03-06	3094312	2019-03-13
3091952	2019-03-06	3094551	2019-03-13
3091955	2019-03-06	3094555	2019-03-06
3092026	2019-03-13	3094564	2019-03-06
3092156	2019-03-13	3094589	2019-03-06
3092226	2019-03-13	3094685	2019-03-06
3092408	2019-03-06	3094763	2019-03-06
3092416	2019-03-06	3094918	2019-03-06
3092447	2019-03-06	3094920	2019-03-13
3092452	2019-03-06	3094943	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3094970	2019-03-06	3096953	2019-03-13
3094989	2019-03-13	3096986	2019-03-13
3095162	2019-03-13	3096996	2019-03-13
3095215	2019-03-13	3097161	2019-03-13
3095258	2019-03-13	3097205	2019-03-06
3095263	2019-03-13	3097272	2019-03-06
3095423	2019-03-13	3097284	2019-03-06
3095448	2019-03-13	3097323	2019-03-13
3095540	2019-03-06	3097368	2019-03-13
3095546	2019-03-13	3097397	2019-03-13
3095650	2019-03-06	3097407	2019-03-06
3095733	2019-03-13	3097487	2019-03-13
3095771	2019-03-06	3097543	2019-03-13
3095802	2019-03-13	3097559	2019-03-13
3095803	2019-03-13	3097599	2019-03-06
3095812	2019-03-06	3097640	2019-03-06
3095887	2019-03-13	3097716	2019-03-06
3096208	2019-03-13	3097736	2019-03-13
3096370	2019-03-06	3097816	2019-03-06
3096385	2019-03-06	3097947	2019-03-06
3096543	2019-03-06	3098003	2019-03-13
3096566	2019-03-13	3098138	2019-03-13
3096632	2019-03-06	3098314	2019-03-13
3096674	2019-03-13	3098343	2019-03-06
3096799	2019-03-06	3098466	2019-03-13
3096809	2019-03-06	3098475	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3098512	2019-03-06	3100255	2019-03-06
3098518	2019-03-06	3100277	2019-03-13
3098607	2019-03-13	3100385	2019-03-13
3098631	2019-03-06	3100476	2019-03-06
3098832	2019-03-06	3100501	2019-03-06
3098989	2019-03-06	3100535	2019-03-06
3099004	2019-03-13	3100573	2019-03-13
3099177	2019-03-06	3100593	2019-03-13
3099244	2019-03-13	3100674	2019-03-13
3099352	2019-03-13	3100801	2019-03-06
3099354	2019-03-06	3100920	2019-03-06
3099387	2019-03-13	3100963	2019-03-13
3099470	2019-03-06	3101014	2019-03-13
3099579	2019-03-06	3101018	2019-03-06
3099583	2019-03-13	3101089	2019-03-13
3099587	2019-03-13	3101158	2019-03-06
3099692	2019-03-13	3101317	2019-03-06
3099721	2019-03-06	3101319	2019-03-13
3099725	2019-03-06	3101351	2019-03-06
3099763	2019-03-13	3101430	2019-03-13
3099858	2019-03-13	3101437	2019-03-06
3099875	2019-03-06	3101466	2019-03-06
3099976	2019-03-13	3101587	2019-03-06
3099979	2019-03-13	3101771	2019-03-06
3100204	2019-03-13	3101867	2019-03-06
3100250	2019-03-13	3102104	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3102301	2019-03-06	3110040	2019-03-13
3102467	2019-03-06	3110092	2019-03-13
3102537	2019-03-13	3110267	2019-03-13
3102764	2019-03-13	3110277	2019-03-13
3102829	2019-03-13	3111167	2019-03-06
3103023	2019-03-06	3111406	2019-03-06
3103511	2019-03-06	3111417	2019-03-13
3103750	2019-03-06	3111499	2019-03-06
3103826	2019-03-06	3111535	2019-03-13
3103908	2019-03-13	3111808	2019-03-06
3104074	2019-03-13	3112298	2019-03-06
3104404	2019-03-13	3112481	2019-03-13
3104445	2019-03-13	3112533	2019-03-13
3104643	2019-03-13	3112612	2019-03-13
3104658	2019-03-13	3112620	2019-03-13
3104801	2019-03-13	3112640	2019-03-13
3104872	2019-03-13	3112652	2019-03-06
3105562	2019-03-13	3112656	2019-03-13
3106191	2019-03-13	3113134	2019-03-06
3106194	2019-03-13	3113273	2019-03-13
3108023	2019-03-06	3113413	2019-03-13
3108928	2019-03-06	3113541	2019-03-06
3109244	2019-03-06	3114653	2019-03-06
3109579	2019-03-13	3114818	2019-03-13
3109948	2019-03-06	3114908	2019-03-06
3110022	2019-03-06	3115070	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3115220	2019-03-06	3119755	2019-03-06
3115311	2019-03-06	3119926	2019-03-06
3115322	2019-03-06	3119939	2019-03-13
3115654	2019-03-13	3120235	2019-03-13
3115839	2019-03-13	3120328	2019-03-06
3115902	2019-03-06	3120380	2019-03-06
3115918	2019-03-06	3120594	2019-03-13
3115997	2019-03-06	3120608	2019-03-13
3116318	2019-03-13	3120820	2019-03-06
3116446	2019-03-06	3121039	2019-03-06
3117068	2019-03-06	3121055	2019-03-13
3117080	2019-03-13	3121083	2019-03-13
3117199	2019-03-13	3121089	2019-03-13
3117358	2019-03-06	3121106	2019-03-06
3117644	2019-03-06	3121221	2019-03-06
3117926	2019-03-13	3121421	2019-03-06
3118024	2019-03-06	3121453	2019-03-13
3118055	2019-03-13	3121480	2019-03-06
3118067	2019-03-06	3121492	2019-03-06
3118304	2019-03-13	3121755	2019-03-13
3118327	2019-03-13	3121847	2019-03-06
3118360	2019-03-06	3121864	2019-03-06
3118559	2019-03-06	3122089	2019-03-06
3118897	2019-03-13	3122104	2019-03-06
3119521	2019-03-06	3122654	2019-03-06
3119744	2019-03-06	3122672	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3122749	2019-03-13	3125339	2019-03-13
3122761	2019-03-06	3125342	2019-03-06
3122763	2019-03-06	3125392	2019-03-13
3122820	2019-03-13	3125521	2019-03-13
3122936	2019-03-13	3125691	2019-03-06
3122941	2019-03-06	3125727	2019-03-13
3123387	2019-03-13	3125802	2019-03-13
3123536	2019-03-13	3125986	2019-03-06
3123541	2019-03-13	3126069	2019-03-13
3123641	2019-03-13	3126106	2019-03-13
3123771	2019-03-13	3126287	2019-03-06
3123923	2019-03-13	3126307	2019-03-13
3124050	2019-03-06	3126682	2019-03-06
3124096	2019-03-13	3126683	2019-03-13
3124257	2019-03-13	3126975	2019-03-06
3124293	2019-03-13	3127211	2019-03-06
3124420	2019-03-06	3127235	2019-03-06
3124619	2019-03-06	3127241	2019-03-06
3124636	2019-03-06	3127367	2019-03-13
3124651	2019-03-06	3127385	2019-03-13
3124658	2019-03-06	3127403	2019-03-06
3124661	2019-03-13	3127481	2019-03-13
3124747	2019-03-06	3127565	2019-03-06
3124779	2019-03-06	3127582	2019-03-06
3124911	2019-03-13	3127609	2019-03-06
3124995	2019-03-13	3127716	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3127731	2019-03-06	3130708	2019-03-06
3127732	2019-03-13	3130807	2019-03-06
3127777	2019-03-06	3131181	2019-03-06
3127795	2019-03-13	3131203	2019-03-06
3127820	2019-03-13	3131225	2019-03-13
3127901	2019-03-06	3131243	2019-03-06
3128020	2019-03-06	3131249	2019-03-06
3128026	2019-03-06	3131273	2019-03-06
3128174	2019-03-13	3131280	2019-03-06
3128177	2019-03-13	3131738	2019-03-13
3128216	2019-03-13	3131745	2019-03-06
3128226	2019-03-06	3131776	2019-03-13
3128507	2019-03-06	3132043	2019-03-06
3128583	2019-03-13	3132060	2019-03-13
3128597	2019-03-06	3132081	2019-03-13
3129396	2019-03-06	3132533	2019-03-13
3129610	2019-03-13	3132593	2019-03-06
3129765	2019-03-06	3132675	2019-03-13
3130000	2019-03-13	3132907	2019-03-06
3130129	2019-03-06	3132926	2019-03-06
3130272	2019-03-06	3132950	2019-03-06
3130344	2019-03-06	3132982	2019-03-13
3130381	2019-03-06	3133060	2019-03-13
3130501	2019-03-06	3133135	2019-03-06
3130578	2019-03-13	3133138	2019-03-06
3130626	2019-03-06	3133164	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3133187	2019-03-06	3134770	2019-03-06
3133282	2019-03-13	3135119	2019-03-06
3133316	2019-03-06	3135258	2019-03-06
3133431	2019-03-06	3135455	2019-03-06
3133443	2019-03-06	3135485	2019-03-13
3133470	2019-03-13	3135561	2019-03-13
3133578	2019-03-06	3135802	2019-03-13
3133655	2019-03-13	3135806	2019-03-13
3133823	2019-03-06	3135894	2019-03-13
3133857	2019-03-06	3135988	2019-03-13
3133869	2019-03-13	3136016	2019-03-13
3133878	2019-03-13	3136084	2019-03-06
3133937	2019-03-06	3136173	2019-03-13
3134004	2019-03-13	3136365	2019-03-06
3134182	2019-03-06	3136366	2019-03-13
3134273	2019-03-06	3136439	2019-03-13
3134287	2019-03-13	3136537	2019-03-13
3134326	2019-03-06	3136811	2019-03-06
3134334	2019-03-06	3136868	2019-03-06
3134343	2019-03-06	3137143	2019-03-06
3134419	2019-03-13	3137354	2019-03-06
3134513	2019-03-06	3137426	2019-03-13
3134574	2019-03-13	3137610	2019-03-06
3134607	2019-03-13	3137671	2019-03-06
3134668	2019-03-06	3137786	2019-03-13
3134766	2019-03-06	3138281	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3138336	2019-03-06	3142578	2019-03-13
3138389	2019-03-13	3142773	2019-03-06
3138846	2019-03-06	3142877	2019-03-13
3138951	2019-03-13	3143400	2019-03-06
3139010	2019-03-13	3143420	2019-03-06
3139038	2019-03-06	3143436	2019-03-06
3139177	2019-03-06	3143708	2019-03-13
3139394	2019-03-06	3143908	2019-03-13
3139512	2019-03-06	3143975	2019-03-13
3139694	2019-03-13	3144100	2019-03-06
3140160	2019-03-13	3144167	2019-03-13
3140270	2019-03-13	3144328	2019-03-06
3140707	2019-03-13	3144493	2019-03-13
3140847	2019-03-06	3144504	2019-03-06
3140934	2019-03-06	3144785	2019-03-13
3141032	2019-03-13	3145040	2019-03-06
3141057	2019-03-06	3145179	2019-03-06
3141199	2019-03-13	3145228	2019-03-06
3141584	2019-03-06	3145238	2019-03-06
3141815	2019-03-13	3145311	2019-03-13
3141905	2019-03-06	3145506	2019-03-13
3141950	2019-03-06	3145646	2019-03-06
3141997	2019-03-13	3146103	2019-03-13
3142340	2019-03-06	3146151	2019-03-13
3142423	2019-03-13	3146191	2019-03-13
3142444	2019-03-13	3146213	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3146298	2019-03-06	3149494	2019-03-06
3146500	2019-03-13	3149545	2019-03-06
3146689	2019-03-06	3149765	2019-03-13
3146823	2019-03-06	3149901	2019-03-13
3146925	2019-03-13	3150117	2019-03-06
3146944	2019-03-13	3150417	2019-03-06
3147091	2019-03-06	3150431	2019-03-06
3147221	2019-03-13	3150665	2019-03-06
3147466	2019-03-06	3150849	2019-03-13
3147519	2019-03-06	3150923	2019-03-06
3147583	2019-03-13	3150935	2019-03-06
3147704	2019-03-13	3150962	2019-03-13
3147733	2019-03-13	3151068	2019-03-06
3147748	2019-03-13	3151320	2019-03-13
3148065	2019-03-13	3151387	2019-03-06
3148100	2019-03-13	3151388	2019-03-06
3148207	2019-03-06	3151437	2019-03-06
3148445	2019-03-13	3151526	2019-03-06
3148780	2019-03-13	3151597	2019-03-06
3148814	2019-03-13	3151767	2019-03-06
3148976	2019-03-13	3151831	2019-03-13
3149061	2019-03-13	3152451	2019-03-06
3149126	2019-03-06	3152753	2019-03-13
3149129	2019-03-06	3152800	2019-03-06
3149402	2019-03-06	3152862	2019-03-06
3149417	2019-03-13	3152931	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3152948	2019-03-06	3155948	2019-03-13
3153024	2019-03-13	3156308	2019-03-13
3153028	2019-03-13	3156489	2019-03-06
3153202	2019-03-06	3156555	2019-03-13
3153231	2019-03-13	3156694	2019-03-06
3153236	2019-03-06	3156723	2019-03-13
3153278	2019-03-13	3157074	2019-03-06
3153449	2019-03-13	3157356	2019-03-06
3153478	2019-03-13	3157374	2019-03-06
3153500	2019-03-06	3157493	2019-03-13
3153676	2019-03-13	3157786	2019-03-06
3154110	2019-03-06	3157851	2019-03-06
3154202	2019-03-06	3158025	2019-03-13
3154208	2019-03-13	3158038	2019-03-13
3154358	2019-03-06	3158040	2019-03-13
3154368	2019-03-13	3158053	2019-03-13
3154526	2019-03-06	3158109	2019-03-06
3154560	2019-03-13	3158112	2019-03-06
3154788	2019-03-06	3158128	2019-03-06
3154870	2019-03-06	3158178	2019-03-06
3154887	2019-03-06	3158330	2019-03-06
3155345	2019-03-13	3158337	2019-03-06
3155353	2019-03-13	3158396	2019-03-06
3155434	2019-03-06	3158858	2019-03-13
3155505	2019-03-13	3159001	2019-03-06
3155895	2019-03-06	3159051	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3159070	2019-03-13	3161580	2019-03-06
3159220	2019-03-13	3161844	2019-03-06
3159265	2019-03-13	3161931	2019-03-06
3159288	2019-03-06	3161970	2019-03-13
3159312	2019-03-13	3162089	2019-03-06
3159415	2019-03-13	3162146	2019-03-06
3159456	2019-03-13	3162413	2019-03-06
3159611	2019-03-13	3162607	2019-03-13
3159646	2019-03-06	3162680	2019-03-06
3159699	2019-03-06	3162690	2019-03-06
3159993	2019-03-13	3162704	2019-03-06
3160003	2019-03-06	3162956	2019-03-13
3160127	2019-03-13	3162983	2019-03-06
3160198	2019-03-13	3163014	2019-03-13
3160248	2019-03-06	3163019	2019-03-13
3160384	2019-03-13	3163161	2019-03-13
3160442	2019-03-06	3163201	2019-03-13
3160737	2019-03-13	3163215	2019-03-13
3160823	2019-03-06	3163332	2019-03-06
3161006	2019-03-13	3163362	2019-03-13
3161011	2019-03-06	3163367	2019-03-06
3161015	2019-03-06	3163510	2019-03-06
3161075	2019-03-06	3163534	2019-03-13
3161290	2019-03-13	3163711	2019-03-06
3161313	2019-03-06	3163769	2019-03-06
3161321	2019-03-13	3163936	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3163951	2019-03-06	3166185	2019-03-06
3164009	2019-03-06	3166186	2019-03-13
3164057	2019-03-06	3166299	2019-03-13
3164095	2019-03-13	3166741	2019-03-06
3164161	2019-03-13	3166888	2019-03-13
3164454	2019-03-13	3167027	2019-03-13
3164557	2019-03-06	3167063	2019-03-06
3164698	2019-03-13	3167202	2019-03-13
3164896	2019-03-06	3167478	2019-03-13
3164994	2019-03-13	3167616	2019-03-13
3165001	2019-03-06	3167791	2019-03-13
3165160	2019-03-13	3167811	2019-03-13
3165175	2019-03-06	3168054	2019-03-06
3165227	2019-03-13	3168220	2019-03-13
3165276	2019-03-06	3168267	2019-03-13
3165283	2019-03-06	3168332	2019-03-13
3165468	2019-03-13	3168419	2019-03-13
3165580	2019-03-06	3168441	2019-03-06
3165597	2019-03-06	3168556	2019-03-13
3165622	2019-03-13	3168890	2019-03-06
3165662	2019-03-13	3168904	2019-03-13
3165777	2019-03-13	3169200	2019-03-06
3165810	2019-03-06	3169531	2019-03-06
3165968	2019-03-06	3169549	2019-03-13
3165998	2019-03-13	3169593	2019-03-13
3166000	2019-03-13	3169655	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3169876	2019-03-06	3173307	2019-03-13
3169904	2019-03-06	3173494	2019-03-13
3170269	2019-03-13	3173546	2019-03-13
3170276	2019-03-13	3173621	2019-03-06
3170304	2019-03-06	3173665	2019-03-13
3170391	2019-03-06	3173720	2019-03-13
3170703	2019-03-13	3174054	2019-03-13
3170775	2019-03-13	3174191	2019-03-13
3170938	2019-03-13	3174245	2019-03-13
3171092	2019-03-13	3174366	2019-03-13
3171113	2019-03-06	3174549	2019-03-13
3171360	2019-03-13	3174558	2019-03-06
3171431	2019-03-06	3174587	2019-03-13
3171751	2019-03-06	3174718	2019-03-06
3171930	2019-03-06	3174849	2019-03-13
3171993	2019-03-06	3174890	2019-03-13
3171994	2019-03-06	3175006	2019-03-06
3172119	2019-03-13	3175076	2019-03-13
3172207	2019-03-06	3175260	2019-03-13
3172273	2019-03-06	3175320	2019-03-06
3172457	2019-03-06	3175503	2019-03-13
3172461	2019-03-13	3175736	2019-03-13
3172562	2019-03-13	3175737	2019-03-06
3172637	2019-03-13	3175750	2019-03-06
3172753	2019-03-13	3175827	2019-03-06
3173207	2019-03-13	3175852	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3175899	2019-03-13	3179176	2019-03-13
3175950	2019-03-06	3179251	2019-03-06
3176508	2019-03-13	3179322	2019-03-06
3176572	2019-03-13	3179323	2019-03-06
3176750	2019-03-13	3179917	2019-03-06
3176876	2019-03-06	3180087	2019-03-13
3177283	2019-03-06	3180120	2019-03-13
3177374	2019-03-13	3180225	2019-03-06
3177468	2019-03-13	3180243	2019-03-13
3177489	2019-03-06	3180280	2019-03-06
3177703	2019-03-06	3180906	2019-03-13
3177966	2019-03-13	3180972	2019-03-06
3178032	2019-03-06	3181019	2019-03-06
3178036	2019-03-06	3181472	2019-03-13
3178086	2019-03-06	3181542	2019-03-13
3178121	2019-03-13	3181676	2019-03-13
3178201	2019-03-13	3181826	2019-03-13
3178523	2019-03-13	3182118	2019-03-06
3178637	2019-03-06	3182403	2019-03-06
3178735	2019-03-13	3182405	2019-03-06
3178822	2019-03-13	3182674	2019-03-13
3178954	2019-03-06	3182708	2019-03-06
3178981	2019-03-13	3183069	2019-03-13
3178982	2019-03-13	3183117	2019-03-13
3179064	2019-03-06	3183127	2019-03-06
3179119	2019-03-13	3183383	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3183414	2019-03-13	3187378	2019-03-06
3183826	2019-03-06	3187388	2019-03-06
3183832	2019-03-13	3187445	2019-03-06
3183959	2019-03-13	3187523	2019-03-06
3184008	2019-03-06	3187531	2019-03-13
3184368	2019-03-13	3187607	2019-03-06
3184819	2019-03-13	3187633	2019-03-06
3185078	2019-03-06	3187698	2019-03-13
3185089	2019-03-06	3187701	2019-03-13
3185430	2019-03-13	3187751	2019-03-06
3185474	2019-03-06	3187948	2019-03-06
3185481	2019-03-13	3188283	2019-03-13
3185764	2019-03-13	3188424	2019-03-06
3185846	2019-03-13	3188857	2019-03-13
3185974	2019-03-06	3189102	2019-03-13
3186042	2019-03-06	3189194	2019-03-13
3186120	2019-03-06	3189240	2019-03-06
3186203	2019-03-06	3189797	2019-03-13
3186254	2019-03-06	3189911	2019-03-06
3186507	2019-03-06	3190037	2019-03-13
3186530	2019-03-06	3190054	2019-03-13
3186848	2019-03-06	3190222	2019-03-06
3187148	2019-03-13	3190233	2019-03-13
3187203	2019-03-13	3190345	2019-03-06
3187206	2019-03-13	3190578	2019-03-13
3187375	2019-03-13	3190752	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3191257	2019-03-13	3193167	2019-03-06
3191318	2019-03-06	3193183	2019-03-06
3191354	2019-03-13	3193411	2019-03-06
3191472	2019-03-06	3193458	2019-03-13
3191565	2019-03-13	3193488	2019-03-13
3191700	2019-03-13	3193497	2019-03-06
3191712	2019-03-13	3193943	2019-03-06
3191733	2019-03-13	3193967	2019-03-06
3191936	2019-03-13	3193996	2019-03-06
3192081	2019-03-13	3194168	2019-03-06
3192536	2019-03-13	3194266	2019-03-06
3192576	2019-03-13	3194281	2019-03-13
3192585	2019-03-06	3194431	2019-03-13
3192599	2019-03-13	3194479	2019-03-13
3192609	2019-03-13	3194619	2019-03-06
3192647	2019-03-06	3194639	2019-03-13
3192648	2019-03-06	3194699	2019-03-13
3192649	2019-03-13	3194789	2019-03-06
3192819	2019-03-13	3194848	2019-03-13
3192852	2019-03-13	3195374	2019-03-13
3192895	2019-03-13	3195441	2019-03-06
3192968	2019-03-06	3195487	2019-03-06
3192972	2019-03-06	3195499	2019-03-13
3193054	2019-03-06	3195549	2019-03-13
3193064	2019-03-13	3195564	2019-03-06
3193108	2019-03-06	3195671	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3195716	2019-03-06	3197537	2019-03-13
3195717	2019-03-06	3197543	2019-03-13
3195760	2019-03-13	3197560	2019-03-06
3195786	2019-03-13	3197585	2019-03-06
3195853	2019-03-13	3197728	2019-03-06
3195905	2019-03-13	3197780	2019-03-06
3195991	2019-03-06	3197796	2019-03-06
3195997	2019-03-13	3197846	2019-03-06
3195999	2019-03-06	3197884	2019-03-06
3196039	2019-03-06	3198059	2019-03-06
3196126	2019-03-13	3198069	2019-03-06
3196144	2019-03-13	3198715	2019-03-13
3196274	2019-03-06	3198786	2019-03-06
3196360	2019-03-13	3198903	2019-03-06
3196435	2019-03-13	3199123	2019-03-13
3196453	2019-03-13	3199256	2019-03-13
3196525	2019-03-06	3199322	2019-03-13
3196572	2019-03-06	3199368	2019-03-13
3196673	2019-03-13	3199485	2019-03-13
3196711	2019-03-13	3199494	2019-03-13
3196865	2019-03-06	3199579	2019-03-13
3196933	2019-03-06	3199594	2019-03-13
3196979	2019-03-13	3199743	2019-03-13
3197007	2019-03-06	3199754	2019-03-13
3197078	2019-03-06	3199772	2019-03-13
3197295	2019-03-06	3199856	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3199880	2019-03-06	3203796	2019-03-13
3200026	2019-03-06	3203896	2019-03-13
3200083	2019-03-13	3204085	2019-03-13
3200116	2019-03-06	3204102	2019-03-13
3200442	2019-03-13	3204174	2019-03-13
3200499	2019-03-13	3204181	2019-03-06
3200739	2019-03-06	3204297	2019-03-06
3201075	2019-03-06	3204379	2019-03-06
3201093	2019-03-13	3204457	2019-03-13
3201118	2019-03-06	3204627	2019-03-13
3201714	2019-03-06	3204677	2019-03-06
3201984	2019-03-06	3205624	2019-03-06
3202037	2019-03-13	3205915	2019-03-13
3202053	2019-03-13	3206127	2019-03-06
3202275	2019-03-13	3206218	2019-03-13
3202595	2019-03-13	3206230	2019-03-13
3202600	2019-03-13	3206333	2019-03-13
3202980	2019-03-13	3206359	2019-03-06
3203193	2019-03-13	3206450	2019-03-13
3203470	2019-03-13	3206834	2019-03-06
3203507	2019-03-06	3206914	2019-03-13
3203596	2019-03-06	3207288	2019-03-13
3203603	2019-03-13	3207309	2019-03-13
3203664	2019-03-06	3207767	2019-03-06
3203689	2019-03-13	3207888	2019-03-13
3203784	2019-03-06	3208059	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3208126	2019-03-06	3211686	2019-03-13
3208211	2019-03-06	3211716	2019-03-06
3208409	2019-03-13	3211748	2019-03-06
3208867	2019-03-06	3212253	2019-03-13
3208911	2019-03-06	3212714	2019-03-06
3208917	2019-03-13	3212869	2019-03-13
3209005	2019-03-13	3212892	2019-03-13
3209377	2019-03-06	3213445	2019-03-06
3209536	2019-03-06	3213477	2019-03-06
3209813	2019-03-13	3214160	2019-03-06
3209866	2019-03-06	3214193	2019-03-06
3209923	2019-03-13	3214220	2019-03-13
3210221	2019-03-06	3214284	2019-03-13
3210254	2019-03-13	3214623	2019-03-06
3210275	2019-03-06	3214720	2019-03-06
3210391	2019-03-06	3215227	2019-03-13
3210507	2019-03-06	3215375	2019-03-06
3210660	2019-03-13	3215410	2019-03-13
3210774	2019-03-13	3215610	2019-03-06
3211060	2019-03-13	3215775	2019-03-06
3211222	2019-03-13	3216122	2019-03-06
3211259	2019-03-13	3216476	2019-03-13
3211376	2019-03-13	3216494	2019-03-13
3211553	2019-03-06	3216669	2019-03-13
3211617	2019-03-06	3216687	2019-03-06
3211682	2019-03-13	3216910	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3217542	2019-03-13	3221973	2019-03-06
3217876	2019-03-06	3222073	2019-03-13
3218166	2019-03-13	3222146	2019-03-13
3218383	2019-03-06	3222162	2019-03-06
3218587	2019-03-13	3222172	2019-03-13
3219145	2019-03-06	3222174	2019-03-13
3219182	2019-03-06	3222222	2019-03-13
3219493	2019-03-06	3222401	2019-03-06
3220136	2019-03-06	3222451	2019-03-06
3220235	2019-03-13	3222611	2019-03-06
3220387	2019-03-06	3222751	2019-03-13
3220455	2019-03-13	3222781	2019-03-06
3220521	2019-03-13	3222951	2019-03-13
3220543	2019-03-06	3223108	2019-03-06
3220558	2019-03-06	3223282	2019-03-06
3220564	2019-03-13	3223375	2019-03-13
3220576	2019-03-06	3223453	2019-03-06
3220672	2019-03-06	3223491	2019-03-06
3221200	2019-03-06	3223537	2019-03-06
3221266	2019-03-13	3223573	2019-03-06
3221286	2019-03-13	3223687	2019-03-13
3221465	2019-03-13	3224048	2019-03-06
3221539	2019-03-13	3224113	2019-03-13
3221713	2019-03-06	3224231	2019-03-06
3221715	2019-03-13	3224398	2019-03-13
3221874	2019-03-06	3224497	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3224541	2019-03-06
3224545	2019-03-13
3225021	2019-03-13
3225043	2019-03-06
3225134	2019-03-13
3225147	2019-03-06
3225307	2019-03-06
3225569	2019-03-13
3225571	2019-03-06
3225657	2019-03-13
3225770	2019-03-13
3225790	2019-03-13
3225833	2019-03-06
3225923	2019-03-13
3225924	2019-03-13
3225953	2019-03-06
3225954	2019-03-13
3225961	2019-03-06
3225974	2019-03-06
3225977	2019-03-13
3226044	2019-03-13
3226085	2019-03-13
3226142	2019-03-06
3226275	2019-03-13
3226320	2019-03-13
3226328	2019-03-06
3226335	2019-03-13
3226343	2019-03-06
3226481	2019-03-13
3226604	2019-03-13
3226613	2019-03-13
3226904	2019-03-06
3226960	2019-03-06
3227111	2019-03-13
3227143	2019-03-13
3227205	2019-03-06
3227256	2019-03-13
3227375	2019-03-06
3227376	2019-03-13
3227529	2019-03-13
3227670	2019-03-13
3227672	2019-03-06
3228055	2019-03-13
3228066	2019-03-13
3228174	2019-03-13
3228185	2019-03-06
3228207	2019-03-06
3228231	2019-03-06
3228272	2019-03-06
3228294	2019-03-13
3228508	2019-03-13
3228587	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3228635	2019-03-06	3231333	2019-03-13
3228710	2019-03-06	3231339	2019-03-06
3228762	2019-03-13	3231679	2019-03-06
3228922	2019-03-06	3231755	2019-03-13
3229079	2019-03-13	3232005	2019-03-06
3229082	2019-03-13	3232060	2019-03-13
3229100	2019-03-06	3232062	2019-03-06
3229301	2019-03-13	3232115	2019-03-13
3229311	2019-03-13	3232137	2019-03-06
3229415	2019-03-06	3232172	2019-03-13
3229509	2019-03-13	3232251	2019-03-13
3229690	2019-03-06	3232344	2019-03-06
3229762	2019-03-13	3232454	2019-03-06
3229765	2019-03-13	3232560	2019-03-06
3230095	2019-03-06	3232646	2019-03-06
3230152	2019-03-06	3232878	2019-03-06
3230394	2019-03-06	3233053	2019-03-06
3230517	2019-03-06	3233175	2019-03-13
3230651	2019-03-06	3233452	2019-03-06
3230681	2019-03-13	3233512	2019-03-06
3230893	2019-03-06	3233559	2019-03-06
3230946	2019-03-06	3233710	2019-03-06
3231056	2019-03-13	3233751	2019-03-13
3231229	2019-03-06	3233853	2019-03-06
3231270	2019-03-13	3234164	2019-03-13
3231287	2019-03-06	3234378	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3234448	2019-03-13	3237178	2019-03-13
3234451	2019-03-13	3237298	2019-03-13
3234473	2019-03-06	3237364	2019-03-06
3234743	2019-03-06	3237401	2019-03-06
3234790	2019-03-06	3237574	2019-03-13
3234982	2019-03-06	3237617	2019-03-06
3235003	2019-03-06	3237755	2019-03-06
3235023	2019-03-06	3237983	2019-03-06
3235030	2019-03-06	3237990	2019-03-13
3235082	2019-03-13	3238218	2019-03-13
3235169	2019-03-06	3238311	2019-03-06
3235265	2019-03-13	3238348	2019-03-06
3235319	2019-03-13	3238366	2019-03-13
3235536	2019-03-06	3238474	2019-03-13
3235597	2019-03-13	3238529	2019-03-13
3235636	2019-03-06	3238571	2019-03-13
3235649	2019-03-06	3238576	2019-03-06
3235710	2019-03-06	3238722	2019-03-13
3235857	2019-03-06	3238808	2019-03-13
3235972	2019-03-06	3238921	2019-03-13
3236143	2019-03-13	3238997	2019-03-06
3236296	2019-03-06	3239075	2019-03-06
3236362	2019-03-06	3239132	2019-03-06
3236741	2019-03-06	3239145	2019-03-06
3236742	2019-03-06	3239198	2019-03-06
3236887	2019-03-13	3239431	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3239517	2019-03-13	3242303	2019-03-06
3239573	2019-03-13	3242304	2019-03-06
3239585	2019-03-06	3242314	2019-03-06
3239634	2019-03-06	3242362	2019-03-06
3239661	2019-03-13	3242417	2019-03-06
3239819	2019-03-06	3242449	2019-03-06
3239821	2019-03-06	3242504	2019-03-13
3239833	2019-03-13	3242513	2019-03-13
3239940	2019-03-13	3242543	2019-03-13
3240353	2019-03-06	3242577	2019-03-06
3240765	2019-03-06	3242731	2019-03-06
3240861	2019-03-13	3242774	2019-03-13
3240923	2019-03-06	3242788	2019-03-06
3240925	2019-03-06	3242809	2019-03-06
3240927	2019-03-13	3242817	2019-03-06
3240928	2019-03-06	3242842	2019-03-06
3241005	2019-03-13	3242858	2019-03-06
3241282	2019-03-06	3242870	2019-03-13
3241290	2019-03-13	3242919	2019-03-13
3241319	2019-03-13	3242996	2019-03-06
3241474	2019-03-13	3243073	2019-03-13
3241535	2019-03-13	3243081	2019-03-13
3241587	2019-03-06	3243123	2019-03-13
3241774	2019-03-13	3243139	2019-03-13
3242061	2019-03-06	3243152	2019-03-06
3242085	2019-03-13	3243297	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3243348	2019-03-13
3243353	2019-03-13
3243695	2019-03-13
3243767	2019-03-13
3243811	2019-03-13
3243958	2019-03-13
3244259	2019-03-13
3244331	2019-03-06
3244332	2019-03-06
3244351	2019-03-13
3244367	2019-03-13
3244399	2019-03-13
3244497	2019-03-13
3244544	2019-03-06
3244580	2019-03-06
3244608	2019-03-13
3244650	2019-03-13
3244717	2019-03-13
3244779	2019-03-13
3244871	2019-03-06
3244885	2019-03-13
3244895	2019-03-06
3244981	2019-03-13
3245094	2019-03-13
3245098	2019-03-13
3245114	2019-03-13
3245123	2019-03-06
3245148	2019-03-06
3245185	2019-03-13
3245212	2019-03-13
3245226	2019-03-06
3245279	2019-03-06
3245493	2019-03-13
3245521	2019-03-13
3245659	2019-03-06
3245670	2019-03-13
3245708	2019-03-06
3245869	2019-03-06
3245910	2019-03-13
3245925	2019-03-06
3246058	2019-03-13
3246318	2019-03-13
3246420	2019-03-06
3246433	2019-03-06
3246564	2019-03-06
3246802	2019-03-06
3247017	2019-03-13
3247202	2019-03-13
3247242	2019-03-13
3247248	2019-03-13
3247283	2019-03-06
3247458	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3247530	2019-03-06	3248959	2019-03-06
3247534	2019-03-13	3249474	2019-03-13
3247575	2019-03-06	3249520	2019-03-06
3247610	2019-03-13	3249523	2019-03-13
3247613	2019-03-13	3249557	2019-03-06
3247615	2019-03-13	3249728	2019-03-13
3247617	2019-03-13	3249800	2019-03-06
3247695	2019-03-06	3249829	2019-03-13
3247738	2019-03-13	3250004	2019-03-13
3247763	2019-03-13	3250097	2019-03-13
3247768	2019-03-13	3250104	2019-03-06
3247779	2019-03-13	3250153	2019-03-06
3247867	2019-03-13	3250172	2019-03-06
3247973	2019-03-06	3250298	2019-03-06
3248019	2019-03-13	3250328	2019-03-06
3248102	2019-03-13	3250336	2019-03-06
3248190	2019-03-13	3250349	2019-03-13
3248198	2019-03-06	3250354	2019-03-06
3248220	2019-03-06	3250420	2019-03-13
3248227	2019-03-06	3250423	2019-03-13
3248306	2019-03-13	3250433	2019-03-13
3248328	2019-03-13	3250434	2019-03-13
3248478	2019-03-06	3250446	2019-03-13
3248493	2019-03-13	3250461	2019-03-06
3248755	2019-03-13	3250479	2019-03-06
3248884	2019-03-06	3250481	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3250509	2019-03-13	3252998	2019-03-06
3250579	2019-03-06	3253065	2019-03-06
3250640	2019-03-13	3253082	2019-03-06
3250822	2019-03-13	3253198	2019-03-13
3250853	2019-03-06	3253263	2019-03-06
3250878	2019-03-06	3253271	2019-03-06
3250885	2019-03-06	3253646	2019-03-06
3250944	2019-03-06	3253769	2019-03-13
3250961	2019-03-06	3253806	2019-03-13
3251149	2019-03-13	3253809	2019-03-06
3251460	2019-03-13	3253834	2019-03-06
3251479	2019-03-06	3253847	2019-03-06
3251821	2019-03-13	3253942	2019-03-13
3251872	2019-03-06	3253960	2019-03-13
3251873	2019-03-06	3253995	2019-03-13
3251876	2019-03-13	3254011	2019-03-13
3251884	2019-03-13	3254138	2019-03-13
3251918	2019-03-06	3254546	2019-03-13
3251945	2019-03-06	3254574	2019-03-06
3252232	2019-03-06	3254587	2019-03-06
3252236	2019-03-13	3254820	2019-03-13
3252617	2019-03-06	3254861	2019-03-13
3252874	2019-03-06	3254880	2019-03-13
3252875	2019-03-06	3254886	2019-03-13
3252962	2019-03-06	3254916	2019-03-13
3252991	2019-03-06	3254961	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3254997	2019-03-06	3258200	2019-03-06
3255087	2019-03-06	3258310	2019-03-06
3255294	2019-03-13	3258411	2019-03-13
3255434	2019-03-13	3258496	2019-03-13
3255637	2019-03-06	3258610	2019-03-13
3255791	2019-03-06	3259162	2019-03-13
3255945	2019-03-06	3259460	2019-03-13
3256343	2019-03-13	3259795	2019-03-06
3256379	2019-03-13	3259802	2019-03-06
3256734	2019-03-06	3260020	2019-03-06
3256919	2019-03-06	3260021	2019-03-06
3257072	2019-03-06	3260022	2019-03-13
3257091	2019-03-13	3260032	2019-03-13
3257121	2019-03-06	3260066	2019-03-13
3257202	2019-03-13	3260305	2019-03-13
3257384	2019-03-13	3260413	2019-03-13
3257396	2019-03-06	3260769	2019-03-06
3257573	2019-03-13	3260770	2019-03-06
3257709	2019-03-06	3260775	2019-03-13
3257728	2019-03-06	3260866	2019-03-06
3257954	2019-03-13	3260926	2019-03-13
3257989	2019-03-06	3260930	2019-03-13
3258078	2019-03-13	3260982	2019-03-06
3258096	2019-03-13	3260987	2019-03-06
3258177	2019-03-06	3261152	2019-03-06
3258186	2019-03-13	3261212	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3261273	2019-03-06	3264272	2019-03-13
3261412	2019-03-13	3264274	2019-03-13
3261414	2019-03-06	3264685	2019-03-06
3261415	2019-03-06	3265834	2019-03-13
3261585	2019-03-13	3265897	2019-03-13
3262212	2019-03-13	3266030	2019-03-06
3262273	2019-03-13	3266236	2019-03-06
3262558	2019-03-13	3266299	2019-03-13
3262646	2019-03-13	3266311	2019-03-13
3262913	2019-03-13	3266560	2019-03-13
3262919	2019-03-13	3266601	2019-03-06
3262943	2019-03-13	3266622	2019-03-06
3262984	2019-03-13	3266660	2019-03-13
3263054	2019-03-13	3266734	2019-03-06
3263221	2019-03-06	3266738	2019-03-06
3263228	2019-03-06	3266866	2019-03-06
3263368	2019-03-06	3266927	2019-03-06
3263400	2019-03-13	3266931	2019-03-13
3263472	2019-03-06	3267006	2019-03-13
3263620	2019-03-13	3267029	2019-03-06
3263684	2019-03-13	3267075	2019-03-06
3263942	2019-03-06	3267080	2019-03-13
3263981	2019-03-06	3267094	2019-03-06
3264007	2019-03-13	3267131	2019-03-06
3264165	2019-03-06	3267143	2019-03-06
3264167	2019-03-06	3267251	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3267334	2019-03-06	3270286	2019-03-06
3267492	2019-03-06	3270357	2019-03-13
3267531	2019-03-13	3270417	2019-03-13
3267716	2019-03-13	3270536	2019-03-06
3267728	2019-03-06	3270557	2019-03-06
3267767	2019-03-06	3270904	2019-03-13
3267775	2019-03-06	3271080	2019-03-13
3268091	2019-03-06	3271191	2019-03-13
3268216	2019-03-06	3271377	2019-03-13
3268310	2019-03-06	3271575	2019-03-06
3268466	2019-03-06	3271918	2019-03-13
3268588	2019-03-06	3271925	2019-03-06
3268774	2019-03-06	3271950	2019-03-06
3268970	2019-03-06	3272052	2019-03-06
3269114	2019-03-13	3272142	2019-03-13
3269170	2019-03-06	3272243	2019-03-06
3269335	2019-03-06	3272316	2019-03-13
3269647	2019-03-06	3272334	2019-03-06
3269678	2019-03-06	3272371	2019-03-06
3269851	2019-03-06	3272456	2019-03-13
3269917	2019-03-06	3272477	2019-03-06
3269978	2019-03-13	3272597	2019-03-06
3270022	2019-03-13	3272890	2019-03-13
3270172	2019-03-06	3272937	2019-03-13
3270274	2019-03-06	3272999	2019-03-06
3270275	2019-03-13	3273027	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3273132	2019-03-06
3273176	2019-03-06
3273423	2019-03-13
3273424	2019-03-13
3273565	2019-03-13
3273664	2019-03-13
3273671	2019-03-13
3273764	2019-03-06
3274070	2019-03-13
3274149	2019-03-13
3274196	2019-03-13
3274197	2019-03-13
3274536	2019-03-06
3274629	2019-03-06
3274644	2019-03-06
3274705	2019-03-13
3274962	2019-03-06
3275085	2019-03-13
3275147	2019-03-13
3275178	2019-03-13
3275237	2019-03-06
3275335	2019-03-06
3275345	2019-03-13
3275605	2019-03-06
3275681	2019-03-06
3275736	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3275780	2019-03-13
3276076	2019-03-13
3276104	2019-03-13
3276133	2019-03-06
3276134	2019-03-13
3276183	2019-03-06
3276268	2019-03-06
3276463	2019-03-06
3276724	2019-03-06
3276745	2019-03-06
3276811	2019-03-06
3276832	2019-03-13
3276888	2019-03-06
3276987	2019-03-06
3277032	2019-03-13
3277068	2019-03-13
3277072	2019-03-06
3277494	2019-03-13
3277517	2019-03-13
3277537	2019-03-13
3277935	2019-03-06
3277938	2019-03-06
3277946	2019-03-06
3278514	2019-03-06
3278647	2019-03-06
3278768	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3278840	2019-03-13	3281729	2019-03-13
3279088	2019-03-06	3281826	2019-03-13
3279093	2019-03-06	3282048	2019-03-13
3279397	2019-03-06	3282089	2019-03-06
3279475	2019-03-13	3282096	2019-03-13
3279526	2019-03-06	3282192	2019-03-13
3279589	2019-03-06	3282362	2019-03-13
3279605	2019-03-13	3282506	2019-03-06
3279864	2019-03-06	3282631	2019-03-06
3280003	2019-03-13	3282672	2019-03-13
3280042	2019-03-13	3282739	2019-03-06
3280191	2019-03-06	3282998	2019-03-13
3280245	2019-03-13	3283021	2019-03-13
3280580	2019-03-13	3283321	2019-03-06
3280584	2019-03-06	3283335	2019-03-06
3280602	2019-03-13	3283340	2019-03-13
3280617	2019-03-06	3283357	2019-03-06
3280623	2019-03-06	3283383	2019-03-13
3280692	2019-03-06	3283481	2019-03-13
3280864	2019-03-06	3283716	2019-03-13
3280921	2019-03-06	3283741	2019-03-06
3281006	2019-03-06	3283765	2019-03-13
3281213	2019-03-13	3283833	2019-03-13
3281554	2019-03-13	3284087	2019-03-06
3281595	2019-03-13	3284196	2019-03-06
3281607	2019-03-06	3284213	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3284269	2019-03-06	3286202	2019-03-13
3284370	2019-03-13	3286239	2019-03-06
3284598	2019-03-06	3286286	2019-03-06
3284635	2019-03-06	3286377	2019-03-13
3284667	2019-03-06	3286417	2019-03-13
3284670	2019-03-06	3286443	2019-03-13
3284671	2019-03-13	3286467	2019-03-13
3284806	2019-03-13	3286805	2019-03-13
3284908	2019-03-13	3286842	2019-03-06
3284921	2019-03-06	3286852	2019-03-06
3285174	2019-03-13	3286948	2019-03-06
3285186	2019-03-13	3286968	2019-03-13
3285279	2019-03-06	3287323	2019-03-06
3285290	2019-03-06	3287357	2019-03-13
3285349	2019-03-13	3287612	2019-03-06
3285543	2019-03-13	3287622	2019-03-06
3285570	2019-03-06	3287727	2019-03-06
3285841	2019-03-13	3287797	2019-03-06
3285917	2019-03-13	3287822	2019-03-13
3285945	2019-03-06	3287835	2019-03-13
3285967	2019-03-06	3287906	2019-03-06
3285978	2019-03-06	3287989	2019-03-13
3286025	2019-03-13	3287998	2019-03-13
3286040	2019-03-13	3288054	2019-03-13
3286134	2019-03-06	3288120	2019-03-06
3286150	2019-03-06	3288172	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3288200	2019-03-06	3291221	2019-03-06
3288240	2019-03-06	3291268	2019-03-06
3288245	2019-03-06	3291408	2019-03-06
3288398	2019-03-13	3291441	2019-03-13
3288648	2019-03-06	3291572	2019-03-13
3288736	2019-03-13	3291684	2019-03-06
3288846	2019-03-13	3291782	2019-03-06
3288847	2019-03-06	3291858	2019-03-13
3289008	2019-03-13	3291863	2019-03-13
3289244	2019-03-13	3291908	2019-03-06
3289250	2019-03-13	3292022	2019-03-13
3289280	2019-03-06	3292071	2019-03-06
3289342	2019-03-06	3292160	2019-03-13
3289578	2019-03-13	3292324	2019-03-13
3289593	2019-03-06	3292556	2019-03-13
3289771	2019-03-13	3292643	2019-03-06
3289812	2019-03-06	3292754	2019-03-13
3289860	2019-03-13	3292883	2019-03-13
3290019	2019-03-06	3293161	2019-03-13
3290235	2019-03-06	3293210	2019-03-06
3290582	2019-03-13	3293449	2019-03-06
3290870	2019-03-13	3293468	2019-03-06
3290890	2019-03-13	3293480	2019-03-06
3290919	2019-03-13	3293499	2019-03-13
3290942	2019-03-13	3293665	2019-03-06
3291033	2019-03-13	3293715	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3294009	2019-03-13
3294077	2019-03-06
3294177	2019-03-06
3294382	2019-03-13
3294463	2019-03-06
3294631	2019-03-13
3294633	2019-03-13
3294657	2019-03-13
3294658	2019-03-13
3294915	2019-03-06
3294969	2019-03-06
3295106	2019-03-13
3295509	2019-03-13
3295687	2019-03-13
3295801	2019-03-06
3296481	2019-03-13
3296605	2019-03-06
3296671	2019-03-06
3296781	2019-03-13
3296920	2019-03-13
3297144	2019-03-13
3297732	2019-03-06
3297749	2019-03-13
3297754	2019-03-13
3297800	2019-03-13
3297814	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3297864	2019-03-13
3297889	2019-03-06
3297939	2019-03-13
3297958	2019-03-13
3298104	2019-03-06
3298218	2019-03-06
3298232	2019-03-06
3298441	2019-03-13
3298460	2019-03-13
3298498	2019-03-13
3298668	2019-03-13
3298687	2019-03-13
3298720	2019-03-06
3298943	2019-03-13
3299121	2019-03-06
3299200	2019-03-13
3299312	2019-03-13
3299345	2019-03-06
3299673	2019-03-06
3299755	2019-03-06
3299760	2019-03-06
3299945	2019-03-06
3300528	2019-03-06
3301129	2019-03-13
3301130	2019-03-06
3301131	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3301251	2019-03-06	3306248	2019-03-06
3301410	2019-03-13	3306427	2019-03-06
3301471	2019-03-06	3306592	2019-03-06
3301747	2019-03-13	3306608	2019-03-13
3302914	2019-03-06	3306825	2019-03-06
3302946	2019-03-06	3306903	2019-03-13
3302988	2019-03-13	3307132	2019-03-13
3303027	2019-03-13	3307134	2019-03-13
3303232	2019-03-13	3307292	2019-03-13
3303522	2019-03-06	3307455	2019-03-13
3303523	2019-03-06	3307638	2019-03-06
3303530	2019-03-06	3307695	2019-03-13
3303693	2019-03-06	3307789	2019-03-13
3303875	2019-03-06	3307795	2019-03-13
3303878	2019-03-13	3307848	2019-03-06
3304204	2019-03-06	3307925	2019-03-13
3304215	2019-03-06	3307953	2019-03-06
3304227	2019-03-13	3308053	2019-03-06
3304668	2019-03-06	3308211	2019-03-13
3304766	2019-03-13	3308368	2019-03-06
3304982	2019-03-06	3308414	2019-03-13
3305374	2019-03-13	3308499	2019-03-13
3305378	2019-03-13	3308925	2019-03-06
3305567	2019-03-13	3308975	2019-03-06
3305842	2019-03-13	3309041	2019-03-13
3306047	2019-03-13	3309310	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3309335	2019-03-13	3315242	2019-03-06
3309853	2019-03-13	3315482	2019-03-13
3310291	2019-03-13	3315763	2019-03-13
3310595	2019-03-13	3315988	2019-03-06
3310639	2019-03-13	3316068	2019-03-06
3310668	2019-03-13	3316136	2019-03-13
3310733	2019-03-06	3316340	2019-03-13
3311492	2019-03-13	3316561	2019-03-13
3311694	2019-03-13	3316570	2019-03-06
3311698	2019-03-06	3317377	2019-03-06
3311936	2019-03-06	3317485	2019-03-06
3311942	2019-03-13	3317641	2019-03-06
3312035	2019-03-06	3318116	2019-03-13
3312087	2019-03-13	3318819	2019-03-13
3313292	2019-03-06	3319151	2019-03-06
3313491	2019-03-06	3319650	2019-03-06
3313730	2019-03-13	3319750	2019-03-06
3314003	2019-03-06	3319775	2019-03-13
3314125	2019-03-13	3320269	2019-03-13
3314162	2019-03-13	3320273	2019-03-06
3314168	2019-03-13	3320943	2019-03-13
3314621	2019-03-13	3321110	2019-03-06
3314951	2019-03-06	3321228	2019-03-13
3315084	2019-03-13	3321404	2019-03-13
3315120	2019-03-13	3321486	2019-03-13
3315209	2019-03-13	3321636	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3321638	2019-03-06	3329393	2019-03-06
3322162	2019-03-06	3329808	2019-03-13
3322204	2019-03-13	3329970	2019-03-06
3322244	2019-03-13	3330017	2019-03-13
3322472	2019-03-13	3330166	2019-03-06
3322856	2019-03-13	3330559	2019-03-13
3322927	2019-03-13	3330560	2019-03-13
3323136	2019-03-06	3330878	2019-03-13
3323570	2019-03-06	3331128	2019-03-13
3323581	2019-03-13	3331366	2019-03-13
3323673	2019-03-06	3331472	2019-03-06
3323980	2019-03-13	3332143	2019-03-06
3324183	2019-03-13	3332157	2019-03-13
3324437	2019-03-13	3332636	2019-03-06
3324447	2019-03-06	3332656	2019-03-13
3324477	2019-03-06	3332989	2019-03-06
3324558	2019-03-13	3333417	2019-03-13
3325755	2019-03-06	3333440	2019-03-13
3327093	2019-03-06	3333451	2019-03-13
3327673	2019-03-06	3333512	2019-03-06
3327718	2019-03-06	3333545	2019-03-06
3327770	2019-03-06	3334359	2019-03-13
3328125	2019-03-13	3334594	2019-03-13
3328255	2019-03-06	3335267	2019-03-13
3328305	2019-03-06	3335568	2019-03-06
3328499	2019-03-06	3335609	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3336052	2019-03-06	3343530	2019-03-13
3336151	2019-03-06	3344800	2019-03-13
3336235	2019-03-06	3344855	2019-03-13
3336590	2019-03-13	3345017	2019-03-06
3336926	2019-03-06	3345370	2019-03-13
3336975	2019-03-06	3345980	2019-03-06
3337004	2019-03-06	3346030	2019-03-06
3338032	2019-03-13	3346177	2019-03-13
3338311	2019-03-13	3347514	2019-03-13
3338596	2019-03-06	3347764	2019-03-06
3339063	2019-03-06	3347859	2019-03-06
3339192	2019-03-06	3348328	2019-03-13
3339271	2019-03-06	3348470	2019-03-06
3340412	2019-03-06	3348756	2019-03-06
3340950	2019-03-06	3349201	2019-03-06
3341306	2019-03-13	3349283	2019-03-13
3341320	2019-03-13	3349289	2019-03-06
3341424	2019-03-13	3349322	2019-03-06
3342496	2019-03-13	3350423	2019-03-13
3342604	2019-03-13	3351373	2019-03-06
3342616	2019-03-06	3351416	2019-03-06
3342706	2019-03-06	3351482	2019-03-13
3342707	2019-03-06	3351826	2019-03-13
3342751	2019-03-06	3352298	2019-03-06
3343385	2019-03-13	3352557	2019-03-13
3343425	2019-03-06	3352579	2019-03-06

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data	(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3352609	2019-03-13	3360646	2019-03-13
3352723	2019-03-06	3363031	2019-03-06
3353046	2019-03-13	3363239	2019-03-13
3353075	2019-03-13	3364438	2019-03-06
3353940	2019-03-06	3365089	2019-03-06
3353986	2019-03-13	3366122	2019-03-13
3354063	2019-03-06	3366783	2019-03-13
3354167	2019-03-06	3367522	2019-03-06
3354419	2019-03-06	3367523	2019-03-06
3355141	2019-03-06	3367577	2019-03-06
3355335	2019-03-13	3367883	2019-03-13
3355355	2019-03-13	3368525	2019-03-13
3356187	2019-03-06	3368536	2019-03-06
3356295	2019-03-13	3369024	2019-03-06
3356483	2019-03-13	3369914	2019-03-13
3356490	2019-03-06	3370550	2019-03-06
3356605	2019-03-06	3371859	2019-03-13
3357143	2019-03-06	3371988	2019-03-13
3357275	2019-03-06	3373566	2019-03-06
3357519	2019-03-13	3373739	2019-03-06
3358231	2019-03-06	3373771	2019-03-06
3358787	2019-03-06	3375163	2019-03-13
3359613	2019-03-06	3376873	2019-03-13
3359778	2019-03-13	3376875	2019-03-13
3359796	2019-03-06	3376876	2019-03-13
3359949	2019-03-06	3377537	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
3378764	2019-03-13
3379669	2019-03-13
3380599	2019-03-06
3383350	2019-03-13
3386009	2019-03-06
3386186	2019-03-06
3386638	2019-03-13
3388794	2019-03-06
3389124	2019-03-13
3393265	2019-03-13
3393875	2019-03-13
3396487	2019-03-13
3403950	2019-03-13
3410688	2019-03-06
3413405	2019-03-13

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data

Paraiškos papildomos apsaugos liudijimui gauti, paskelbtos pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 37 straipsnį

(68) **2368550**
(21) PA 2019 512
(22) 2019-06-13
(71) The Regents of the University of California, 1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607-5200, US
(54) Androgeno receptoriaus moduliatorius skirtas prostatos vėžio ir su androgeno receptoriumi susijusių ligų gydymui
(93) EU/1/18/1342, 2019.01.14
(95) Apalutamidas arba jo farmaciniu požiūriu priimtina druska

Europos patentai, pripažinti negaliojančiais pagal Lietuvos Respublikos patentų įstatymo 71 ir 79 straipsnius

(11) EPO paskelbimo numeris	Pripažinimo negaliojančiu data
1478399	2019-05-06
1539711	2019-06-15
1576138	2019-03-21
1992697	2019-05-20
2155788	2019-03-12
2259041	2019-05-03
2558435	2019-03-09
3157932	2019-03-21

SISTEMINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(51)	(11)
A01G 31/00	3036988
A01G 31/02	3036988
A01K 5/02	3047728
A01K 67/027	2958938
A01K 67/027	3046412
A01N 25/04	2904903
A01N 43/54	2519512
A01N 59/02	2904903
A01N 59/20	2904903
A01N 63/00	2986726
A01N 63/04	2986726
A01P 3/00	2904903
A23D 7/00	2672837
A23L 29/30	2672837
A24B 15/16	3076813
A24D 3/04	2552261
A24D 3/06	2552261
A24F 47/00	2850956
A24F 47/00	2853166
A24F 47/00	3076813
A24F 47/00	3282871
A61B 17/58	2811926
A61C 8/02	2493549
A61F 5/44	2203208
A61F 5/445	3091946

(51)	(11)
A61F 6/00	3223759
A61K 9/00	2868318
A61K 9/00	2968221
A61K 9/00	2991633
A61K 9/10	2868318
A61K 9/107	3116547
A61K 9/14	2783682
A61K 9/20	2939665
A61K 9/20	2957280
A61K 9/51	3116547
A61K 31/135	2968221
A61K 31/145	2552434
A61K 31/155	2451482
A61K 31/166	2975022
A61K 31/194	2783682
A61K 31/198	2957280
A61K 31/27	2939665
A61K 31/33	2939665
A61K 31/381	2451482
A61K 31/4166	3168214
A61K 31/4188	3168214
A61K 31/42	3307267
A61K 31/44	2968294
A61K 31/44	3066078
A61K 31/443	3070091

(51)	(11)
A61K 31/4433	3070091
A61K 31/4436	2451482
A61K 31/4436	3070091
A61K 31/4439	3066078
A61K 31/444	3066078
A61K 31/496	2868318
A61K 31/4985	3288944
A61K 31/501	2783682
A61K 31/5025	3097107
A61K 31/505	2939665
A61K 31/506	3066078
A61K 31/519	2350078
A61K 31/519	2807165
A61K 31/519	2968294
A61K 31/519	3097107
A61K 31/519	3181567
A61K 31/52	2350078
A61K 31/53	3088401
A61K 31/5377	2807165
A61K 31/5377	3116547
A61K 31/553	2237799
A61K 31/63	2939665
A61K 31/661	3088401
A61K 31/7034	2451482
A61K 31/7042	2451482
A61K 35/12	2807165
A61K 35/30	2494039
A61K 35/545	2494039
A61K 35/76	2991633
A61K 38/08	2552434
A61K 38/10	2552434
A61K 38/17	2237799
A61K 38/17	2280720
A61K 38/18	2237799
A61K 38/26	2237799
A61K 39/00	3038643
A61K 39/085	2890394
A61K 39/35	2875828
A61K 39/36	2875828
A61K 39/395	2806892
A61K 39/395	2890712
A61K 45/06	2451482
A61K 45/06	2552434
A61K 45/06	2968294
A61K 47/02	2868318
A61K 47/08	2868318
A61K 47/10	2868318
A61K 47/12	2783682
A61K 47/12	2968221
A61K 47/12	3116547
A61K 47/18	2868318
A61K 47/22	2868318
A61K 47/26	2783682
A61K 47/26	2868318
A61K 47/28	3116547
A61K 47/30	2939665

(51)	(11)
A61K 47/32	2783682
A61K 47/32	2868318
A61K 47/34	2868318
A61K 47/34	3116547
A61K 47/38	2451482
A61K 47/38	2783682
A61K 47/46	2783682
A61K 47/60	2237799
A61K 47/60	2616102
A61K 47/65	2237799
A61K 47/65	2616102
A61K 47/69	2616102
A61K 49/04	3010552
A61L 24/10	3255106
A61L 27/24	2827914
A61L 27/26	2827914
A61L 27/48	2827914
A61L 27/54	2827914
A61L 29/04	3079751
A61L 29/08	3079751
A61L 29/14	3079751
A61M 1/00	2203208
A61M 5/20	3226944
A61M 5/31	3226944
A61M 5/315	3226944
A61M 5/32	3226944
A61M 25/00	2203208
A61M 25/00	3024526
A61M 25/00	3079751
A61M 25/01	3024526
A61N 1/32	2493549
A61N 2/02	2493549
A61P 1/12	2991633
A61P 3/04	2451482
A61P 3/10	2451482
A61P 7/00	2807165
A61P 7/02	2280720
A61P 9/00	3070091
A61P 9/04	2783682
A61P 11/00	3038643
A61P 11/00	3070091
A61P 11/00	3088401
A61P 17/00	3070091
A61P 25/00	3070091
A61P 25/00	3288944
A61P 25/24	2968221
A61P 25/28	2890712
A61P 29/00	3066078
A61P 29/00	3181567
A61P 31/04	2552434
A61P 31/04	2975022
A61P 31/18	2939665
A61P 35/00	2968294
A61P 35/00	3010552
A61P 35/00	3038643
A61P 35/00	3070091

(51)	(11)
A61P 35/00	3088401
A61P 35/00	3168214
A61P 35/00	3181567
A61P 37/00	2350078
A61P 37/00	3066078
A61P 37/00	3070091
A61P 37/00	3181567
A61P 37/08	2875828
A61P 43/00	2975022
A61P 43/00	3088401
B01F 3/04	3033296
B01F 3/04	3040114
B01F 15/00	3040114
B01J 20/20	2616391
B01J 21/18	2616391
B01J 23/42	2616391
B01J 35/00	2616391
B01J 37/02	2616391
B60L 5/38	3007925
B60M 3/06	3007925
B60M 7/00	3007925
B61D 1/02	2371650
B61H 9/06	3007925
B63G 7/02	3179202
B65D 88/74	2630402
B65F 3/20	3253691
B65F 7/00	3253691
B67D 1/04	3033296

(51)	(11)
B67D 7/40	2995585
B67D 9/00	2995585
B82Y 30/00	2616391
B82Y 40/00	2616391
C01B 32/15	2616391
C02F 3/34	2986726
C05C 1/00	3224223
C05C 9/00	3224223
C07C 51/16	1888498
C07C 51/265	1716094
C07C 51/48	1888498
C07C 259/06	2975022
C07D 213/82	3066078
C07D 233/86	3168214
C07D 239/47	2519512
C07D 305/08	2975022
C07D 309/12	2975022
C07D 401/12	3066078
C07D 405/12	3066078
C07D 409/06	2519512
C07D 413/12	3066078
C07D 417/12	3066078
C07D 471/14	2968294
C07D 473/34	2350078
C07D 487/04	2350078
C07D 487/04	2807165
C07D 487/04	3088401
C07D 487/04	3097107

(51)	(11)
C07D 487/04	3181567
C07D 487/04	3288944
C07D 491/107	3168214
C07D 493/10	3070091
C07D 495/10	3070091
C07D 519/00	3181567
C07F 9/09	3088401
C07H 21/04	2606134
C07K 7/08	2552434
C07K 14/435	2895503
C07K 14/47	2280720
C07K 14/705	2958938
C07K 14/73	2958938
C07K 14/78	3255106
C07K 16/00	3046412
C07K 16/18	2890712
C07K 16/28	2287195
C07K 16/28	2890712
C07K 16/28	3038643
C07K 16/28	3046412
C07K 16/32	2806892
C07K 16/40	2855530
C07K 16/46	2890712
C08J 9/28	3255106
C08L 89/00	3255106
C08L 89/06	3255106
C09K 5/14	2616391
C12N 1/20	2986726
C12N 5/071	2494039
C12N 5/074	2494039
C12N 5/077	2494039
C12N 5/0775	2494039
C12N 5/0789	2494039
C12N 5/0789	2807165
C12N 5/079	2494039
C12N 5/0793	2494039
C12N 5/0797	2494039
C12N 9/24	2806892
C12N 15/11	2606134
C12N 15/113	2606134
C12N 15/85	2958938
C12N 15/86	3283634
C12Q 1/68	3301193
C12R 1/07	2986726
E03F 1/00	3194674
E03F 5/10	3194674
E04F 15/10	2339092
F01C 1/077	2920433
F01C 17/02	2920433
F01K 3/24	2920433
F01K 7/00	2920433
F01K 15/00	1716094
F01K 17/02	1716094
F02M 21/10	2630402
F02M 31/125	2630402
F02M 37/00	2630402

(51)	(11)
F03D 5/00	3298271
F16K 17/04	3033296
F16K 17/16	3033296
F23B 30/04	2998650
F23H 9/02	2998650
F41A 7/08	3320292
F41A 17/18	3320292
F42D 5/04	3179202
G01N 33/52	2287195
G01N 33/68	3004891
H01B 1/04	2616391
H01M 4/92	2616391
H01S 3/067	3178137
H01S 3/08	3178137
H01S 3/082	3178137
H01S 3/098	3178137
H01S 3/10	3178137
H01S 3/106	3178137
H01S 5/50	3178137
H04B 17/00	2943011
H04Q 3/66	2943011
H04W 40/36	2943011

NUMERINĖ EUROPOS PATENTŲ RODYKLĖ

(11)	(51)
1716094	F01K 15/00
1716094	F01K 17/02
1716094	C07C 51/265
1888498	C07C 51/16
1888498	C07C 51/48
2203208	A61M 25/00
2203208	A61M 1/00
2203208	A61F 5/44
2237799	A61K 38/17
2237799	A61K 38/18
2237799	A61K 38/26
2237799	A61K 31/553
2237799	A61K 47/65
2237799	A61K 47/60
2280720	A61K 38/17
2280720	C07K 14/47
2280720	A61P 7/02
2287195	C07K 16/28
2287195	G01N 33/52
2339092	E04F 15/10
2350078	C07D 473/34
2350078	C07D 487/04
2350078	A61K 31/52
2350078	A61K 31/519

(11)	(51)
2350078	A61P 37/00
2371650	B61D 1/02
2451482	A61K 45/06
2451482	A61K 31/155
2451482	A61K 31/7034
2451482	A61P 3/04
2451482	A61P 3/10
2451482	A61K 31/4436
2451482	A61K 31/381
2451482	A61K 47/38
2451482	A61K 31/7042
2493549	A61N 1/32
2493549	A61N 2/02
2493549	A61C 8/02
2494039	C12N 5/074
2494039	C12N 5/0775
2494039	A61K 35/545
2494039	A61K 35/30
2494039	C12N 5/079
2494039	C12N 5/071
2494039	C12N 5/077
2494039	C12N 5/0789
2494039	C12N 5/0797
2494039	C12N 5/0793

(11)	(51)
2519512	C07D 239/47
2519512	C07D 409/06
2519512	A01N 43/54
2552261	A24D 3/06
2552261	A24D 3/04
2552434	A61K 38/08
2552434	A61K 38/10
2552434	A61K 31/145
2552434	C07K 7/08
2552434	A61K 45/06
2552434	A61P 31/04
2606134	C12N 15/11
2606134	C07H 21/04
2606134	C12N 15/113
2616102	A61K 47/60
2616102	A61K 47/65
2616102	A61K 47/69
2616391	C01B 32/15
2616391	B01J 37/02
2616391	B01J 21/18
2616391	B01J 23/42
2616391	B82Y 30/00
2616391	B82Y 40/00
2616391	C09K 5/14
2616391	H01B 1/04
2616391	H01M 4/92
2616391	B01J 20/20
2616391	B01J 35/00

(11)	(51)
2630402	F02M 21/10
2630402	F02M 31/125
2630402	F02M 37/00
2630402	B65D 88/74
2672837	A23L 29/30
2672837	A23D 7/00
2783682	A61K 31/501
2783682	A61K 31/194
2783682	A61K 9/14
2783682	A61K 47/12
2783682	A61K 47/26
2783682	A61K 47/32
2783682	A61K 47/38
2783682	A61K 47/46
2783682	A61P 9/04
2806892	A61K 39/395
2806892	C12N 9/24
2806892	C07K 16/32
2807165	C07D 487/04
2807165	A61K 31/519
2807165	A61K 31/5377
2807165	A61K 35/12
2807165	A61P 7/00
2807165	C12N 5/0789
2811926	A61B 17/58
2827914	A61L 27/24
2827914	A61L 27/48
2827914	A61L 27/26

(11)	(51)
2827914	A61L 27/54
2850956	A24F 47/00
2853166	A24F 47/00
2855530	C07K 16/40
2868318	A61K 31/496
2868318	A61K 9/10
2868318	A61K 47/02
2868318	A61K 47/08
2868318	A61K 47/22
2868318	A61K 47/32
2868318	A61K 47/34
2868318	A61K 9/00
2868318	A61K 47/18
2868318	A61K 47/26
2868318	A61K 47/10
2875828	A61K 39/35
2875828	A61K 39/36
2875828	A61P 37/08
2890394	A61K 39/085
2890712	C07K 16/28
2890712	C07K 16/18
2890712	C07K 16/46
2890712	A61K 39/395
2890712	A61P 25/28
2895503	C07K 14/435
2904903	A01N 59/02
2904903	A01N 59/20
2904903	A01P 3/00
2904903	A01N 25/04
2920433	F01C 1/077
2920433	F01C 17/02
2920433	F01K 3/24
2920433	F01K 7/00
2939665	A61K 9/20
2939665	A61K 31/27
2939665	A61K 31/33
2939665	A61K 31/505
2939665	A61K 31/63
2939665	A61K 47/30
2939665	A61P 31/18
2943011	H04W 40/36
2943011	H04B 17/00
2943011	H04Q 3/66
2957280	A61K 31/198
2957280	A61K 9/20
2958938	C07K 14/73
2958938	C07K 14/705
2958938	C12N 15/85
2958938	A01K 67/027
2968221	A61K 31/135
2968221	A61K 9/00
2968221	A61K 47/12
2968221	A61P 25/24
2968294	A61K 31/519
2968294	A61K 31/44
2968294	C07D 471/14

(11)	(51)
2968294	A61K 45/06
2968294	A61P 35/00
2975022	C07C 259/06
2975022	A61K 31/166
2975022	A61P 31/04
2975022	A61P 43/00
2975022	C07D 309/12
2975022	C07D 305/08
2986726	C12N 1/20
2986726	A01N 63/00
2986726	A01N 63/04
2986726	C02F 3/34
2986726	C12R 1/07
2991633	A61K 35/76
2991633	A61K 9/00
2991633	A61P 1/12
2995585	B67D 7/40
2995585	B67D 9/00
2998650	F23B 30/04
2998650	F23H 9/02
3004891	G01N 33/68
3007925	B60M 3/06
3007925	B60L 5/38
3007925	B61H 9/06
3007925	B60M 7/00
3010552	A61K 49/04
3010552	A61P 35/00
3024526	A61M 25/01
3024526	A61M 25/00
3033296	B67D 1/04
3033296	F16K 17/04
3033296	F16K 17/16
3033296	B01F 3/04
3036988	A01G 31/02
3036988	A01G 31/00
3038643	A61K 39/00
3038643	A61P 11/00
3038643	A61P 35/00
3038643	C07K 16/28
3040114	B01F 3/04
3040114	B01F 15/00
3046412	A01K 67/027
3046412	C07K 16/00
3046412	C07K 16/28
3047728	A01K 5/02
3066078	C07D 213/82
3066078	A61K 31/44
3066078	A61K 31/4439
3066078	A61K 31/444
3066078	A61K 31/506
3066078	C07D 401/12
3066078	C07D 405/12
3066078	C07D 413/12
3066078	C07D 417/12
3066078	A61P 29/00
3066078	A61P 37/00

(11)	(51)
3070091	C07D 493/10
3070091	C07D 495/10
3070091	A61K 31/4433
3070091	A61K 31/4436
3070091	A61K 31/443
3070091	A61P 11/00
3070091	A61P 17/00
3070091	A61P 9/00
3070091	A61P 25/00
3070091	A61P 35/00
3070091	A61P 37/00
3076813	A24F 47/00
3076813	A24B 15/16
3079751	A61M 25/00
3079751	A61L 29/04
3079751	A61L 29/08
3079751	A61L 29/14
3088401	C07D 487/04
3088401	A61K 31/53
3088401	A61K 31/661
3088401	A61P 11/00
3088401	A61P 35/00
3088401	A61P 43/00
3088401	C07F 9/09
3091946	A61F 5/445
3097107	C07D 487/04
3097107	A61K 31/5025
3097107	A61K 31/519

(11)	(51)
3116547	A61K 47/12
3116547	A61K 47/28
3116547	A61K 47/34
3116547	A61K 9/107
3116547	A61K 9/51
3116547	A61K 31/5377
3168214	C07D 233/86
3168214	C07D 491/107
3168214	A61K 31/4188
3168214	A61K 31/4166
3168214	A61P 35/00
3178137	H01S 3/067
3178137	H01S 5/50
3178137	H01S 3/08
3178137	H01S 3/098
3178137	H01S 3/10
3178137	H01S 3/106
3178137	H01S 3/082
3179202	F42D 5/04
3179202	B63G 7/02
3181567	C07D 487/04
3181567	C07D 519/00
3181567	A61K 31/519
3181567	A61P 37/00
3181567	A61P 29/00
3181567	A61P 35/00
3194674	E03F 1/00
3194674	E03F 5/10

(11)	(51)
3223759	A61F 6/00
3224223	C05C 1/00
3224223	C05C 9/00
3226944	A61M 5/32
3226944	A61M 5/20
3226944	A61M 5/315
3226944	A61M 5/31
3253691	B65F 7/00
3253691	B65F 3/20
3255106	C08L 89/00
3255106	C07K 14/78
3255106	C08L 89/06
3255106	A61L 24/10
3255106	C08J 9/28
3282871	A24F 47/00
3283634	C12N 15/86
3288944	C07D 487/04
3288944	A61K 31/4985
3288944	A61P 25/00
3298271	F03D 5/00
3301193	C12Q 1/68
3307267	A61K 31/42
3320292	F41A 7/08
3320292	F41A 17/18

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.

LIETUVOS RESPUBLIKOS VALSTYBINIO PATENTŲ BIURO
OFICIALUS BIULETENIS
2019 m. Nr. 14, 1 dalis „Išradimai“
Lietuvos Respublikos valstybinis patentų biuras,
Kalvarijų g. 3, LT-09310 Vilnius