

УДК 347.77



**Національний орган інтелектуальної власності
Державна організація «Український національний офіс
інтелектуальної власності та інновацій»**

ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

**ВИНАХОДИ. КОРИСНІ МОДЕЛІ.
КОМПОНУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВИХ ВИРОБІВ**

Том 1

Офіційний електронний бюлетень

Заснований 1993 року

Бюлетень № 32

**Відомості, вміщені в даному бюлетені,
вважаються опублікованими 9 серпня 2023 р.**



© Державна організація «Український
національний офіс інтелектуальної
власності та інновацій», 2023

Офіційний електронний бюлетень «Промислова власність»

УДК 347.77

Офіційний електронний бюлетень вміщує наступну інформацію:

відомості про заявки на державну реєстрацію винаходів, відомості про державну реєстрацію винаходів, відомості про державну реєстрацію корисних моделей, відомості про державну реєстрацію компонувань напівпровідникових виробів, сповіщення щодо винаходів, корисних моделей та компонувань напівпровідникових виробів. Бюлетень може містити розділ «Офіційні повідомлення».

Державна організація «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»
вул. Глазунова, 1, м. Київ-42, 01601, Україна, тел.: (044) 494-06-44, e-mail: office@nipo.gov.ua

МІЖНАРОДНІ ЦИФРОВІ КОДИ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ БІБЛІОГРАФІЧНИХ ДАНИХ (ІНІД)
СТОСОВНО ВІНАХОДІВ (КОРИСНИХ МОДЕЛЕЙ) ВІДПОВІДНО ДО СТАНДАРТУ ВОІВ ST. 9

- | | |
|--|--|
| (11) номер реєстрації, що є номером патенту | (54) назва винаходу (корисної моделі) |
| (21) номер заявки | (57) формула винаходу (корисної моделі) |
| (22) дата подання заявки | (62) номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21) |
| (23) інші дати | (66) номер (номери) та дата (дати) подання попередньої (попередніх) заявки (заявок), діловодство за якою (якими) припинено |
| (24) дата, з якої є чинними права на винахід (корисну модель) | (71) ім'я або повне найменування заявника (заявників) |
| (31) номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції | (72) ім'я винахідника (винахідників) |
| (32) дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції | (73) ім'я або повне найменування, адреса володільця (володільців) патенту та двобуквений код держави |
| (33) двобуквений код держави - учасниці Паризької конвенції чи регіональної організації, до якої подана попередня заявка | (85) дата переходу міжнародної заявки до національної фази відповідно до Договору про патентну кооперацію |
| (41) дата публікації відомостей про заявку на державну реєстрацію винаходу та номер бюлетеня | (86) номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору про патентну кооперацію |
| (46) дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер бюлетеня | |
| (51) індекс (індекси) Міжнародної патентної класифікації | |

ВІДОМОСТІ ПРО ЗАЯВКИ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВІНАХОДІВ

Відомості в розділі публікуються в редакції заявника

Розділ А:

Життєві потреби людини

A 01

- (21) **a 2023 00685** (51) МПК
(22) 23.07.2021 **A01B 3/46** (2006.01)
- (31) 102020000017923
(32) 23.07.2020
(33) IT
(85) 04.07.2023
(86) PCT/IB2021/056663, 23.07.2021
(71) МАСКІО ҐАСПАРДО С.П.А. (IT)
(72) Маскіо Андреа (IT), Мілан Федеріко (IT), де Лоренці Массімо (IT)
- (54) **ОБОРОТНИЙ ПЛУГ**
- (57) 1. Оборотний плуг (1), що має зчеп (2), на якому шарнірно закріплена рама (3), яка, в свою чергу, несе щонайменше одну пару протилежних орних елементів (4), що має перевертальний циліндр (5) між рамою (3) і зчепом (2) для повороту рами (3) відносно зчепу (2) між двома робочими положеннями оранки від етапу позиціонування на одній стороні плуга (1) до етапу репозиціонування на протилежній стороні з проходженням через положення мертвої точки перевертального циліндра (5) і має опорне колесо (11), яке встановлене на рамі (3) плуга (1) для регулювання його робочої глибини, причому колесо (11) виконане з можливістю перевертання разом з рамою (3) для регулювання робочої глибини плуга (1) в обох положеннях повороту на протилежних сторонах рами (3) плуга (1) і з можливістю блокування в робочому положенні за допомогою блокувального гідроциліндра (17), який **відрізняється** тим, що блокувальний гідроциліндр (17) має напірну камеру (20), яка вибірково гідравлічно з'єднана з перевертальним циліндром (5) і/або вирівнювальним циліндром (6) за допомогою регулювального клапана (24), причому регулювальний клапан (24) виконаний з можливістю з'єднання з напірною камерою (20) для випускання під час етапу повороту плуга (1) перевертальним циліндром (5) і для створення в камері (20) тиску, коли перевертальний циліндр (5) і/або вирівнювальний циліндр (6) здійснює/здійснюють або завершив етап репозиціонування, причому блокувальний гідроциліндр (17) виконаний з можливістю забезпечення орієнтації колеса (11) під час повороту плуга (1) і блокування орієнтації колеса (11), коли плуг (1) приймає робоче положення оранки, в якому блокувальний гідроциліндр (17) з'єднаний на одному боці з рамою (3)

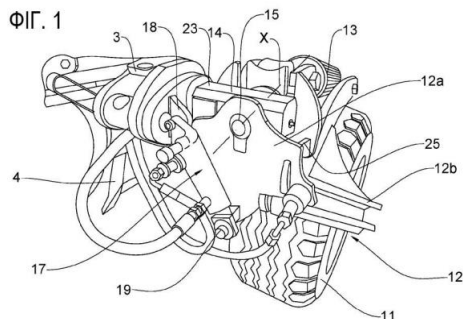
- плуга (1), а на іншому боці - з опорою (12) колеса (11), причому опора (12) встановлена на рамі (3) з можливістю повороту між двома положеннями повороту на протилежних боках рами (3).
2. Плуг (1) за п. 1, в якому, коли в напірній камері (20) створюють тиск, опора (12) відводиться назад впритул до упора (23) за допомогою відповідного упора (25) опори (12) в обох блокувальних робочих положеннях на протилежних сторонах рами (3).
3. Плуг (1) за п. 2, в якому упор (23) жорстко з'єднаний з рамою (3).
4. Плуг (1) за будь-яким з попередніх пунктів, в якому опора (12) встановлена з можливістю нахилу на кронштейні (14).
5. Плуг (1) за п. 4, в якому кронштейн (14) закріплений на рамі (3).
6. Плуг (1) за п. 4 або 5, в якому опора (12) шарнірно закріплена на кронштейні (14) за допомогою пальця (15).
7. Плуг (1) за п. 6, в якому палець (15) має вісь (X), паралельну напрямку руху плуга (1) на етапі оранки або транспортування.
8. Плуг (1) за п. 6 або 7, в якому блокувальний гідроциліндр (17) має такі розміри, щоб забезпечити нахил колеса (11) на 180° навколо осі (X) пальця (15).
9. Плуг (1) за будь-яким з пп. 4-8, в якому, коли в напірній камері (20) створюють тиск, опора (12) відводиться назад впритул до упора (23) кронштейна (14) за допомогою відповідного упора (25) опори (12) в обох блокувальних робочих положеннях на протилежних сторонах рами (3).
10. Плуг (1) за будь-яким з пп. 6-9, в якому опора (12) містить першу опору (12a), яка шарнірно закріплена на кронштейні (14) за допомогою пальця (15), і другу опору (12b), яка шарнірно закріплена на першій опорі (12a), щоб забезпечити нахил другої опори (12b) відносно першої опори (12a).
11. Плуг (1) за п. 10, в якому колесо (11) пов'язане з другою опорою (12b) таким чином, що нахил другої опори (12b) відносно першої опори (12a) забезпечує регулювання робочої глибини плуга (1).
12. Плуг (1) за п. 10 або 11, в якому регулювальний гідроциліндр (13) або механічна тягова штанга розташований(а) між першою опорою (12a) і другою опорою (12b), щоб регулювати положення другої опори (12b) відносно першої опори (12a).
13. Плуг (1) за п. 12, в якому регулювальний гідроциліндр (13) або механічна тягова штанга виконаний(а) з можливістю регулювання робочої глибини плуга (1) незалежно від приведення в дію блокувального гідроциліндра (17).
14. Плуг (1) за будь-яким з пп. 4-13, в якому блокувальний гідроциліндр (17) розташований між фланцем (18) кронштейна (14) і додатковим пальцем (19), який розташований на опорі (12).

16. Пług (1) за будь-яким з попередніх пунктів, в якому регулювальним клапаном (24) керують за рахунок перепаду тиску між першим гідравлічним контуром (D1), який гідравлічно з'єднаний з перевертальним циліндром (5), і другим гідравлічним контуром (D2), який гідравлічно з'єднаний з вирівнювальним циліндром (6).

18. Плуг (1) за п. 17, в якому регулювальний клапан (24) містить зворотний клапан односторонньої дії, який виконаний з можливістю перехоплення потоку рідини в одному напрямку для випускання через вільно вибираний гідравлічний контур, причому зворотним клапаном керують так, щоб він відкривався за рахунок перепаду тиску.

20. Плуг (1) за будь-яким з попередніх пунктів, в якому опора (12) виконана з можливістю регулювання за допомогою регульовального гідроциліндра (13) і/або механічної тягової штанги, виконаною/виконаною з можливістю регулювання робочої глибини плуга (1).

22. Плуг (1) за будь-яким з попередніх пунктів, в якому опора (12) встановлена на рамі (3) з можливістю повороту між двома положеннями повороту на протилежних сторонах рами (3) навколо осі (X), паралельно напрямку руху плуга (1) на етапі оранки.



5. Спосіб за п. 1, в якому для поля в географічному регіоні визначається більше одного періоду спокою, і використовується період спокою з найнижчим значенням НДЮГ.

(21) а 2023 00201 (51) МПК
(22) 21.07.2021 A01B 79/02 (2006.01)
G06Q 50/02 (2012.01)

6. Спосіб за п. 1, в якому порогове значення становить 40 % вологості ґрунту.

7. Спосіб прогнозування практики вирощування покровних культур, причому спосіб включає:

отримання часового ряду супутникових зображень, причому часовий ряд супутникових зображень охоплює щонайменше географічний регіон, протягом заданого періоду часу, причому заданий період часу починається з кінця першого сільськогосподарського сезону і закінчується з кінцем наступного сільськогосподарського сезону;

генерування першого набору зональних зведених часових рядів на рівні поля з часового ряду супутникових зображень для щонайменше одного поля в географічному регіоні, причому зональний зведений часовий ряд на рівні поля включає часовий ряд значень НДВІ;

для кожного поля в географічному регіоні:

визначення типу культури на полі;

підрахунок кількості піків у часовому ряді значень НДВІ протягом заданого періоду часу;

визначення кількості піків у часовому ряді НДВІ протягом зимових місяців заданого періоду часу;

оцінку тривалості весни шляхом розрахунку кількості днів між днем року, коли НДВІ досягає 15 % від нормалізованої амплітуди останнього піку НДВІ за визначений період часу, та днем року, коли НДВІ досягає 50 % від нормалізованої амплітуди останнього піку НДВІ за визначений період часу;

розрахунок значення зеленості взимку;

для полів кожного типу культури в межах одного округу розрахунок медіанного часового ряду НДВІ для всіх полів цього типу культури; та

для кожного поля в окрузі застосування класифікатора дерева рішень до поля, причому прогнозується, що поле не матиме покровної культури, якщо

i. менше двох піків в НДВІ виявлено протягом заданого періоду часу, а значення зеленості взимку менше порогової зеленості або

ii. менше двох піків в НДВІ виявлено протягом заданого періоду часу, а значення зеленості взимку більше порогової зеленості і оцінювана тривалість весни менше порогової кількості днів, або

iii. менше двох піків в НДВІ виявлено протягом заданого періоду часу, і визначеним типом культури є озима пшениця; і

прогнозується, що поле буде мати зимозелену покровну культуру, якщо

i. менше двох піків у НДВІ виявлено протягом заданого періоду часу, а значення зеленості взимку перевищує порогову зеленість, і оцінювана тривалість весни перевищує порогову кількість днів, і визначений тип культури не є озимою пшеницею, або

ii. виявлено щонайменше два піки у НДВІ протягом заданого періоду часу і значення зеленості взимку більше порогової зеленості або

iii. евклідова відстань між часовим рядом НДВІ для вказаного поля та медіанним часовим рядом НДВІ для всіх полів цього типу культури та в межах одного округу є більшою або дорівнює пороговій відстані; і прогнозується, що поле має покровну культуру, що гине взимку, якщо

i. виявлено щонайменше два піки у НДВІ протягом заданого періоду часу, а зеленість взимку менше порогової зеленості або

ii. евклідова відстань між часовим рядом НДВІ для вказаного поля та медіанним часовим рядом НДВІ для всіх полів цього типу культури та в межах одного округу є більшою або дорівнює пороговій відстані.

8. Спосіб за п. 7, в якому географічним регіоном є один або більше штатів, округів, ферм або полів.

9. Спосіб за п. 7, в якому зональні зведені часові ряди на рівні поля інтерполюють з добовою часовою роздільною здатністю за допомогою фільтра Савицького-Голея.

10. Спосіб за п. 7, в якому тип культури є ярою культурою, а зимові місяці включають місяці, що починаються з місяця, наступного після закінчення сільськогосподарського сезону для даного типу сільськогосподарської культури, і закінчуються місяцем, наступним після початку наступного сільськогосподарського сезону для даного типу культури.

11. Спосіб за п. 7, в якому значення зеленості взимку становить 10-й процентиль значень НДВІ за зимові місяці.

12. Спосіб за п. 7, в якому значення зеленості взимку становить 90-й процентиль значень НДВІ за зимові місяці.

13. Спосіб за п. 7, в якому порогова кількість днів становить 30 днів.

14. Спосіб за п. 7, в якому порогова відстань становить 2.

15. Спосіб генерування графічного інтерфейсу користувача (ГІК), причому спосіб включає отримання запиту на прогнозування регенеративної сільськогосподарської практики для географічного регіону від клієнтського пристрою;

у відповідь на запит генерування прогнозу регенеративної сільськогосподарської практики;

генерування графічного інтерфейсу користувача для відображення клієнтським пристроєм, що містить щонайменше одну прогнозовану регенеративну сільськогосподарську практику для географічного регіону.

16. Спосіб за п. 15, в якому запит ініціюється: виникненням екологічної події в межах географічного регіону, виникненням екологічної події в географічному регіоні, відмінному від географічного регіону, для якого отримано запит на прогнозування регенеративної сільськогосподарської практики, близькістю користувача клієнтського пристрою до географічного регіону, для якого отримано запит на прогнозування регенеративної сільськогосподарської практики, отриманням повідомлення від мобільного пристрою користувача про те, що користувач знаходиться в межах заданої відстані від одного або більше полів в географічному регіоні, користувачем клієнтського пристрою, який сканує або зчитує код, або близькістю клієнтського пристрою до географічного регіону, причому згенерований графічний інтерфейс користувача додатково включає підказку користувачеві для підтвердження наявності або відсутності однієї або більше регенеративних практик на полях в межах географічного регіону.

17. Спосіб за п. 16, в якому код: розташований на сільськогосподарському продукті, розташований поблизу місця продажу сільськогосподарського продукту, розташований на роздрібній споживчій упаковці сільськогосподарського продукту.

18. Спосіб за п. 15, в якому географічний регіон включає місце виробництва сільськогосподарської культури.

19. Спосіб за п. 15, в якому прогнозування регенеративної сільськогосподарської практики включає прогнозування практики обробітку ґрунту згідно зі способом за п. 1 або прогнозування практики вирощування покривних культур згідно зі способом за п. 7.

20. Спосіб за п. 15, в якому згенерований графічний інтерфейс користувача включає одне або більше з наступного: щонайменше одну прогнозовану регенеративну практику, що відображається на карті географічного регіону, підказку, що запитує введення користувача для підтвердження наявності або відсутності однієї або більше прогнозованих регенеративних практик в межах географічного регіону, та щонайменше одну прогнозовану регенеративну практику, що відображається на карті географічного регіону, і вказівки до одного або більше місць на карті, оновлюваних у реальному часі у відповідь на місцезнаходження клієнтського пристрою.

21. Спосіб виявлення події обробітку ґрунту, причому спосіб включає:

ідентифікацію одного або більше періодів спокою оброблюваної площі на основі часових рядів супутникових зображень, причому

ідентифікація одного або більше періодів спокою включає визначення періоду, протягом якого вегетаційний індекс оброблюваної площі є нижчим за поріг; протягом одного або більше періодів спокою визначення індексу покриття із пожнивних решток оброблюваної площі; та

надання індексу покриття із пожнивних решток навченому класифікатору, і отримання від нього вказівки на наявність або відсутність події обробітку ґрунту.

22. Спосіб за п. 21, в якому вегетаційний індекс являє собою НДВІ.

23. Спосіб за п. 22, в якому поріг становить 0,3.

24. Спосіб за п. 21, в якому поріг заданий відповідно до історичних даних.

25. Спосіб за п. 21, в якому індекс покриття із пожнивних решток являє собою НДІОГ.

26. Спосіб за п. 25, в якому індекс покриття із пожнивних решток є мінімальним значенням НДІОГ протягом одного або більше періодів спокою.

27. Спосіб за п. 21, який додатково включає:

надання навченому класифікатору одного або більше з: вегетаційного індексу, показника вологості ґрунту або падіння індексу покриття із пожнивних решток.

28. Спосіб за п. 21, в якому класифікатор являє собою дерево рішень.

29. Спосіб виявлення покривної культури, причому спосіб включає:

визначення множини піків у вегетаційному індексі на основі часового ряду супутникових зображень;

для піку-кандидата визначення першої точки перегину між піком-кандидатом і попереднім піком та другої точки перегину між піком-кандидатом і наступним піком;

визначення зведених статистичних даних для кожного з множини часових відрізків між першою точкою перегину та піком-кандидатом і між другою точкою перегину та піком-кандидатом;

надання зведених статистичних даних навченому класифікатору і отримання від нього вказівки на наявність або відсутність покривної культури на піку-кандидаті.

30. Спосіб за п. 29, в якому вегетаційний індекс являє собою НДВІ.

31. Спосіб за п. 29, в якому множина часових відрізків включає одне або більше з:

відрізка, що проходить від першої точки перегину до 15 % від нормалізованої амплітуди піку-кандидата, відрізка, розташованого між першою точкою перегину й піком-кандидатом, що проходить від 15 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата до 50 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата,

відрізка, розташованого між першою точкою перегину й піком-кандидатом, що проходить від 50 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата до 85 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата,

відрізка, що проходить від другої точки перегину до 15 % від нормалізованої амплітуди піку-кандидата, відрізка, розташованого між другою точкою перегину й піком-кандидатом, що проходить від 15 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата до 50 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата,

відрізка, розташованого між другою точкою перегину й піком-кандидатом, що проходить від 50 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата до 85 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата.

32. Спосіб за п. 29, в якому зведені статистичні дані включають одне або більше зі:

швидкості зміни вегетаційного індексу, тривалості;

максимального значення вегетаційного індексу; середнього значення вегетаційного індексу;

медіанного значення вегетаційного індексу,

значення 90 % процентиля вегетаційного індексу.

33. Спосіб за п. 29, в якому навчений класифікатор є випадковим лісом, k-найближчим сусідом або класифікатором XGBoost.

34. Комп'ютерний програмний продукт для прогнозування практики обробітку ґрунту, причому комп'ютерний програмний продукт містить машинозчитуваний носій інформації, на якому реалізовані програмні команди, причому програмні команди виконуються процесором для того, щоб змусити процесор виконати спосіб, що включає:

отримання часового ряду супутникових зображень, причому часовий ряд супутникових зображень охоплює щонайменше географічний регіон, протягом заданого періоду часу;

генерування першого набору зональних зведених часових рядів на рівні поля з часового ряду супутникових зображень для щонайменше одного поля в межах географічного регіону, причому зональний зведений часовий ряд на рівні поля включає щонайменше часовий ряд нормалізованого диференційного індексу обробітку ґрунту (НДІОГ) та часовий ряд нормалізованого диференційного вегетаційного індексу (НДВІ);

для кожного поля в географічному регіоні визначення періоду спокою протягом заданого періоду часу, причому період спокою складається щонайменше з двох послідовних спостережень значень НДВІ $< 0,3$; для кожного спостереження в кожному періоді спокою в першому наборі зональних зведених часових рядів на рівні поля ідентифікацію відсотка вологості ґрунту та вилучення з подальшого аналізу періодів спокою, в яких середній відсоток вологості ґрунту протягом періоду спокою перевищує порогове значення;

для кожного періоду спокою визначення різниці між мінімальним значенням НДІОГ всіх спостережень протягом періоду спокою та 90-м процентилем значень НДІОГ з історичних даних; та

для кожного поля в географічному регіоні застосування класифікатора дерева рішень до поля, причому прогнозується, що поле буде оброблятися, якщо мінімальне значення НДІОГ становить $< 0,05$ або різниця між мінімальним значенням НДІОГ або 90-м процентилем НДІОГ становить $> 0,09$.

35. Комп'ютерний програмний продукт за п. 34, в якому географічним регіоном є один або більше штатів, округів, ферм або полів.

36. Комп'ютерний програмний продукт за п. 34, в якому спостереження зональних зведених часових рядів на рівні поля вилучаються з аналізу, якщо значення НДІОГ наступного спостереження збільшується на $> 0,05$ між спостереженнями і між спостереженнями було зафіксовано < 5 мм дощу.

37. Комп'ютерний програмний продукт за п. 34, в якому заданий період часу починається з кінця першого сільськогосподарського сезону і закінчується з кінцем наступного сільськогосподарського сезону.

38. Комп'ютерний програмний продукт за п. 34, в якому для поля в географічному регіоні визначається більше одного періоду спокою, і використовується період спокою з найнижчим значенням НДІОГ.

39. Комп'ютерний програмний продукт за п. 34, в якому порогове значення становить 40 % вологості ґрунту.

40. Комп'ютерний програмний продукт для прогнозування практики вирощування покривних культур, причому комп'ютерний програмний продукт містить машинозчитуваний носій інформації, на якому реалізовані програмні команди, причому програмні команди виконуються процесором для того, щоб змусити процесор виконати спосіб, що включає:

отримання часового ряду супутникових зображень, причому часовий ряд супутникових зображень охоплює щонайменше географічний регіон, протягом заданого періоду часу, причому заданий період часу починається з кінця першого сільськогосподарського сезону і закінчується з кінцем наступного сільськогосподарського сезону;

генерування першого набору зональних зведених часових рядів на рівні поля з часового ряду супутникових зображень для щонайменше одного поля в географічному регіоні, причому зональний зведений часовий ряд на рівні поля включає часовий ряд значень НДВІ;

для кожного поля в географічному регіоні:

визначення типу культури на полі;

підрахунок кількості піків у часовому ряді значень НДВІ протягом заданого періоду часу;

визначення кількості піків у часовому ряді НДВІ протягом зимових місяців заданого періоду часу;

оцінку тривалості весни шляхом розрахунку кількості днів між днем року, коли НДВІ досягає 15 % від нормалізованої амплітуди останнього піку НДВІ за визначений період часу, та днем року, коли НДВІ досягає 50 % від нормалізованої амплітуди останнього піку НДВІ за визначений період часу;

розрахунок значення зеленості взимку;

для полів кожного типу культури в межах одного округу розрахунок медіанного часового ряду НДВІ для всіх полів цього типу культури; та

для кожного поля в окрузі застосування класифікатора дерева рішень до поля, причому прогнозується, що поле не матиме покривної культури, якщо

iv. менше двох піків в НДВІ виявлено протягом заданого періоду часу, а значення зеленості взимку менше порогової зеленості або

v. менше двох піків в НДВІ виявлено протягом заданого періоду часу, а значення зеленості взимку більше порогової зеленості і оцінювана тривалість весни менше порогової кількості днів, або

vi. менше двох піків в НДВІ виявлено протягом заданого періоду часу, і визначеним типом культури є озима пшениця; і

прогнозується, що поле буде мати зимозелену покривну культуру, якщо

iv. менше двох піків у НДВІ виявлено протягом заданого періоду часу, а значення зеленості взимку перевищує порогову зеленість, і оцінювана тривалість весни перевищує порогову кількість днів, і визначений тип культури не є озимую пшеницею, або

v. виявлено щонайменше два піки у НДВІ протягом заданого періоду часу і значення зеленості взимку більше порогової зеленості або

vi. евклідова відстань між часовим рядом НДВІ для вказаного поля та медіанним часовим рядом НДВІ для всіх полів цього типу культури та в межах одного округу є більшою або дорівнює пороговій відстані; і прогнозується, що поле має покривну культуру, що гине взимку, якщо

iii. виявлено щонайменше два піки у НДВІ протягом заданого періоду часу, а зеленість взимку менше порогової зеленості або

iv. евклідова відстань між часовим рядом НДВІ для вказаного поля та медіанним часовим рядом НДВІ для всіх полів цього типу культури та в межах одного округу є більшою або дорівнює пороговій відстані.

41. Комп'ютерний програмний продукт за п. 40, в якому географічним регіоном є один або більше штатів, округів, ферм або полів.

42. Комп'ютерний програмний продукт за п. 40, в якому зональні зведені часові ряди на рівні поля інтегруються з добовою часовою роздільною здатністю за допомогою фільтра Савицького-Голея.

43. Комп'ютерний програмний продукт за п. 40, в якому тип культури є ярою культурою, а зимові місяці включають місяці, що починаються з місяця, наступного після закінчення сільськогосподарського сезону для даного типу сільськогосподарської культури, і закінчуються місяцем, наступним після початку наступного сільськогосподарського сезону для даного типу культури.

44. Комп'ютерний програмний продукт за п. 40, в якому значення зеленості взимку становить 10-й процентиль значень НДВІ за зимові місяці.

45. Комп'ютерний програмний продукт за п. 40, в якому значення зеленості взимку становить 90-й процентиль значень НДВІ за зимові місяці.

46. Комп'ютерний програмний продукт за п. 40, в якому порогова кількість днів становить 30 днів.

47. Комп'ютерний програмний продукт за п. 40, в якому порогова відстань становить 2.

48. Комп'ютерний програмний продукт для генерування графічного інтерфейсу користувача (ГІК), причому комп'ютерний програмний продукт містить машинозчитуваний носій інформації, на якому реалізовані програмні команди, причому програмні коман-

ди виконуються процесором для того, щоб змусити процесор виконати спосіб, що включає:

отримання запиту на прогнозування регенеративної сільськогосподарської практики для географічного регіону від клієнтського пристрою;

у відповідь на запит генерування прогнозу регенеративної сільськогосподарської практики;

генерування графічного інтерфейсу користувача для відображення клієнтським пристроєм, що містить щонайменше одну прогнозовану регенеративну сільськогосподарську практику для географічного регіону.

49. Комп'ютерний програмний продукт за п. 48, в якому запит ініціюється: виникненням екологічної події в межах географічного регіону, виникненням екологічної події в географічному регіоні, відмінному від географічного регіону, для якого отримано запит на прогнозування регенеративної сільськогосподарської практики, близькістю користувача клієнтського пристрою до географічного регіону, для якого отримано запит на прогнозування регенеративної сільськогосподарської практики, отриманням повідомлення від мобільного пристрою користувача про те, що користувач знаходиться в межах заданої відстані від одного або більше полів в географічному регіоні, користувачем клієнтського пристрою, який сканує або зчитує код, або близькістю клієнтського пристрою до географічного регіону, причому згенерований графічний інтерфейс користувача додатково включає підказку користувачеві для підтвердження наявності або відсутності однієї або більше регенеративних практик на полях в межах географічного регіону.

50. Комп'ютерний програмний продукт за п. 49, в якому код: розташований на сільськогосподарському продукті, розташований поблизу місця продажу сільськогосподарського продукту, розташований на роздрібній споживчій упаковці сільськогосподарського продукту.

51. Комп'ютерний програмний продукт за п. 48, в якому географічний регіон включає місце виробництва сільськогосподарської культури.

52. Комп'ютерний програмний продукт за п. 48, в якому прогнозування регенеративної сільськогосподарської практики включає прогнозування практики обробітку ґрунту згідно зі способом за п. 1 або прогнозування практики вирощування покривних культур згідно зі способом за п. 7.

53. Комп'ютерний програмний продукт за п. 48, в якому згенерований графічний інтерфейс користувача включає одне або більше з наступного: щонайменше одну прогнозовану регенеративну практику, що відображається на карті географічного регіону, підказку, що запитує введення користувача для підтвердження наявності або відсутності однієї або більше прогнозованих регенеративних практик в межах географічного регіону, та щонайменше одну прогнозовану регенеративну практику, що відображається на карті географічного регіону, і вказівки до одного або більше місць на карті, оновлюваних у реальному часі у відповідь на місцезнаходження клієнтського пристрою.

54. Комп'ютерний програмний продукт для виявлення події обробітку ґрунту, причому комп'ютерний програмний продукт містить машинозчитуваний носій інформації, на якому реалізовані програмні команди, причому програмні команди виконуються проце-

сором для того, щоб змусити процесор виконати спосіб, що включає:

ідентифікацію одного або більше періодів спокою оброблюваної площі на основі часових рядів супутникових зображень, причому

ідентифікація одного або більше періодів спокою включає визначення періоду, протягом якого вегетаційний індекс оброблюваної площі є нижчим за поріг; протягом одного або більше періодів спокою визначення індексу покриття із пожнивних решток оброблюваної площі; та

надання індексу покриття із пожнивних решток навченому класифікатору, і отримання від нього вказівки на наявність або відсутність події обробітку ґрунту.

55. Комп'ютерний програмний продукт за п. 54, в якому вегетаційний індекс являє собою НДВІ.

56. Комп'ютерний програмний продукт за п. 55, в якому поріг становить 0,3.

57. Комп'ютерний програмний продукт за п. 54, в якому поріг заданий відповідно до історичних даних.

58. Комп'ютерний програмний продукт за п. 55, в якому індекс покриття із пожнивних решток являє собою НДІОГ.

59. Комп'ютерний програмний продукт за п. 58, в якому індекс покриття із пожнивних решток є мінімальним значенням НДІОГ протягом одного або більше періодів спокою.

60. Комп'ютерний програмний продукт за п. 54, який додатково включає:

надання навченому класифікатору одного або більше з: вегетаційного індексу, показника вологості ґрунту або падіння індексу покриття із пожнивних решток.

61. Комп'ютерний програмний продукт за п. 54, в якому класифікатор являє собою дерево рішень.

62. Комп'ютерний програмний продукт для виявлення покривної культури, причому комп'ютерний програмний продукт містить машинозчитуваний носій інформації, на якому реалізовані програмні команди, причому програмні команди виконуються процесором для того, щоб змусити процесор виконати спосіб, що включає:

визначення множини піків у вегетаційному індексі на основі часового ряду супутникових зображень; для піку-кандидата визначення першої точки перегину між піком-кандидатом і попереднім піком та другої точки перегину між піком-кандидатом і наступним піком;

визначення зведених статистичних даних для кожного з множини часових відрізків між першою точкою перегину та піком-кандидатом і між другою точкою перегину та піком-кандидатом;

надання зведених статистичних даних навченому класифікатору і отримання від нього вказівки на наявність або відсутність покривної культури на піку-кандидаті.

63. Комп'ютерний програмний продукт за п. 62, в якому вегетаційний індекс являє собою НДВІ.

64. Комп'ютерний програмний продукт за п. 62, в якому множина часових відрізків включає одне або більше з:

відрізка, що проходить від першої точки перегину до 15 % від нормалізованої амплітуди піку-кандидата, відрізка, розташованого між першою точкою перегину й піком-кандидатом, що проходить від 15 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата до 50 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата,

відрізка, розташованого між першою точкою перегину й піком-кандидатом, що проходить від 50 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата до 85 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата, відрізка, що проходить від другої точки перегину до 15 % від нормалізованої амплітуди піку-кандидата, відрізка, розташованого між другою точкою перегину й піком-кандидатом, що проходить від 15 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата до 50 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата, відрізка, розташованого між другою точкою перегину й піком-кандидатом, що проходить від 50 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата до 85 % нормалізованої амплітуди піку-кандидата.

65. Комп'ютерний програмний продукт за п. 62, в якому зведені статистичні дані включають одне або більше зі:

швидкості зміни вегетаційного індексу, тривалості; максимального значення вегетаційного індексу; середнього значення вегетаційного індексу; медіанного значення вегетаційного індексу, значення 90 % процентиля вегетаційного індексу.

66. Комп'ютерний програмний продукт за п. 62, в якому навчений класифікатор є випадковим лісом, k-найближчим сусідом або класифікатором XGBoost.

(21) **a 2023 00620** (51) МПК (2023.01)
(22) 20.03.2020 A01C 1/00
A01C 7/06 (2006.01)

(31) 62/822,403

(32) 22.03.2019

(33) US

(62) a 2020 01945, 20.03.2020

(71) КЕПСТЕН АГ СИСТЕМЗ, ІНК. (US)

(72) Медісон Адам (US), Медер Ентоні (US)

(54) СИСТЕМИ І СПОСОБИ ОБПРИСКУВАННЯ НАСІННЯ, ЯКЕ РОЗПОДІЛЯЄТЬСЯ ІЗ ВИСОКОШВИДКІСНОЇ СІВАЛКИ

(57) 1. Система сівалки для висівання насіння та обприскування рідиною, причому система сівалки містить: вузол сівалки, що містить:

насіннепровід;

апарат транспортера, виконаний з можливістю просувати вперед або проводити насіння через насіннепровід;

датчик, виконаний з можливістю передавати сигнал виявлення при виявленні насіння, яке проходить ділянку виявлення;

вузол форсунки, виконаний з можливістю розпилювати рідину у відповідь на отриманий контрольний сигнал;

клапан, що знаходиться в гідравлічному сполученні з вузлом форсунки і виконаний з можливістю контролювати потік рідини через нього; і

систему керування, яка з'єднана з можливістю зв'язку з датчиком і клапаном, де система керування виконана з можливістю:

визначати час переміщення насіння з ділянки виявлення до борозни на основі базового часу випадання для насіння, базової швидкості переміщення вузла сівалки і робочої швидкості переміщення вузла сівалки; і

передавати контрольний сигнал до клапана на основі часу переміщення та сигнал виявлення для розпилення рідини на насіння або поруч із насінням.

2. Система сівалки за п. 1, де система керування виконана з можливістю розраховувати коефіцієнт базової швидкості переміщення і робочої швидкості переміщення.

3. Система сівалки за п. 2, де система керування додатково виконана з можливістю розраховувати добуток базового часу випадання і коефіцієнта базової швидкості переміщення і робочої швидкості переміщення для визначення часу переміщення насіння з ділянки виявлення до борозни.

4. Система сівалки за п. 1, де апарат транспортера містить:

стрічку, що проходить від першого кінця насіннепроводу до другого кінця насіннепроводу і виконана з можливістю проводити насіння вздовж довжини насіннепроводу;

барабан, що підтримує стрічку; і

систему приводу, виконану з можливістю обертати барабан.

5. Система сівалки за п. 4, де апарат транспортера містить щонайменше одне з щітки і набору скребків, що підтримуються стрічкою і виконані з можливістю отримувати насіння.

6. Система сівалки за п. 5, де система приводу містить двигун, який з'єднаний з можливістю зв'язку із системою керування для отримання контрольних сигналів двигуна від системи керування, де система керування виконана з можливістю отримувати сигнали, пов'язані зі швидкістю переміщення системи сівалки, від датчика швидкості і контролювати швидкість обертання двигуна для приведення в дію барабана і стрічки зі швидкістю на основі швидкості переміщення системи сівалки.

7. Система сівалки за п. 1, де апарат транспортера містить джерело рідини під тиском і виконаний з можливістю просувати вперед насіння через насіннепровід із застосуванням рідини під тиском.

8. Система сівалки за п. 1, де датчик розташований усередині насіннепроводу або поруч із ним для виявлення насіння, що проходить через насіннепровід, між першим кінцем і другим кінцем насіннепроводу.

9. Спосіб висівання насіння та обприскування рідиною із застосуванням системи сівалки, яка містить щонайменше один вузол сівалки, при цьому спосіб включає:

розподілення насіння у насіннепровід вузла сівалки; проведення або просування вперед насіння через насіннепровід;

виявлення насіння, яке проходить ділянку виявлення; передавання сигналу виявлення до системи керування при виявленні насіння, яке проходить ділянку виявлення;

визначення часу переміщення насіння з ділянки виявлення до борозни на основі базового часу випадання для насіння, базової швидкості переміщення вузла сівалки і робочої швидкості переміщення вузла сівалки;

передавання контрольного сигналу від системи керування до клапана на основі часу переміщення і сигналу виявлення, де клапан знаходиться в гідравлічному сполученні з вузлом форсунки для контролю потоку рідини через нього; і

приведення в дію клапана при отриманні контрольного сигналу таким чином, що рідина розпилюється з вузла форсунки на насіння або поруч із насінням.

10. Спосіб за п. 9, де визначення часу переміщення насіння з ділянки виявлення до борозни включає розраховування коефіцієнта базової швидкості переміщення і робочої швидкості переміщення.

11. Спосіб за п. 10, де визначення часу переміщення насіння з ділянки виявлення до борозни додатково включає розраховування добутку базового часу випадання і коефіцієнта базової швидкості переміщення і робочої швидкості переміщення.

12. Спосіб за п. 10, який додатково включає визначення робочої швидкості переміщення вузла сівалки на основі виявленої швидкості переміщення системи сівалки і розташування вузла сівалки відносно центральної лінії системи сівалки.

13. Спосіб за п. 10, де виявлення насіння, що проходить через насіннєпровід, включає виявлення насіння, що проходить через насіннєпровід, із застосуванням датчика, розташованого поруч з насіннєпроводом або всередині насіннєпроводу між впускним отвором і впускним отвором насіннєпроводу.

14. Спосіб за п. 10, де проведення або просування вперед насіння через насіннєпровід включає просування вперед насіння через насіннєпровід із застосуванням рідини під тиском.

15. Система сівалки для висівання насіння та обприскування рідиною, причому система сівалки містить: множину висівних секцій, причому кожна висівна секція містить:

насіннєпровід;

апарат транспортера, виконаний з можливістю просувати вперед або проводити насіння через насіннєпровід; і

датчик, виконаний з можливістю передавати сигнал виявлення при виявленні насіння, яке проходить ділянку виявлення; і

систему керування, яка з'єднана з можливістю зв'язку з датчиком кожної висівної секції для отримання сигналу виявлення від сенсора кожної висівної секції, де система керування виконана з можливістю визначати, для кожного вузла сівалки, час переміщення насіння з ділянки виявлення до борозни на основі базового часу випадання для насіння, базової швидкості переміщення вузла сівалки і робочої швидкості переміщення кожного вузла сівалки визначається на основі розташування вузла сівалки відносно центральної лінії системи сівалки і виявленої швидкості переміщення системи сівалки.

16. Система сівалки за п. 15, де система керування виконана з можливістю розраховувати коефіцієнт базової швидкості переміщення і робочої швидкості переміщення.

17. Система сівалки за п. 16, де система керування додатково виконана з можливістю розраховувати добуток базового часу випадання і коефіцієнта базової швидкості переміщення і робочої швидкості переміщення для визначення часу переміщення насіння з ділянки виявлення до борозни.

18. Система сівалки за п. 15, де апарат транспортера кожної висівної секції містить:

стрічку, що проходить від першого кінця насіннєпроводу до другого кінця насіннєпроводу і виконана з

можливістю проводити насіння вздовж довжини насіннєпроводу;

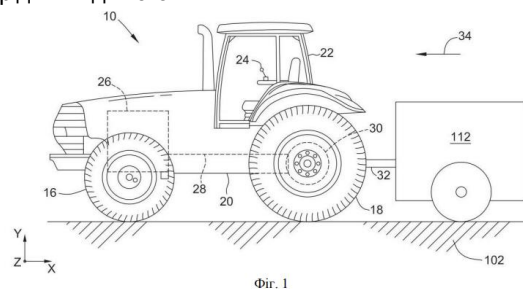
барабан, що підтримує стрічку; і

систему приводу, виконану з можливістю обертати барабан.

19. Система сівалки за п. 18, де апарат транспортера кожної висівної секції містить щонайменше одне з щітки і набору скребків, що підтримуються стрічкою і виконані з можливістю отримувати насіння.

20. Система сівалки за п. 18, де система приводу кожного апарата транспортера містить двигун, який з'єднаний з можливістю зв'язку із системою керування для отримання контрольних сигналів двигуна від системи керування, де система керування виконана з можливістю отримувати сигнали, пов'язані зі швидкістю переміщення системи сівалки, від датчика швидкості і контролювати швидкість обертання двигуна для приведення в дію барабана і стрічки зі швидкістю на основі швидкості переміщення системи сівалки.

21. Система сівалки за п. 15, де апарат транспортера кожної висівної секції містить джерело рідини під тиском і виконаний з можливістю просувати вперед насіння через насіннєпровід із застосуванням рідини під тиском.



Фиг. 1

(21) а 2022 00573

(22) 09.02.2022

(51) МПК (2023.01)

A01C 14/00

(71) СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (UA)

(72) Коваленко Ігор Миколайович (UA), Оничко Віктор Іванович (UA), Собран Іван Васильович (UA), Войтенко Олександр Григорович (UA), Оничко Тетяна Олександрівна (UA)

(54) СПОСІБ ВИРОЩУВАННЯ ТОМАТІВ НА СОЛОМ'ЯНИХ ТЮКАХ В ТЕПЛИЦІ

(57) Спосіб вирощування томатів на солом'яних тюках в теплиці, що включає основні технологічні операції вирощування культури в умовах закритого ґрунту, який відрізняється тим, що вирощування за даною технологією не передбачає використання ґрунту і можна вирощувати культуру навіть на твердому покритті (бетон, тощо), що в свою чергу зменшує можливість накопичення шкідливих організмів у ґрунті, а сам процес перегнивання соломи є додатковим безкоштовним джерелом тепла і вуглекислого газу які є важливими при вирощуванні культури в умовах закритого ґрунту, що є неможливим при традиційному вирощуванні.

(21) а 2022 00475 (51) МПК (2023.01)
(22) 07.02.2022 А01С 14/00

(71) СУМСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (UA)

(72) Коваленко Ігор Миколайович (UA), Оничко Віктор Іванович (UA), Собран Іван Васильович (UA), Войтенко Олександр Григорович (UA), Оничко Тетяна Олександрівна (UA)

(54) СПОСІБ ВИРОЩУВАННЯ ОГІРКІВ НА СОЛОМ'ЯНИХ ТЮКАХ В ТЕПЛИЦІ

(57) Спосіб вирощування огірків на солом'яних тюках в теплиці, що включає основні технологічні операції вирощування культури в умовах закритого ґрунту, який **відрізняється** тим, що вирощування за даною моделлю не передбачає використання тепличного ґрунту і можна вирощувати культуру навіть на твердому покритті (бетон, тощо), що в свою чергу зменшує можливість накопичення шкідливих організмів у ґрунті. Перевагами даної моделі є без затратне виділенням тепла необхідне для кореневої системи рослин під час перегнивання соломи з одночасним виділенням вуглекислого газу дефіцит якого спостерігається при вирощуванні культури за традиційним способом.

(21) а 2022 05036 (51) МПК (2023.01)
(22) 28.05.2021 А01N 25/02 (2006.01)
А01N 25/04 (2006.01)
А01N 47/14 (2006.01)
А01N 59/16 (2006.01)
А01N 25/30 (2006.01)
А01Р 3/00

(31) 63/031,139

(32) 28.05.2020

(33) US

(85) 27.12.2022

(86) РСТ/ІВ2021/054696, 28.05.2021

(71) АДАМА МАХТЕШІМ ЛТД. (IL)

(72) ван дер Крікен Вільгельмус Марія (NL), Стратман Крістіан (NL)

(54) ВОДНА КОМПОЗИЦІЯ ДИТІОКАРБАМАТНОГО ФУНГІЦИДУ

(57) 1. Композиція водного концентрату, яка містить поліелектролітний комплекс, дитіокарбаматний фунгіцид, водний носій і прийнятну для сільського господарства добавку.
2. Водна композиція за п. 1, в якій поліелектролітний комплекс є твердою речовиною, нерозчинною у водному носії.
3. Водна композиція за п. 1 або 2, в якій концентрація поліелектролітного комплексу в композиції становить від 1 до 50 г/кг.
4. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-3, в якій поліелектролітний комплекс являє собою комплекс, щонайменше одного полікатіону і щонайменше одного поліаніону.
5. Водна композиція за п. 4, в якій полікатіон вибирають із групи, яка включає катіонний крохмаль, поліаліламін (РАА), хітозан, епсилон-полі(L-лізин), похідні хітозану, такі як тіолований хітозан, 5-кометилпіро-

лідинонхітозан і олігосахарид хітозану, DEAE-декстран і будь-яку їх комбінацію.

6. Водна композиція за п. 5, в якій полікатіон являє собою поліаліламін (РАА), хітозан, епсилон-полі(L-лізин) і будь-яку їх комбінацію.

7. Водна композиція за будь-яким з пп. 4-6, в якій поліаніон вибирають із групи, яка включає альгінат, лігнінову сполуку, пектин, карагінан, гумінову кислоту, фульвову кислоту, алкілнафталінсульфонат натрію, полі-γ-глутамінову кислоту, малеїновий поліефір крохмалю, карбоксиметилцелюлозу, сульфат хондроїтину, декстрансульфат, гіалуронову кислоту, поліакрилову кислоту, поліфосфорну кислоту, полі(L-лактид) і будь-яку їх комбінацію.

8. Водна композиція за п. 7, в якій поліаніон являє собою лігнінову сполуку.

9. Водна композиція за п. 7 або 8, в якій лігнінова сполука являє собою лігносульфонат.

10. Водна композиція за будь-яким з пп. 4-9, в якій концентрація полікатіону у композиції становить 0,01-10 мас. % відносно загальної маси композиції.

11. Водна композиція за будь-яким з пп. 4-10, в якій концентрація поліаніону композиції становить 0,01-10 мас. % відносно загальної маси композиції.

12. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-11, в якій концентрація дитіокарбаматного фунгіциду в композиції становить від 350 до 450 г/л.

13. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-12, в якій концентрація дитіокарбаматного фунгіциду в композиції становить 30-40 мас. % відносно загальної маси композиції.

14. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-13, в якій концентрація дитіокарбаматного фунгіциду в композиції становить 28-37 мас. % відносно загальної маси композиції.

15. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-14, в якій прийнятна для сільського господарства добавка є дисперсантом.

16. Водна композиція за п. 15, в якій дисперсант є аніонним.

17. Водна композиція за п. 15 або 16, в якій дисперсант вибирають із групи, яка включає лігносульфонат, модифікований акриловий полімер або будь-яку їх комбінацію.

18. Водна композиція за п. 17, в якій модифікований акриловий полімер являє собою модифікований стіролакриловий кополімер, прищеплений кополімер поліметилметакрилат-поліетиленгліколь або будь-яку їх комбінацію.

19. Водна композиція за будь-яким з пп. 15-18, в якій концентрація дисперсанта в композиції становить 1-12 мас. % відносно загальної маси композиції.

20. Водна композиція за п. 19, в якій концентрація дисперсанта становить 1,5-3,5 мас. % відносно загальної маси композиції.

21. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-20, яка додатково містить змочувач.

22. Водна композиція за п. 21, в якій змочувач є неіоногенним.

23. Водна композиція за п. 21 або 22, в якій змочувач являє собою блок-кополімер поліалкіленоксидів.

24. Водна композиція за будь-яким з пп. 21-23, в якій концентрація змочувача композиції становить 1-10 мас. % відносно загальної маси композиції.

25. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-24, яка містить дисперсант і змочувач.

26. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-25, в якій а) композиція включає аніонний дисперсант і неіоногенний змочувач, і/або б) масове співвідношення між дисперсантом і змочувачем в композиції становить від 2:1 до 1:2.

27. Водна композиція за п. 25 або 26, яка включає модифікований стиролакриловий кополімер як дисперсант і блок-кополімер поліалкіленоксидів як змочувачів.

28. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-27, яка додатково включає піногасник.

29. Водна композиція за п. 28, в якій піногасник має силіконову основу.

30. Водна композиція за п. 28 або 29, в якій концентрація піногасника становить 0,1-1 мас. % відносно загальної маси композиції.

31. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-30, яка додатково містить антифриз.

32. Водна композиція за п. 31, в якій антифриз є пропіленгліколем.

33. Водна композиція за п. 31 або 32, в якій концентрація антифризу в композиції становить 1-10 мас. % відносно загальної маси композиції.

34. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-33, яка включає поверхнево-активну речовину, причому поверхнево-активна речовина не є фосфатом простого тристирилфенілового ефіру.

35. Водна композиція за п. 34, в якій поверхнево-активна речовина є неіоногенною вуглеводневою поверхнево-активною речовиною.

36. Водна композиція за п. 35, в якій концентрація неіоногенної вуглеводневої поверхнево-активної речовини композиції становить 0,001-0,1 мас. % відносно загальної маси композиції.

37. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-36, яка додатково містить консервант.

38. Водна композиція за п. 37, в якій консервант є біоцидом.

39. Водна композиція за п. 37 або 38, в якій концентрація консерванту в композиції становить 0,01-5 мас. % відносно загальної маси композиції.

40. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-39, яка додатково містить модифікатор реології.

41. Водна композиція за п. 40, в якій концентрація модифікатора реології в композиції становить 1-10 мас. % відносно загальної маси композиції.

42. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-41, яка включає додатковий біоактивний інгредієнт, переважно додатковий інсектицид, фунгіцид і/або гербіцид.

43. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-42, яка вмістить а) 28-37 %, мас./мас., манкоцебу, б) 0,3-1,2 %, мас./мас., полікатіону, в) 2-2,5 %, мас./мас., поліаніону, г) 4-4,5 %, мас./мас., антифризу, е) 0,2-0,7 %, мас./мас., піногасника на основі силікону, ф) 1,5-3,5 %, мас./мас., дисперсанта, г) 1,5-3,5 %, мас./мас., змочувача, д) 0,05-0,1 %, мас./мас., біоциду, е) 4,5-5,5 %, мас./мас., модифікатора реології і ж) 45-55 %, мас./мас., води.

44. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-43, яка знаходиться у формі концентрату суспензії.

45. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-44, яка включає тверді частинки, які мають d₅₀ не більше 2 мкм.

46. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-45, яка включає тверді частинки, які мають d₉₀ не більше 10 мкм.

47. Водна композиція за будь-яким з пп. 1-46, яка має в'язкість не більше 1000 мПа (Brockfield SP63 - 60 об/хв).

48. Спосіб одержання водної композиції за будь-яким з пп. 1-47, який включає такі стадії: а) одержання поліелектролітного комплексу, б) змішування поліелектролітного комплексу, одержаного на стадії (а), з дитіокарбаматним фунгіцидом і прийнятною для сільського господарства добавкою.

49. Спосіб за п. 48, в якому поліелектролітний комплекс одержують шляхом змішування полікатіону з поліаніоном у присутності водного носія.

50. Спосіб за п. 48 або 49, в якому дитіокарбаматний фунгіцид є манкоцебом.

51. Спосіб за будь-яким з пп. 48-50, в якому прийнятна для сільського господарства добавка є дисперсантом.

52. Спосіб за п. 51, в якому дисперсант являє собою лігносульфонат, модифікований акриловий полімер або будь-яку їх комбінацію.

53. Спосіб за п. 52, в якому модифікований акриловий полімер являє собою модифікований стиролакриловий кополімер, прищеплений кополімер поліметилметакрилат-поліетиленгліколь або будь-яку їх комбінацію.

54. Спосіб за п. 53, в якому модифікований акриловий полімер являє собою модифікований стиролакриловий кополімер.

55. Спосіб за будь-яким з пп. 48-54, в якому композиція включає стабілізатор, піногасник, антифриз, поверхнево-активну речовину, змочувач, біоцид і/або модифікатор реології, а стадія (б) включає змішування стабілізатора, піногасника, антифризу, поверхнево-активної речовини, змочувача, біоциду і/або модифікатора реології з композицією, одержаною на стадіях (а) і (б), і прийнятним для сільського господарства носієм.

56. Застосування полікатіону і поліаніону для одержання водної композиції, яка містить манкоцеб.

57. Система доставки, яка включає поліелектролітний комплекс, дитіокарбаматний фунгіцид, водний носій і прийнятну для сільського господарства добавку.

58. Спосіб обробки рослини або частини рослини проти патогену, який включає контактування рослини або частини рослини з водною композицією за пп. 1-47 і/або системою доставки за п. 57.

59. Спосіб за п. 58, в якому водну композицію застосовують у кількості 0,01-2 г дитіокарбаматного фунгіциду на гектар.

60. Спосіб за п. 59, в якому дитіокарбаматний фунгіцид є манкоцебом.

61. Спосіб захисту рослини або частини рослини від патогену, який включає контактування зазначеної рослини або частини зазначеної рослини з водною композицією за будь-яким з пп. 1-47 і/або системою доставки за п. 57.

62. Спосіб запобігання, зменшення і/або усунення присутності патогену на рослині або частині рослини, який включає контактування зазначеної рослини або частини зазначеної рослини з водною композицією за пп. 1-47 і/або системою доставки за п. 57.

63. Спосіб за п. 61 або 62, в якому частиною рослини є насіння або плід.

64. Спосіб боротьби з хворобами, що викликаються фітопатогенними грибами у рослин або в матеріалі для їх розмноження, який включає контактування рослин або матеріалу для їх розмноження з водною композицією за будь-яким з пп. 1-47 і/або системою доставки за п. 57.

65. Застосування водної композиції за будь-яким з пп. 1-47 і/або системи доставки за п. 57 для (i) збільшення біологічної активності дитіокарбаматного фунгіциду на мішені; (ii) збільшення поглинання дитіокарбаматного фунгіциду мішенню, (iii) збільшення утримування дитіокарбаматного фунгіциду мішенню, (v) збільшення абсорбції дитіокарбаматного фунгіциду мішенню і/або (vi) збільшення або розширення біодоступності дитіокарбаматного фунгіциду для мішені.

(21) а 2023 00613
(22) 29.07.2021

(51) МПК (2023.01)
A01N 37/50 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01N 47/14 (2006.01)
A01N 25/04 (2006.01)
A01N 25/12 (2006.01)
A01N 25/30 (2006.01)
A01P 3/00

(31) 202011032607

(32) 30.07.2020

(33) IN

(85) 17.02.2023

(86) РСТ/IB2021/056888, 29.07.2021

(71) ПІ ІНДАСТРІЗ ЛТД. (IN)

(72) Дутта Ашім Кумар (IN), Гаде Вішванатх (IN)

(54) КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ МЕТОМІНОСТРОБІНУ, ТЕБУКОНАЗОЛУ ТА ПРОПІНЕБУ

(57) 1. Синергічна комбінація, яка містить:

- а) метоміностробін або його агрохімічно прийнятну(прийнятні) сіль(солі),
- б) тебуконазол або його агрохімічно прийнятну(прийнятні) сіль(солі) та
- в) пропінеб або його агрохімічно прийнятну(прийнятні) сіль(солі); при цьому необов'язково передбачене додавання одного або більше інсектицидів, фунгіцидів, акарицидів, нематоцидів, антидотів, гербіцидів або будь-якої їх комбінації.

2. Синергічна комбінація за п. 1, де співвідношення метоміностробіну, тебуконазолу та пропінебу становить від 1: 2: 3 до 1: 10: 20, більш переважно від 1: 2: 3 до 1: 5: 10, найбільш переважно від 1: 1: 7,5 до 1: 1: 10.

3. Синергічна композиція, яка містить:

- а) метоміностробін або його агрохімічно прийнятну(прийнятні) сіль(солі),
- б) тебуконазол або його агрохімічно прийнятну(прийнятні) сіль(солі),
- в) пропінеб або його агрохімічно прийнятну(прийнятні) сіль(солі) та
- г) агрохімічно прийнятні добавки, при цьому необов'язково передбачене додавання одного або більше інсектицидів, фунгіцидів, акарицидів, нематоцидів, антидотів, гербіцидів або будь-якої їх комбінації.

4. Синергічна композиція за п. 3, де співвідношення метоміностробіну, тебуконазолу та пропінебу стано-

вить від 1: 2: 3 до 1: 10: 20, більш переважно від 1: 2: 3 до 1: 5: 10, найбільш переважно від 1: 1: 7,5 до 1: 1: 10.

5. Синергічна композиція за п. 1 або синергічна композиція за п. 3, де активний інгредієнт тебуконазол присутній у формі 1 тебуконазолу та формі 2 тебуконазолу.

6. Синергічна композиція за п. 1 або синергічна композиція за п. 3, де активні інгредієнти метоміностробін, тебуконазол та пропінеб характеризуються розміром частинок від 2 до 80 мкм, більш переважно від 5 до 30 мкм, найбільш переважно від 5 до 10 мкм.

7. Синергічна композиція за п. 1 або синергічна композиція за п. 3, де активні інгредієнти метоміностробін, тебуконазол та пропінеб характеризуються розміром частинок (d50, визначеним після диспергування у водній фазі за допомогою лазерної дифракції) від 2 до 80 мкм, більш переважно від 5 до 30 мкм, найбільш переважно від 5 до 10 мкм.

8. Синергічна композиція за п. 3, де агрохімічно прийнятні добавки вибрані із групи, що включає твердий(тверді) носій(носії), рідкий(рідкі) носій(носії), газоподібний(газоподібні) носій(носії), поверхнево-активну(активні) речовину(речовини), зв'язувальну(зв'язувальні) речовину(речовини), розпушувач(розпушувачі), регулятор(регулятори) рН, загусник(загусники), консервант(консерванти), засіб(засоби), що запобігає(запобігають) злипання, засіб(засоби), що запобігає(запобігають) замерзанню, піногасний(піногасні) засіб(засоби), наповнювач(наповнювачі), стабілізатор(стабілізатори) та/або барвник(барвники) або їх комбінацію.

9. Синергічна композиція за п. 3, де вказана синергічна композиція вибрана із концентрату суспензії (SC), порошку, що змочується (WP), гранули, що диспергується у воді (WDG), таблетки, що диспергується у воді (WT), рідини (UL) для ультрамалооб'ємного (ULV) внесення, суспензії (SU) для ультрамалооб'ємного (ULV) внесення, водорозчинного порошку (SP), розчинного концентрату (SL), водорозчинної гранули (SG), суспо-емульсії (SE), гранули (GR), гранули, що емульгується (EG), емульсії типу "масло у воді" або типу "вода у маслі" (EW), концентрату, що емульгується (EC), мікроемульсії (ME), масляної дисперсії (OD), капсульної суспензії (CS), аерозолу (AE) або змішаного складу на основі CS та SC (ZC).

10. Синергічна композиція за п. 9, де переважна композиція являє собою концентрат суспензії (SC), гранулу, що диспергується у воді (WDG), суспо-емульсію (SE), концентрат емульсії (EC), порошок, що змочується (WP), або масляну дисперсію (OD).

11. Спосіб одержання вказаної композиції за будь-яким із пп. 9-10, який передбачає стадії:

- а) додавання метоміностробіну або його агрохімічно прийнятної(прийнятних) солі(солей), тебуконазолу або його агрохімічно прийнятної(прийнятних) солі(солей) та пропінебу або його агрохімічно прийнятної(прийнятних) солі(солей),
- б) рівномірного додавання агрохімічно прийнятних добавок, вибраних із поверхнево-активної(активних) речовини(речовин), носія(носіїв) та іншої(інших) добавок(добавок), у змішувач;
- в) необов'язково подрібнення за допомогою млина.

12. Спосіб боротьби з небажаними фітопатогенними грибами та/або мікроорганізмами, при цьому вка-

заний спосіб передбачає застосування щодо фітопатогенних грибів та/або мікроорганізмів комбінації за п. 1 або композиції за п. 3.

- (21) **a 2023 00025** (51) МПК (2023.01)
(22) 23.07.2021 **A01N 43/54** (2006.01)
A01N 47/34 (2006.01)
A01N 51/00
A01N 47/24 (2006.01)
A01P 3/00
A01P 7/04 (2006.01)

(31) 202021031812

(32) 24.07.2020

(33) IN

(85) 03.01.2023

(86) РСТ/В2021/056662, 23.07.2021

(71) ЮПЛ ЛІМІТЕД (IN)

(72) Вагх Прадіп Даттатрай (IN), Раджапандіан Нараяна-
насамі Раманатхан (IN)

(54) АГРОХІМІЧНІ КОМБІНАЦІЇ

- (57) 1. Комбінація для обробки матеріалу для розмноження рослин, яка містить:
а) азоксистробін;
б) щонайменше один бензimidазоловий фунгіцид; і
с) щонайменше один неонікотиніодний інсектицид;
де ця комбінація не містить фіпроніл.
2. Комбінація за п. 1, де бензimidазоловий фунгіцид містить альбендазол, беноміл, карбендазим, хлорфеназол, ципендазол, дебакарб, фуберидазол, мекарбінзид, рабензазол, тіабендазол, фуурофанат, тіофанат, тіофанатметил або їхню комбінацію.
3. Комбінація за п. 1, де неонікотиніодний інсектицид містить ацетаміприд, клотіанідин, нітенпірам, нітіазин, тіаклоприд, тіаметоксам або їхню комбінацію.
4. Комбінація за п. 1, де вказана комбінація містить азоксистробін, тіофанатметил і тіаметоксам.
5. Комбінація за п. 1, де азоксистробін, бензimidазоловий фунгіцид і неонікотиніодний інсектицид присутні в масовому відношенні (1-80): (1-80): (1-80).
6. Комбінація за п. 1, де азоксистробін, бензimidазоловий фунгіцид і неонікотиніодний інсектицид присутні в масовому відношенні 1: (1-15): (5-30).
7. Композиція, яка містить азоксистробін; щонайменше один бензimidазоловий фунгіцид; щонайменше один неонікотиніодний інсектицид та агрохімічний ад'ювант, де ця композиція не містить фіпроніл.
8. Композиція за п. 7, де азоксистробін присутній у кількості від 0,1 мас. % до 5 мас. %; бензimidазоловий фунгіцид присутній у кількості від 10 мас. % до 20 мас. %; і неонікотиніодний інсектицид присутній у кількості від 15 мас. % до 30 мас. %, причому кожна кількість вказана на основі загальної маси композиції.
9. Композиція за п. 8, у якій бензimidазоловий фунгіцид містить альбендазол, беноміл, карбендазим, хлорфеназол, ципендазол, дебакарб, фуберидазол, мекарбінзид, рабензазол, тіабендазол, фуурофанат, тіофанат, тіофанатметил або їхню комбінацію.
10. Композиція за п. 8, де неонікотиніодний інсектицид містить ацетаміприд, клотіанідин, нітенпірам, нітіазин, тіаклоприд, тіаметоксам або їхню комбінацію.

11. Композиція за п. 8, де ця композиція містить: азоксистробін, тіофанатметил і тіаметоксам.

12. Композиція за п. 8, де ця композиція містить від 0,1 мас. % до 5 мас. % азоксистробіну; від 10 мас. % до 20 мас. % тіофанатметилу і від 15 мас. % до 30 мас. % тіаметоксаму, причому кожна кількість вказана на основі загальної маси композиції.

13. Спосіб покращення життєздатності або врожайності рослини, який включає нанесення на матеріал для розмноження рослини перед висіванням комбінації або композиції за будь-яким із пп. 1-12.

14. Спосіб боротьби з грибами, що переносяться з ґрунтом, і комахами-шкідниками, який включає нанесення на матеріал для розмноження рослини перед висіванням комбінації або композиції за будь-яким із пп. 1-12.

15. Набір, який містить комбінацію або композицію за будь-яким із пп. 1-12.

A 23

- (21) **a 2022 00454** (51) МПК
(22) 04.02.2022 **A23L 2/02** (2006.01)
A23L 2/52 (2006.01)
A23L 2/38 (2021.01)
A23L 2/44 (2006.01)

(71) КАПЛУНЕНКО ВОЛОДИМИР ГЕОРГІЙОВИЧ (UA), КОСІНОВ МИКОЛА ВАСИЛЬОВИЧ (UA)

(72) Каплуненко Володимир Георгійович (UA), Косінов Микола Васильович (UA)

(54) БЕЗАЛКОГОЛЬНИЙ НАПІЙ З АНТИОКСИДАНТНОЮ ВЛАСТИВІСТЮ

- (57) 1. Безалкогольний напій з антиоксидантною властивістю, який містить воду і щонайменше один компонент з групи, що включає сік рослин, екстракт лікарських рослин, водорозчинний вітамін, харчовий барвник, підсолоджувач і щонайменше один мікроелемент з групи, що включає калій, магній, сірку, кремній, цинк, залізо, марганець, мідь, германій, йод, церій, лантан, неодим, молибден, срібло, селен, хром, кобальт, який **відрізняється** тим, що щонайменше один мікроелемент має електронно-донорну властивість, перебуває в низькому, переважно в найнижчому ступені окислення і використовується у формі композиції з харчовою кислотою, що отримана взаємодією мікро- і наночастинок мікроелементу з харчовою кислотою у воді.
2. Безалкогольний напій з антиоксидантною властивістю за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить мікроелементи в наступних кількостях: калій - 10-1500 мг/л, магній - 10-500 мг/л, сірка - 1,0-250,0 мг/л, кремній - 0,1-20,0 мг/л, цинк - 0,1-10,0 мг/л, залізо - 0,1-10,0 мг/л, марганець - 0,1-7,0 мг/л, мідь - 0,01-2,0 мг/л, германій - 0,001-2,0 мг/л, йод - 0,01-1,0 мг/л, церій - 0,01-1,0 мг/л, лантан - 0,01-1,0 мг/л, неодим 0,01-1,0 мг/л, молибден - 0,01-0,2 мг/л, срібло - 0,001-0,2 мг/л, селен - 0,001-0,2 мг/л, хром - 0,001-0,15 мг/л, кобальт - 0,001-0,1 мг/л.

A 24

- (21) **a 2023 00288** (51) МПК
(22) 30.07.2021
- A24B 15/12* (2006.01)
A24B 15/16 (2020.01)
A24B 15/28 (2006.01)
A24D 3/02 (2006.01)
A24D 3/06 (2006.01)
A24D 3/16 (2006.01)
A24D 3/17 (2020.01)
A24D 3/10 (2006.01)
- (31) 2011952.5
(32) 31.07.2020
(33) GB
(85) 27.01.2023
(86) PCT/GB2021/051976, 30.07.2021
(71) **НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)**
(72) Пойнтон Саймон (GB), Абі Аоун Валід (GB), Діммік Баррі (GB), Їлмаз Угурхан (GB), Тесфаціон Бініам (GB), Бетсон Татіана (GB)
(54) **ВИТРАТНИЙ ЕЛЕМЕНТ ДЛЯ СИСТЕМИ НАДАННЯ АЕРОЗОЛЮ**
(57) 1. Витратний елемент, призначений для використання в системі надання аерозолю без спалювання, який містить щонайменше одну секцію з аморфного твердого матеріалу, і щонайменше одну частину, яка містить щонайменше один матеріал, що генерує аерозоль.
2. Витратний елемент за п. 1, який відрізняється тим, що має форму стрижня, який має перший кінець і другий кінець, причому стрижень містить декілька частин, одна з яких містить секцію з аморфного твердого матеріалу, і щонайменше одна частина містить щонайменше один матеріал, що генерує аерозоль.
3. Витратний елемент за п. 1 або п. 2, який відрізняється тим, що секція з аморфного твердого матеріалу містить зібраний лист аморфного твердого матеріалу.
4. Витратний елемент за п. 1 або п. 2, який відрізняється тим, що секція з аморфного твердого матеріалу містить подовжені смужки з аморфного твердого матеріалу.
5. Витратний елемент за п. 4, який відрізняється тим, що подовжені смужки по суті вирівняні з подовжною віссю витратного елемента.
6. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-5, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал має товщину від приблизно 0,5 мм до приблизно 2 мм або від приблизно 1 мм до приблизно 2 мм.
7. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-6, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал наданий на опорному матеріалі.
8. Витратний елемент за п. 7, який відрізняється тим, що опорний матеріал являє собою папір або фольгу.
9. Витратний елемент за п. 7 або п. 8, який відрізняється тим, що опорний матеріал містить струмоприймач.
10. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-9, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал є гофрованим.
11. Витратний елемент за п. 1 або п. 2, який відрізняється тим, що секція з аморфного твердого матеріалу містить кульки з аморфного твердого матеріалу.

12. Витратний елемент за п. 11, який відрізняється тим, що кульки розташовані в порожнистій трубці з утворенням секції з аморфного твердого матеріалу.
13. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-12, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал містить гелеутворювальний засіб.
14. Витратний елемент за п. 13, який відрізняється тим, що гелеутворювальний засіб є одним або більше, вибраним з групи, що складається з карбоксиметилцелюлози, альгінату, пектину, желатину, полісахариду, гуарової камеді та карагенану.
15. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-14, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал містить матеріал для утворення аерозолю.
16. Витратний елемент за п. 15, який відрізняється тим, що матеріал для утворення аерозолю є одним або більше, вибраним із групи, яка складається з: еритритолу, пропіленгліколю, гліцеролу, рослинного гліцерину, триацетину, сорбіту та ксиліту.
17. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-16, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал містить ароматизатор, і необов'язково при цьому ароматизатор являє собою ментол.
18. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-17, який відрізняється тим, що щонайменше один матеріал, що генерує аерозоль, в частині містить тютюновий матеріал.
19. Витратний елемент за п. 18, який відрізняється тим, що тютюновий матеріал містить відновлений тютюновий матеріал і необов'язково відновлений тютюновий матеріал у вигляді паперу.
20. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-19, який відрізняється тим, що додатково містить сегмент мундштука.
21. Витратний елемент за п. 20, який відрізняється тим, що сегмент мундштука містить основну частину з волокнистого матеріалу.
22. Витратний елемент за п. 19 або п. 20, який відрізняється тим, що сегмент мундштука містить порожнистий трубчастий елемент.
23. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-22, який відрізняється тим, що додатково містить порожнистий трубчастий елемент.
24. Витратний елемент за п. 22 або п. 23, який відрізняється тим, що порожнистий трубчастий елемент являє собою паперову трубку або виконаний з волокнистого джгута.
25. Витратний елемент за п. 23 або п. 24, який відрізняється тим, що порожнистий трубчастий елемент розташований між секцією з аморфного твердого матеріалу та частиною, що містить матеріал, що генерує аерозоль.
26. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-22, який відрізняється тим, що секція з аморфного твердого матеріалу і частина, яка містить матеріал, що генерує аерозоль, є безпосередньо суміжними одна з одною.
27. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-26, який відрізняється тим, що секція з аморфного твердого матеріалу розташована вище за потоком відносно частини, що містить матеріал, що генерує аерозоль.
28. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-26, який відрізняється тим, що секція з аморфного твердого матеріалу розташована нижче за потоком від-

носно частини, яка містить матеріал, що генерує аерозоль.

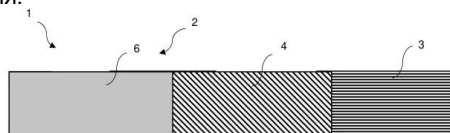
29. Система надання аерозолі без спалювання, яка містить пристрій надання аерозолі без спалювання та витратний елемент за будь-яким із пп. 1-28.

30. Спосіб виготовлення витратного елемента за будь-яким із пп. 1-28, який включає збирання листа аморфного твердого матеріалу з утворенням секції з аморфного твердого матеріалу.

31. Спосіб виготовлення витратного елемента за будь-яким із пп. 1-28, який включає розрізання листа аморфного твердого матеріалу з утворенням сукупності смужок аморфного твердого матеріалу, з якого утворена секція з аморфного твердого матеріалу.

32. Спосіб за п. 31, який відрізняється тим, що смужки мають довжину розрізу, яка становить щонайменше приблизно 5 мм.

33. Застосування секції з аморфного твердого матеріалу у витратному елементі для утворення аерозолі, що додають до аерозолі, утвореного нагріванням частини щонайменше одного матеріалу, що генерує аерозоль, у витратному елементі з використанням пристрою надання аерозолі без спалювання.



Фіг. 1

(21) а 2023 00376
(22) 30.07.2021

(51) МПК
A24B 15/12 (2006.01)
A24B 15/16 (2020.01)
A24B 15/28 (2006.01)
A24D 3/02 (2006.01)
A24D 3/06 (2006.01)
A24D 3/16 (2006.01)
A24D 3/17 (2020.01)
A24D 3/10 (2006.01)

(31) 2011953.3
(32) 31.07.2020
(33) GB

(85) 03.02.2023

(86) PCT/GB2021/051973, 30.07.2021

(71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)

(72) Холфорд Стівен (GB), Ліа Томас (GB)

(54) ВИТРАТНИЙ ЕЛЕМЕНТ ДЛЯ СИСТЕМИ НАДАННЯ АЕРОЗОЛЮ

(57) 1. Витратний елемент, призначений для використання в системі надання аерозолі без спалювання, що містить сегмент, що генерує аерозоль, який містить щонайменше один матеріал, що генерує аерозоль, і сегмент мундштука, що містить секцію з аморфного твердого матеріалу.

2. Витратний елемент за п. 1, який відрізняється тим, що має форму стрижня, який має перший кінець і другий кінець, причому стрижень містить декілька частин, одна з яких містить секцію з аморфного твердого матеріалу, і щонайменше одна частина містить щонайменше один матеріал, що генерує аерозоль.

3. Витратний елемент за п. 1 або п. 2, який відрізняється тим, що секція з аморфного твердого матеріалу містить зібраний лист аморфного твердого матеріалу.

4. Витратний елемент за п. 1 або п. 2, який відрізняється тим, що секція з аморфного твердого матеріалу містить подовжені смужки з аморфного твердого матеріалу.

5. Витратний елемент за п. 4, який відрізняється тим, що подовжені смужки по суті вирівняні з поздовжньою віссю витратного елемента.

6. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-5, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал має товщину від приблизно 0,5 мм до приблизно 2 мм або від приблизно 1 мм до приблизно 2 мм.

7. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-6, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал наданий на опорному матеріалі.

8. Витратний елемент за п. 7, який відрізняється тим, що опорний матеріал являє собою папір або фольгу.

9. Витратний елемент за п. 7 або п. 8, який відрізняється тим, що опорний матеріал містить струмоприймач.

10. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-9, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал є гофрованим.

11. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-10, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал містить гелеутворювальний засіб.

12. Витратний елемент за п. 11, який відрізняється тим, що гелеутворювальний засіб є одним або більше з вибраного з групи, що складається з карбоксиметилцелюлози, альгілату, пектину, желатину, полісахариду, гуарової камеді та карагенану.

13. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-12, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал містить матеріал для утворення аерозолі.

14. Витратний елемент за п. 13, який відрізняється тим, що матеріал для утворення аерозолі є одним або більше з вибраного з групи, яка складається з: еритритолу, пропіленгліколю, гліцеролу, рослинного гліцерину, триацетину, сорбіту та ксиліту.

15. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-14, який відрізняється тим, що аморфний твердий матеріал містить ароматизатор, і необов'язково при цьому ароматизатор являє собою ментол.

16. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-15, який відрізняється тим, що щонайменше один матеріал, що генерує аерозоль, в частині містить тютюновий матеріал.

17. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-16, який відрізняється тим, що тютюновий матеріал містить відновлений тютюновий матеріал і необов'язково відновлений тютюновий матеріал у вигляді паперу.

18. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-17, який відрізняється тим, що сегмент мундштука додатково містить основну частину з волокнистого матеріалу.

19. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-18, який відрізняється тим, що сегмент мундштука містить порожнистий трубчастий елемент.

20. Витратний елемент за п. 19, який відрізняється тим, що порожнистий трубчастий елемент являє собою паперову трубку або виконаний з волокнистого джугута.

21. Витратний елемент за п. 19 або п. 20, який **відрізняється** тим, що порожнистий трубчастий елемент розташований між секцією з аморфного твердого матеріалу та частиною, що містить матеріал, що генерує аерозоль.

22. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-20, який **відрізняється** тим, що секція з аморфного твердого матеріалу і частина, яка містить матеріал, що генерує аерозоль, є безпосередньо суміжними одна з одною.

23. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-22, який **відрізняється** тим, що містить порожнистий трубчастий елемент на кінці, який підносять до рота.

24. Витратний елемент за будь-яким із пп. 1-23, який **відрізняється** тим, що мундштук містить один або більше елементів, що модифікують смакоароматичні властивості.

25. Витратний елемент за п. 24, який **відрізняється** тим, що елемент, що модифікує смакоароматичні властивості, являє собою капсулу.

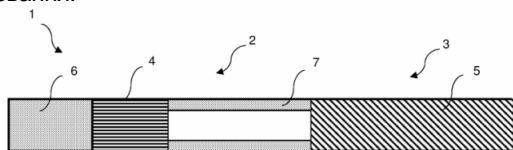
26. Система надання аерозолі без спалювання, яка містить пристрій надання аерозолі без спалювання та витратний елемент за будь-яким із пп. 1-25.

27. Спосіб виготовлення витратного елемента за будь-яким із пп. 1-25, який включає збирання листа аморфного твердого матеріалу з утворенням секції з аморфного твердого матеріалу.

28. Спосіб виготовлення витратного елемента за будь-яким із пп. 1-25, який включає розрізання листа аморфного твердого матеріалу з утворенням сукупності смужок аморфного твердого матеріалу, з якого утворена секція з аморфного твердого матеріалу.

29. Спосіб за п. 28, який **відрізняється** тим, що смужки мають довжину розрізу, яка становить щонайменше приблизно 5 мм.

30. Застосування секції з аморфного твердого матеріалу у витратному елементі для зменшення температури аерозолі під час використання витратного елемента в системі надання аерозолі без спалювання.



Фиг. 1

(54) СМАКОАРОМАТИЧНИЙ ГЛІКОЗИД

(57) 1. Виріб для використання в системі надання аерозолі без спалювання, причому виріб містить сегмент, що генерує аерозоль, причому сегмент, що генерує аерозоль, містить перший смакоароматичний глікозид, при цьому сегмент, що генерує аерозоль, містить щонайменше дві частини, при цьому концентрація першого смакоароматичного глікозиду відрізняється між двома частинами.

2. Виріб за п. 1, який **відрізняється** тим, що друга частина, що складається з щонайменше двох частин, не містить перший смакоароматичний глікозид.

3. Виріб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що перший смакоароматичний глікозид являє собою смакоароматичний глікозид.

4. Виріб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що перший смакоароматичний глікозид вироблено біотехнологічним шляхом, переважно вироблено ферментативно.

5. Виріб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що сегмент, що генерує аерозоль, містить матеріал, що генерує аерозоль, і при цьому щонайменше частина першого смакоароматичного глікозиду передбачена на матеріалі, що генерує аерозоль, або всередині нього.

6. Виріб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що сегмент, що генерує аерозоль, містить матеріал, що генерує аерозоль, і обгортку, розташовану навколо матеріалу, що генерує аерозоль, і при цьому щонайменше частина першого смакоароматичного глікозиду передбачена на обгортці або всередині неї.

7. Виріб за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що сегмент, що генерує аерозоль, додатково містить вільну смакоароматичну речовину.

8. Виріб за п. 7, який **відрізняється** тим, що вільна смакоароматична речовина передбачена тільки в першій частині, або тільки в другій частині, або в першій і другій частинах із щонайменше двох частин.

9. Виріб за п. 7 або п. 8, який **відрізняється** тим, що вільна смакоароматична речовина є тією самою смакоароматичною речовиною, що й глікозильована смакоароматична речовина у першому смакоароматичному глікозиді.

10. Виріб за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що сегмент, що генерує аерозоль, містить другий смакоароматичний глікозид, який відрізняється від першого смакоароматичного глікозиду.

11. Виріб за п. 10, який **відрізняється** тим, що перший смакоароматичний глікозид передбачений тільки у першій частині сегмента, що генерує аерозоль, і другий смакоароматичний глікозид передбачений тільки у другій частині сегмента, що генерує аерозоль.

12. Виріб за будь-яким з пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що сегмент, що генерує аерозоль, містить твердий матеріал, що генерує аерозоль.

13. Виріб за п. 12, який **відрізняється** тим, що матеріал, що генерує аерозоль, містить одне або більше з тютюнового матеріалу, матеріалу для утворення аерозолі, активної речовини й функціональних матеріалів.

14. Система надання аерозолі без спалювання, причому система містить сегмент, що генерує аерозоль, причому сегмент, що генерує аерозоль, містить смакоароматичний глікозид, при цьому сегмент, що

(21) а 2023 01110
(22) 27.08.2021

(51) МПК
A24B 15/30 (2006.01)
A24D 1/02 (2006.01)
A24D 1/20 (2020.01)
A24F 40/20 (2020.01)

(31) 2013412.8
(32) 27.08.2020
(33) GB

(85) 16.03.2023
(86) PCT/GB2021/052225, 27.08.2021

(71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)
(72) Штолле Тереза (GB), Соффе Джоанна (GB)

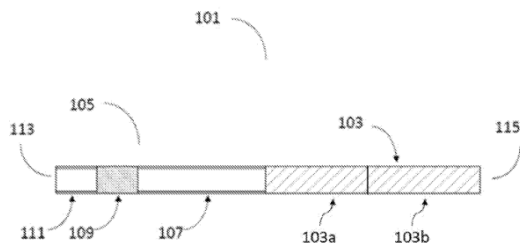
генерує аерозоль, містить щонайменше дві частини, при цьому концентрація смакоароматичного глікозиду між двома частинами відрізняється.

15. Система надання аерозолі без спалювання за п. 14, яка **відрізняється** тим, що система містить (i) виріб за будь-яким з пп. 1-13 і (ii) пристрій надання аерозолі, який вміщує виріб під час використання.

16. Система за п. 14 або п. 15, яка **відрізняється** тим, що система містить нагрівач, виконаний із можливістю нагрівання сегмента, що генерує аерозоль, при використанні для утворення аерозолі, і при цьому система передбачає різні теплові профілі для першої та другої частин із щонайменше двох частин.

17. Система за п. 16, яка **відрізняється** тим, що виконана таким чином, що нагрівання першої частини сегмента, що генерує аерозоль, ініційоване після нагрівання другої частини.

18. Система за п. 16 або п. 17, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше два нагрівача, при цьому нагрівачі розташовані відповідно з можливістю нагрівання різних частин сегмента, що генерує аерозоль.



Фіг. 1

(21) а 2023 00225
(22) 09.07.2021

(51) МПК
A24F 40/40 (2020.01)
A24F 40/42 (2020.01)

(31) 2011517.6
(32) 24.07.2020
(33) GB

(85) 23.01.2023
(86) PCT/GB2021/051763, 09.07.2021

(71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)

(72) Хьюз Стів (GB), Стеніфорт Мартін (GB), Нельсон Девід Алан (GB)

(54) СИСТЕМА НАДАВАННЯ АЕРОЗОЛЮ

- (57) 1. Система надання аерозолі, яка містить: випарник для генерування пари з придатного до аерозолізації матеріалу; електрод для отримання електроенергії; та ущільнювальний елемент, при цьому ущільнювальний елемент простягається навколо та частково вздовж довжини електрода, й електрод простягається між першим кінцем електрода та другим кінцем, при цьому перший кінець розташований ближче до випарника, ніж другий кінець.
2. Система надання аерозолі за п. 1, яка відрізняється тим, що ущільнювальний елемент щонайменше частково складається з теплостійкого та електропровідного композитного матеріалу.
3. Система надання аерозолі за п. 1 або п. 2, яка відрізняється тим, що ущільнювальний елемент еле-

ктрично з'єднаний із випарником та електродом для передачі електроенергії між електродом та випарником.

4. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-3, яка відрізняється тим, що ущільнювальний елемент має першу частину поблизу випарника та другу частину поблизу електрода або поверхні системи надання аерозолі.

5. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-4, яка відрізняється тим, що ущільнювальний елемент має максимальну ширину не більше ніж 2,5 мм.

6. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-5, яка відрізняється тим, що ущільнювальний елемент має максимальну ширину від 1,5 мм до 2,5 мм.

7. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-6, яка відрізняється тим, що система містить декілька електродів для отримання електроенергії; і декілька ущільнювальних елементів, при цьому кожен ущільнювальний елемент електрично з'єднаний із випарником і відповідним одним з електродів для передачі електроенергії між відповідним одним з електродів та випарником.

8. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 2-6, яка відрізняється тим, що композитний матеріал ущільнювального елемента містить щонайменше один керамічний матеріал, полімер, вуглецеве волокно, метал, металевий сплав або їх комбінацію.

9. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 2-7, яка відрізняється тим, що композитний матеріал обирають із групи, що складається з композиту з керамічною матрицею, композиту з металевою матрицею або їх комбінації.

10. Система надання аерозолі за п. 9, яка відрізняється тим, що композитний матеріал являє собою композит із металевою матрицею.

11. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 2-10, яка відрізняється тим, що композитний матеріал містить силікон.

12. Система надання аерозолі за будь-яким із пп. 1-11, яка відрізняється тим, що ущільнювальний елемент має форму кожуха, який простягається щонайменше частково навколо електрода.

13. Система надання аерозолі за п. 12, яка відрізняється тим, що місце для електрода є головним заглибленням у кожусі.

14. Система надання аерозолі за п. 12 або п. 13, яка відрізняється тим, що кожух простягається навколо та вздовж щонайменше певної довжини електрода.

15. Система надання аерозолі за будь-яким із попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що додатково містить пористий елемент для використання в утримуванні придатного до аерозолізації матеріалу, який підлягає випаровуванню за допомогою випарника.

16. Система надання аерозолі за будь-яким із попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що випарник містить нагрівальний елемент.

17. Система надання аерозолі за будь-яким із попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що додатково містить ємність для придатного до аерозолізації матеріалу, причому випарник виконаний із можливістю прийому придатного до аерозолізації матеріалу з ємності.

18. Система надання аерозолі за будь-яким із попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що додат-

ково містить картридж та блок керування, при цьому електрод, випарник, та ущільнювальний елемент розташовані у картриджі, при цьому блок керування містить секцію прийому картриджа, яка містить ділянку стикування, призначену для спільного зчеплення з картриджем, щоб з'єднати з можливістю від'єднання картридж із блоком керування, при цьому блок керування додатково містить джерело живлення для подачі електроенергії на електрод для живлення випарника.

19. Картридж для системи надання аерозолю, яка містить картридж і блок керування, при цьому картридж містить:

випарник для генерування пари з придатного до аерозолізації матеріалу;

електрод для отримання електроенергії від блока керування; та

ущільнювальний елемент, при цьому ущільнювальний елемент простягається навколо та частково вздовж довжини електрода, й електрод простягається між першим кінцем та другим кінцем, при цьому перший кінець розташований ближче до випарника, ніж другий кінець.

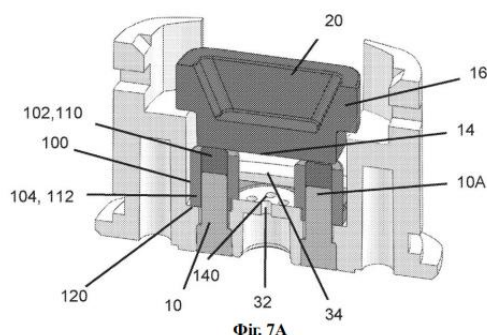


Fig. 7A

(21) а 2023 00213
(22) 09.07.2021

(51) МПК
A24F 40/40 (2020.01)
A24F 40/42 (2020.01)
A61M 11/04 (2006.01)
A61M 15/06 (2006.01)
H01R 4/48 (2006.01)
H01R 4/58 (2006.01)

(31) 2011509.3

(32) 24.07.2020

(33) GB

(85) 23.01.2023

(86) PCT/GB2021/051773, 09.07.2021

(71) НІКОВЕНЧЕРЗ ТРЕЙДІНГ ЛІМІТЕД (GB)

(72) Хьюз Стів (GB), Стеніфорт Мартін (GB), Нельсон Девід Алан (GB)

(54) СИСТЕМА НАДАННЯ АЕРОЗОЛЮ

(57) 1. Система надання аерозолю, яка містить:

випарник для генерування пари з придатного до аерозолізації матеріалу; при цьому випарник містить нагрівальний елемент;

пористий елемент для використання в утримуванні придатного до аерозолізації матеріалу, який підлягає випаровуванню за допомогою випарника;

електрод для отримання електроенергії; і

пружний елемент, електрично з'єднаний із випарником і електродом, для передачі електроенергії між електродом і випарником, при цьому пружний елемент зміщений у зачеплення з випарником, і при цьому пружний елемент містить електропровідний матеріал для передачі електроенергії, отриманої електродом, до випарника;

при цьому пружний елемент містить першу частину ближче до випарника та другу частину ближче до електрода, при цьому перша частина перебуває в контакті з випарником, при цьому перша частина містить першу плоску пластину, і при цьому перша частина визначає консольну частину, на якій підтримується випарник;

при цьому пружний елемент виконаний із можливістю створення щонайменше однієї із сили зміщення та/або сили стиснення на випарнику; і при цьому щонайменше одна із сили зміщення та сили стиснення поширюється в напрямку від електрода.

2. Система надання аерозолю за п. 1, яка відрізняється тим, що друга частина містить другу плоску пластину.

3. Система надання аерозолю за будь-яким попереднім пунктом, яка відрізняється тим, що електрод містить щонайменше одне поглиблення для розміщення пружного елемента.

4. Система надання аерозолю за будь-яким попереднім пунктом, яка відрізняється тим, що електрод простягається між першим кінцем електрода та другим кінцем електрода, при цьому перший кінець електрода розташований ближче до випарника, ніж другий кінець електрода розташований до випарника.

5. Система надання аерозолю за будь-яким попереднім пунктом, яка відрізняється тим, що пружний елемент утримується в стисненому стані електродом.

6. Система надання аерозолю за будь-яким попереднім пунктом, яка відрізняється тим, що електропровідний матеріал нанесено на пружний елемент.

7. Система надання аерозолю за будь-яким попереднім пунктом, яка відрізняється тим, що пружний елемент виготовлений з електропровідного матеріалу.

8. Система надання аерозолю за будь-яким попереднім пунктом, яка відрізняється тим, що пружний елемент щонайменше частково підтримує випарник, таким чином пружний елемент виконаний із можливістю утримуватися в стисненому стані між випарником і електродом.

9. Система надання аерозолю за будь-яким попереднім пунктом, яка відрізняється тим, що додатково містить резервуар для придатного до аерозолізації матеріалу, причому випарник виконаний із можливістю прийому придатного до аерозолізації матеріалу з резервуара.

10. Система надання аерозолю за будь-яким попереднім пунктом, яка відрізняється тим, що додатково містить картридж і блок керування, причому електрод, випарник і пружний елемент розташовані в картриджі,

при цьому блок керування містить секцію прийому картриджа, яка містить ділянку стикування, призначену для спільного зчеплення з картриджем, щоб з'єднати з можливістю від'єднання картридж із блоком керування, при цьому блок керування додатково містить джерело живлення для подачі електроенергії на електрод для живлення випарника.

11. Картридж для системи надання аерозолю, яка містить картридж і блок керування, при цьому картридж містить:

випарник для генерування пари з придатного до аерозолізації матеріалу, при цьому випарник містить нагрівальний елемент;

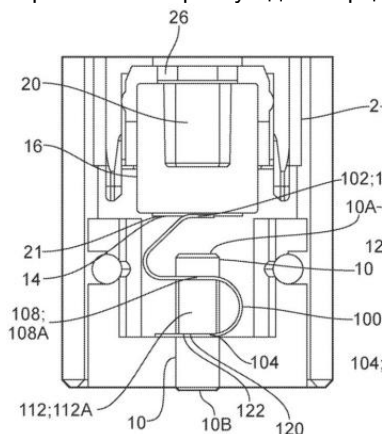
пористий елемент для використання в утримуванні придатного до аерозолізації матеріалу, який підлягає випаровуванню за допомогою випарника;

електрод для отримання електроенергії від блоку керування; і

пружний елемент, електрично з'єднаний із випарником і електродом, для передачі електроенергії між електродом і випарником, при цьому пружний елемент зміщений у зачеплення з випарником, і при цьому пружний елемент містить електропровідний матеріал для передачі електроенергії, отриманої електродом, до випарника;

при цьому пружний елемент містить першу частину ближче до випарника та другу частину ближче до електрода, при цьому перша частина перебуває в контакті з випарником, при цьому перша частина містить першу плоску пластину, і при цьому перша частина визначає консольну частину, на якій підтримується випарник;

при цьому пружний елемент виконаний із можливістю створення щонайменше однієї із сили зміщення та/або сили стиснення на випарнику; і при цьому щонайменше одна із сили зміщення та сили стиснення поширюється в напрямку від електрода.



Фиг. 4А

A 61

(21) а 2023 00177
(22) 30.07.2021

(51) МПК
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(31) 202021032951
(32) 31.07.2020

(33) IN

(85) 23.01.2023

(86) PCT/IN2021/056986, 30.07.2021

(71) САН ФАРМА АДВАНСЕД РЕСЬОРЧ КОМПАНИ ЛІМІТЕД (IN)

(72) Дамле Ніпін Крішнаджи (IN), Мандхане Санджай Нандлалхі (IN), Соні Дургеш Ашокумар (IN), Джаїн Шакті Камалчанд (IN), Раманатан Вікрам Крішна (IN)

(54) N'-(2-ХЛОР-6-МЕТИЛБЕНЗОІЛ)-4-МЕТИЛ-3-[2-(3-ХІНОЛІЛ)ЕТИНІЛ]-БЕНЗОГІДРАЗІД ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

(57) 1. Спосіб попередження або лікування хвороби Альцгеймера та її симптомів, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозиду або його фармацевтично прийнятних солей.

2. Спосіб за п. 1, де N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозид або його фармацевтично прийнятні солі регулюють рівні гіперфосфорилування та у-білка.

3. Спосіб за п. 1, де N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозид або його фармацевтично прийнятні солі регулюють рівні гіперфосфорилування тау-білка шляхом інгібування с-Abl-кінази.

4. Спосіб за п. 1, де N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозид або його фармацевтично прийнятні солі попереджають або сприяють усуненню агрегації Aβ (зменшують поширення бляшок Aβ).

5. Спосіб за п. 1, де N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозид або його фармацевтично прийнятні солі попереджають або сприяють усуненню агрегації Aβ (зменшують поширення бляшок Aβ) шляхом інгібування с-Abl-кінази.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, де N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозид або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі в діапазоні від приблизно 1,0 мг/кг до приблизно 10,0 мг/кг.

7. Спосіб інгібування гіперфосфорилування тау-білка, який включає введення суб'єкту кількості сполуки, достатньої для інгібування гіперфосфорилування тау-білка, де вказана сполука модулює АТФ-залежний фермент, де вказана сполука являє собою N-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозид або його фармацевтично прийнятну сіль.

8. Спосіб інгібування, попередження або сприяння усуненню агрегації Aβ, який включає введення кількості сполуки, достатньої для зменшення кількості бляшок Aβ, де вказана сполука модулює АТФ-залежний фермент, де вказана сполука являє собою N-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозид або його фармацевтично прийнятну сіль.

9. Спосіб за п. 7 та п. 8, де АТФ-залежний фермент являє собою кіназу.

10. Спосіб за п. 9, де кіназа являє собою тирозинкіназу.

11. Спосіб за п. 10, де тирозинкіназа являє собою с-Abl-кіназу.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, де N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідрозид або його фармацевтично прийнятні солі

додатково вводять у комбінації з додатковим терапевтичним засобом.

13. Спосіб за п. 12, де додатковий терапевтичний засіб вибраний відповідно із мемантину, донепезилу (Agicept®), галантаміну (Reminyl®), такрину гідрохлориду (Cognex®) або ривастигміну тартрату (Exelon®).

14. N'-(2-Хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідразид або його фармацевтично прийнятні солі для застосування в попередженні або лікуванні хвороби Альцгеймера та її симптомів.

15. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідразиду або його фармацевтично прийнятних солей для застосування в попередженні та/або лікуванні хвороби Альцгеймера та її симптомів.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, де фармацевтична композиція має форму, вибрану з таблеток, пелет, капсул, здатних до диспергування таблеток, саше, гранул або сиропів.

17. Фармацевтична композиція за п. 16, де фармацевтична композиція являє собою капсулу та вводиться перорально.

18. Фармацевтична композиція за п. 16, де фармацевтична композиція являє собою таблетку та вводиться перорально.

19. Застосування N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідразиду або його фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарського препарату, призначеного для попередження та/або лікування хвороби Альцгеймера та її симптомів.

20. Інгібітор с-Abl для застосування в попередженні та/або лікуванні хвороби Альцгеймера та її симптомів, де інгібітор с-Abl являє собою N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідразид або його фармацевтично прийнятні солі.

21. Інгібітор гіперфосфорилування тау-білка для застосування в попередженні та/або лікуванні хвороби Альцгеймера та її симптомів, де інгібітор гіперфосфорилування тау-білка являє собою N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідразид або його фармацевтично прийнятні солі.

22. Інгібітор агрегації бляшок Аβ для застосування в попередженні та/або лікуванні хвороби Альцгеймера та її симптомів, де інгібітор являє собою N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідразид або його фармацевтично прийнятні солі.

23. Спосіб поліпшення симптомів хвороби Альцгеймера у суб'єкта, який включає вве де ння суб'єкту терапевтично ефективної дози N'-(2-хлор-6-метилбензоїл)-4-метил-3-[2-(3-хіноліл)етиніл]-бензогідразиду або його фармацевтично прийнятних солей для поліпшення симптомів у суб'єкта, де поліпшення досягається завдяки інгібуванню агрегації бляшок Аβ, гіперфосфорилування тау-білка, с-Abl-кінази або їх комбінації.

24. Спосіб за п. 23, де сполуку або її фармацевтично прийнятні солі вводять у дозі в діапазоні від приблизно 1,0 мг/кг до приблизно 10,0 мг/кг.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 1-24, де симптоми AD являють собою труднощі із запам'ятовуванням не-

давніх подій або розмови, де орієнтацію, зміну настрою та поведінки, труднощі з мовою, ковтанням, ходінням або когнітивний розлад.

26. Спосіб або застосування за будь-яким із пп. 1-25, де частка інгібування с-Abl-кінази у відсотках становить 37 %.

27. Спосіб або застосування за будь-яким із пп. 1-25, де частка інгібування с-Abl-кінази у відсотках становить приблизно 37 %.

28. Спосіб або застосування за будь-яким із пп. 1-25, де частка інгібування с-Abl-кінази у відсотках становить щонайменше 37 %.

(21) а 2023 00666

(22) 21.07.2021

(51) МПК (2023.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 35/00

A61P 43/00

(31) 2020-125822

(32) 22.07.2020

(33) JP

(85) 21.02.2023

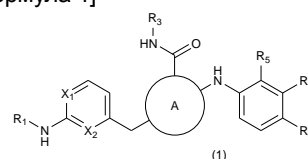
(86) PCT/JP2021/027316, 21.07.2021

(71) ЧУГАІ СЕІЯКУ КАБУСІКІ КАІСА (JP)

(72) Кано Такео (JP), Накае Сініті (JP)

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ПОХІДНЕ АРИЛАМІДУ

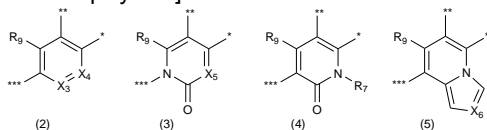
(57) 1. Композиція, що містить сполуку, представлену загальною формулою (1) нижче або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват зазначеної сполуки або сіль, та дисперсант: [Хімічна Формула 1]



де:

кільце А - це група, представлена загальною формулою (2), (3), (4) або (5) нижче (де зв'язки позначені як *, ** та *** приєднані до -NH-, -CONH- та -CH2-, відповідно):

[Хімічна Формула 2]



X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 та X_6 є кожний незалежно $-CR_2=$ або $-N=$;

R_2 - це атом гідрогену, атом галогену, або C1-6 алкільна група;

R_1 - це $-S(=O)_2-NH-R_8$ або $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 - це атом гідрогену, C1-6 алкільна група (C1-6 алкільна група, вибірково заміщена атомом галогену, гідрокси група, C1-6 алкокси група, C3-6 циклоалкільна група або C3-6 гетероциклоалкільна група), моноциклічна або біциклічна C3-6 циклоалкільна група (C3-6 циклоалкільна група, вибірково заміщена C1-6 алкільною групою або C1-6 алкокси групою), або моноциклічна або біциклічна C3-6 гетероциклоалкільна група;

R_3 - це атом гідрогену, C1-6 алкільна група (C1-6 алкільна група, вибірково заміщена атомом галогену, гідрокси група або C1-6 алкокси група), C3-6 циклоалкільна група (C3-6 циклоалкільна група, вибірково заміщена атомом галогену або C1-6 алкільна група), або C1-6 алкокси група (C1-6 алкокси група, вибірково заміщена атомом галогену, гідрокси група або C1-6 алкокси група);

R_5 - це атом галогену або C1-6 алкільна група;

R_6 - це атом гідрогену, атом галогену або C1-6 алкільна група та R_4 - це атом гідрогену, атом галогену, C1-6 алкільна група, C2-7 алкенільна група, C2-7 алкінільна група, C3-6 циклоалкільна група або C1-6 алкілії група, або R_6 та R_4 утворюють ненасичене гетеро 5-членне кільце разом з атомами карбону, до яких вони приєднані;

R_7 - це атом гідрогену або C1-6 алкільна група; та

R_9 - це атом гідрогену, атом галогену, або C1-6 алкільна група.

2. Композиція згідно з пунктом 1, де зазначений дисперсант це принаймні один, обраний з групи, що містить метилцелюлозу, полівініловий спирт, гідроксипропилцелюлозу, кополівідон, гідроксипропилметилцелюлозу, співполімер метокрилової кислоти, полівінілпірролідон, та ацетат сукцинат гіпромелози.

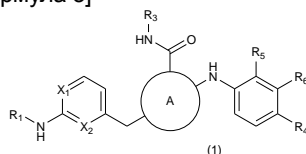
3. Композиція згідно з пунктом 1 або 2, де зазначений дисперсант це метилцелюлоза.

4. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-3, де вміст зазначеного дисперсantu є 0.1 - 20 масових частин відносно до 1 частини по масі зазначеної сполуки загальної формули (1), зазначеної солі або зазначеного сольвату.

5. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-4, додатково містить основну сполуку.

6. Композиція, що містить сполуку, представлену загальною формулою (1) нижче або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват зазначеної сполуки або солі, та основну сполуку:

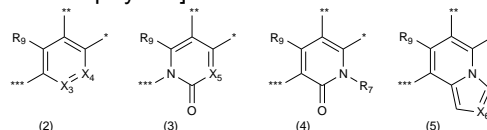
[Хімічна Формула 3]



де:

кільце A - це група, представлена загальною формулою (2), (3), (4) або (5) нижче (де зв'язки позначені як *, ** та *** приєднані до $-NH-$, $-CONH-$ та $-CH_2-$, відповідно):

[Хімічна Формула 4]



X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 та X_6 є кожний незалежно $-CR_2=$ або $-N=$;

R_2 - це атом гідрогену, атом галогену, або C1-6 алкільна група;

R_1 - це $-S(=O)_2-NH-R_8$ або $-S(=O)_2-R_8$;

R_8 - це атом гідрогену, C1-6 алкільна група (C1-6 алкільна група, вибірково заміщена атомом галогену, гідрокси група, C1-6 алкокси група, C3-6 циклоалкільна група або C3-6 гетероциклоалкільна група), моноциклічна або біциклічна C3-6 циклоалкільна група (C3-6 циклоалкільна група, вибірково заміщена C1-6 алкільною групою або C1-6 алкокси групою), або моноциклічна або біциклічна C3-6 гетероциклоалкільна група;

R_3 - це атом гідрогену, C1-6 алкільна група (C1-6 алкільна група, вибірково заміщена атомом галогену, гідрокси група або C1-6 алкокси група), C3-6 циклоалкільна група (C3-6 циклоалкільна група, вибірково заміщена атомом галогену або C1-6 алкільна група), або C1-6 алкокси група (C1-6 алкокси група, вибірково заміщена атомом галогену, гідрокси група або C1-6 алкокси група);

R_5 - це атом галогену або C1-6 алкільна група;

R_6 - це атом гідрогену, атом галогену або C1-6 алкільна група та R_4 - це атом гідрогену, атом галогену, C1-6 алкільна група, C2-7 алкенільна група, C2-7 алкінільна група, C3-6 циклоалкільна група або C1-6 алкілії група, або R_6 та R_4 утворюють ненасичене гетеро 5-членне кільце разом з атомами карбону до яких вони приєднані;

R_7 - це атом гідрогену або C1-6 алкільна група; та

R_9 - це атом гідрогену, атом галогену, або C1-6 алкільна група.

7. Композиція згідно з пунктом 5 або 6, де зазначена основна сполука це принаймні одна, обрана з групи, що містить меглюмін, аргінін, гістидин, оксид магнію, силікат кальцію, та стеарат магнію.

8. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 5-7, де зазначена основна сполука це меглюмін.

9. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 5-8, де вміст зазначеної основної сполуки становить 0.2 - 40 масових частин відносно до 1 частини по масі зазначеної сполуки загальної формули (1), зазначеної солі або зазначеного сольвату.

10. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-9, де: кільце A - це група, представлена загальною формулою (2) або (4);

R_8 - це атом гідрогену, C1-6 алкільна група (C1-6 алкільна група, вибірково заміщена атомом галогену, гідрокси група або C1-6 алкокси група), або моноциклічна C3-6 циклоалкільна група (C3-6 циклоалкільна група, вибірково заміщена C1-6 алкільною групою);

R₃ - це атом гідрогену, C1-6 алкільна група, C3-6 циклоалкільна група, або C1-6 алкокси група (C1-6 алкокси група, вибірково заміщена гідрокси групою);

R₆ - це атом гідрогену, атом галогену або C1-6 алкільна група та R₄ - це атом галогену або циклопропильна група; та

R₇ - це атом гідрогену або метильна група.

11. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-10, де зазначена сполука загальної формули (1) - це 2-(4-циклопропил-2-фтороаніліно)-3,4-дифторо-5-[[3-фторо-2-(метилсульфаміно)піридин-4-іл]метил]бензамід.

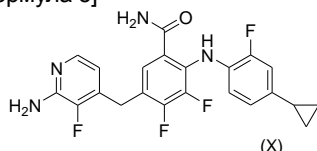
12. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-11, додатково містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

13. Композиція згідно з будь-яким з пунктів 1-12, у формі капсули або таблеток.

14. Спосіб одержання композиції згідно з будь-яким з пунктів 1-13, який являє собою забезпечення суміші, яка містить: зазначену сполуку загальної формули (1), зазначену сіль або зазначений сольват; та зазначений дисперсант та/або зазначену основну сполуку.

15. Композиція, що містить 2-(4-циклопропил-2-фтороаніліно)-3,4-дифторо-5-[[3-фторо-2-(метилсульфаміно)піридин-4-іл]метил]бензамід або його фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтично прийнятний сольват зазначеної сполуки або сіль, разом зі сполукою, представленою формулою (X) нижче, де вміст зазначеної сполуки формули (X) становить 3.0% по масі або менше по відношенню до вмісту зазначеного 2-(4-циклопропил-2-фтороаніліно)-3,4-дифторо-5-[[3-фторо-2-(метилсульфаміно)піридин-4-іл]метил]бензаміду, зазначеної солі або зазначеного сольвату.

[Хімічна Формула 5]



(21) а 2023 01223
(22) 27.08.2021

(51) МПК
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(31) 63/071,257

(32) 27.08.2020

(33) US

(85) 23.03.2023

(86) PCT/US2021/048084, 27.08.2021

(71) БЕРЕН ТЕРАПЬЮТІКС П.Б.С. (US)

(72) Кервін Діана (US), Кемм Джейсон (US)

(54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

(57) 1. Спосіб лікування атеросклерозу та/або атеросклеротичного серцево-судинного захворювання в індивідуума-людини, при цьому указаний спосіб включає: введення терапевтично ефективної кількості 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину індивідууму-лю-

дині, при цьому терапевтично ефективна кількість 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину являє собою: (а) кількість, ефективну для підвищення циркулюючого та/або системного рівня одного або більшої кількості оксистеролів у індивідуума-людини щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з рівнем до введення;

(b) кількість, ефективну для підвищення здатності до розчинення кристалів холестерину в плазмі (CCDC) щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з такою здатністю до введення;

(c) кількість, ефективну для підвищення рівня ABCA1 та/або ABCG1 щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з рівнем до введення;

(d) від приблизно 50 мг/кг до приблизно 2000 мг/кг; або

(e) будь-яку їх комбінацію,

тим самим лікуючи атеросклероз та/або атеросклеротичне серцево-судинне захворювання в індивідуума-людини.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що атеросклеротичне серцево-судинне захворювання вибрано з групи, що складається із: ішемічної хвороби серця (CAD), захворювання периферичних артерій (PAD) і захворювання периферичних судин (PVD).

3. Спосіб сповільнення або інгібування утворення насичених холестеринном бляшок у індивідуума-людини, при цьому указаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину індивідууму-людині, при цьому указана терапевтично ефективна кількість являє собою:

(а) кількість, ефективну для підвищення циркулюючого та/або системного рівня одного або більшої кількості оксистеролів у індивідуума-людини щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з рівнем до введення;

(b) кількість, ефективну для підвищення здатності до розчинення кристалів холестерину в плазмі (CCDC) щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з такою здатністю до введення;

(c) кількість, ефективну для підвищення рівня ABCA1 та/або ABCG1 щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з рівнем до введення;

(d) від приблизно 50 мг/кг до приблизно 2000 мг/кг; або

(e) будь-яку їх комбінацію,

тим самим сповільнюючи або інгібуючи утворення насичених холестеринном бляшок у індивідуума-людини.

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 4 г до приблизно 250 г 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, достатню для досягнення концентрації 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину в сироватці, плазмі та/або цільній крові від приблизно 0,6 мМ до приблизно 3 мМ.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, ефективну для підвищення циркулюючого та/або системного рівня одного або більшої кількості оксистеролів у індивідуума-

людини щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з рівнем до введення.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що циркулюючі та/або системні рівні включають рівні в сироватці, плазмі та/або цільній крові.

8. Спосіб за п. 6 або 7, який **відрізняється** тим, що один або більша кількість оксистеролів вибрані із групи, що складається з: 27-гідроксихолестерину і 24-гідроксихолестерину.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 6-8, який **відрізняється** тим, що щонайменше приблизно 10 % означає щонайменше приблизно 15 %, щонайменше приблизно 20 %, щонайменше приблизно 30 %, щонайменше приблизно 40 % або щонайменше приблизно 50 %.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 6-9, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, ефективну для підвищення циркулюючого та/або системного рівня одного або більшої кількості оксистеролів приблизно до 40 нг/мл або більше.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 6-10, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, ефективну для підвищення циркулюючого та/або системного рівня одного або більшої кількості оксистеролів щонайменше до приблизно 40 нг на мг від загального циркулюючого та/або системного холестерину.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 6-11, який **відрізняється** тим, що один або більша кількість оксистеролів містять 27-гідроксихолестерин.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, ефективну для підвищення циркулюючого та/або системного рівня 27-гідроксихолестерину щонайменше приблизно до 100 нг/мл.

14. Спосіб за п. 12 або 13, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, ефективну для підвищення циркулюючого та/або системного рівня 27-гідроксихолестерину щонайменше до приблизно 90 нг на мг від загального циркулюючого та/або системного холестерину.

15. Спосіб за будь-яким із пп. 6-14, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, достатню для підтримки циркулюючого та/або системного рівня одного або більшої кількості оксистеролів протягом щонайменше 24 годин.

16. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, ефективну для підвищення здатності до розчинення кристалів холестерину в плазмі (CCDC) щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з такою здатністю до введення.

17. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість являє собою кількість, ефективну для підвищення рівня ABCA1 та/або ABCG1 щонайменше приблизно на 10 % після введення порівняно з рівнем до введення.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 50 мг/кг до приблизно 2000 мг/кг.

19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість становить щонайменше приблизно 100 мг/кг.

20. Спосіб за п. 18 або 19, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість становить щонайменше приблизно 250 мг/кг.

21. Спосіб за будь-яким із пп. 18-20, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість становить щонайменше приблизно 500 мг/кг.

22. Спосіб за будь-яким із пп. 18-21, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість становить щонайменше приблизно 1000 мг/кг.

23. Спосіб за будь-яким із пп. 18-22, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість становить щонайменше приблизно 1500 мг/кг.

24. Спосіб за будь-яким із пп. 18-23, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 500 мг/кг до приблизно 1500 мг/кг.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 18-24, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість становить від приблизно 800 мг/кг до приблизно 1200 мг/кг.

26. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що вік індивідуума-людини становить щонайменше 30 років.

27. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що введення додатково включає: (i) введення індивідууму-людині в перший момент часу терапевтично ефективної першої дози 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину; і (ii) введення індивідууму-людині в другий момент часу терапевтично ефективної другої дози 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину.

28. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що другий момент часу настає щонайменше через 1 тиждень після першого моменту часу.

29. Спосіб за п. 27 або 28, який **відрізняється** тим, що другий момент часу настає щонайменше через 2 тижні після першого моменту часу.

30. Спосіб за будь-яким із пп. 27-29, який **відрізняється** тим, що другий момент часу настає щонайменше через один місяць після першого моменту часу.

31. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що лікування включає зменшення або запобігання прогресуванню та/або розвитку атеросклерозу в індивідуума-людини.

32. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що лікування включає опосередкування регресії атеросклеротичних бляшок у індивідуума-людини.

33. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що лікування призводить до одного або більшої кількості із наведених нижче явищ: а) перевищення норми рівнів ферментів печінки (наприклад, ALT, AST) менш ніж у 2,5 рази; б) рівень креатиніну сироватки становить менше 0,3 мг/дл; або

с) відсутність суттєвої втрати сенсорно-нервного слуху.

34. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що введення здійснюється шляхом внутрішньовенного введення.

35. Фармацевтична композиція, що містить: кількість 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину, ефективну для

лікування атеросклерозу та/або атеросклеротичного серцево-судинного захворювання в індивідуума-людини, та фармацевтично прийнятний ексципієнт.

36. Фармацевтична композиція, що містить: від приблизно 4 г до приблизно 250 г 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину і фармацевтично прийнятний ексципієнт.

37. Фармацевтична композиція за п. 35 або 36, яка **відрізняється** тим, що кількість 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину являє собою кількість, ефективну для підвищення циркулюючого та/або системного рівня одного або більшої кількості оксистеролів у індивідуума-людини щонайменше приблизно на 10 % після введення фармацевтичної композиції індивідууму-людині.

38. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 35-37, яка **відрізняється** тим, що кількість 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину являє собою кількість, ефективну для підвищення здатності розчинення кристалів холестерину в плазмі (CCDC) щонайменше приблизно на 10 % після введення фармацевтичної композиції індивідууму-людині.

39. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 35-38, яка **відрізняється** тим, що кількість 2-гідроксипропіл-бета-циклодекстрину являє собою кількість, ефективну для підвищення рівня ABCA1 та/або ABCG1 щонайменше приблизно на 10 % після введення фармацевтичної композиції індивідууму-людині.

40. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 35-39, складена для введення одноразової дози.

41. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 35-40, складена для внутрішньовенного введення.

42. Набір, що містить:

(а) один або більшу кількість контейнерів; а також
(б) фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 35-41, яка **відрізняється** тим, що фармацевтична композиція міститься в одному або більшій кількості контейнерів.

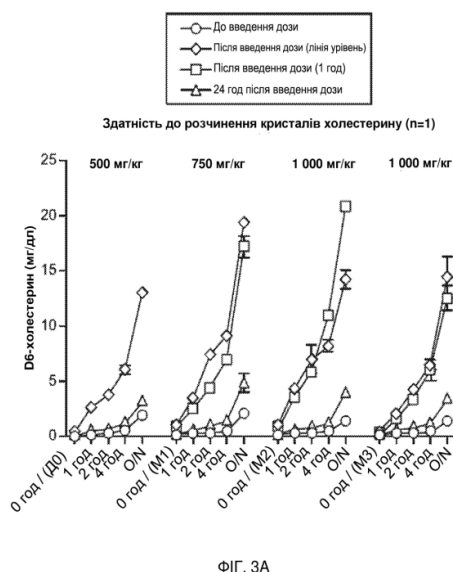
43. Набір за п. 42, який додатково містить (с) інструкції щодо застосування фармацевтичної композиції для лікування атеросклерозу та/або атеросклеротичного серцево-судинного захворювання в індивідуума-людини та/або сповільнення або інгібування утворення насичених холестерином бляшок у індивідуума-людини.

44. Набір за п. 42 або 43, який **відрізняється** тим, що щонайменше один з одного або більшої кількості контейнерів являє собою пакет для внутрішньовенних інфузій.

45. Набір за будь-яким із пп. 42-44, який **відрізняється** тим, що один або більша кількість контейнерів включають один контейнер, що містить фармацевтичну композицію і один або більшу кількість додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів.

46. Набір за будь-яким із пп. 42-44, який **відрізняється** тим, що один або більша кількість контейнерів включають перший контейнер, що містить фармацевтичну композицію, і другий контейнер, що містить один або більшу кількість додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів.

47. Набір за будь-яким із пп. 42-46, який додатково включає один або більшу кількість додаткових компонентів, вибраних із групи, що складається з: пакета для внутрішньовенних інфузій, катетера, трубки, голки, шприца, розчину та їх комбінації.



ФІГ. 3А

(21) а 2023 00485

(22) 29.07.2021

(51) МПК

A61K 31/4468 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(31) 63/058,211

(32) 29.07.2020

(33) US

(85) 27.02.2023

(86) PCT/US2021/043667, 29.07.2021

(71) ЕМРИТ ФАРМАСУТИКАЛЗ ІНК. (US)

(72) Наллен Рут (US), Каннінгем Трейсі (US), Сумерай Марк (US)

(54) ЛОМІТАПІД ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У СПОСОБАХ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ ТА ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ У ПЕДІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

(57) 1. Спосіб безпечного введення ломітапіду, або його фармацевтично прийнятної солі, педіатричному пацієнту, що включає:

(а) введення першої добової дози від приблизно 0,5 мг до приблизно 2,5 мг ломітапіду, або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту віком від 5 до 15 років; та

(б) введення першої добової дози від приблизно 2,5 мг до приблизно 7,5 мг ломітапіду, або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту віком від 16 до 17 років,

при цьому першу добову дозу вводять пацієнту протягом приблизно від 1 до 4 тижнів.

2. Спосіб лікування гіперліпідемії або гіперхолестеринемії у педіатричного пацієнта, що включає:

(а) введення першої добової дози від приблизно 0,5 мг до приблизно 2,5 мг ломітапіду, або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту віком від 5 до 15 років;

(б) введення першої добової дози від приблизно 2,5 мг до приблизно 7,5 мг ломітапіду, або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту віком від 16 до 17 років,

при цьому першу добову дозу вводять пацієнту протягом приблизно від 1 до 4 тижнів.

3. Спосіб лікування гіперліпідемії або гіперхолестеринемії, що включає:

введення першої добової дози від приблизно 0,5 мг до приблизно 2,5 мг ломітапіду, або його фармацевтично прийнятної солі педіатричному пацієнту віком від 5 до 10 років, при цьому першу добову дозу вводять пацієнту протягом приблизно від 1 до 4 тижнів.

4. Спосіб лікування гіперліпідемії або гіперхолестеринемії, що включає:

введення першої добової дози від приблизно 0,5 мг до приблизно 2,5 мг ломітапіду, або його фармацевтично прийнятної солі педіатричному пацієнту віком від 11 до 15 років, при цьому першу добову дозу вводять пацієнту протягом приблизно від 1 до 4 тижнів.

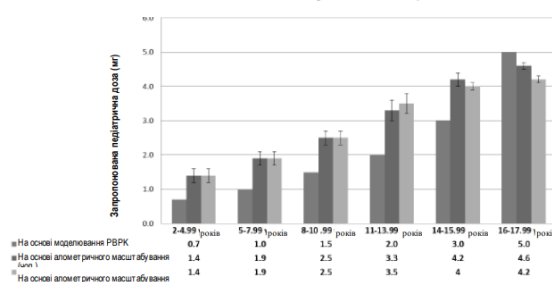
5. Спосіб лікування гіперліпідемії або гіперхолестеринемії, що включає:

введення першої добової дози від приблизно 2,5 мг до приблизно 7,5 мг ломітапіду, або його фармацевтично прийнятної солі педіатричному пацієнту віком від 16 до 17 років, при цьому першу добову дозу вводять пацієнту протягом приблизно від 1 до 4 тижнів.

6. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-5, при цьому першу добову дозу вводять пацієнту протягом приблизно 4 тижнів.

7. Спосіб за будь-яким одним з пп. 1-6, в якому пацієнт має гомозиготну родинну гіперхолестеринемію.

Запропонована середня початкова доза ломітапіду для дітей (мг) на основі моделювання РВРК та алометричного масштабування



Фіг. 1

(21) а 2022 05091
(22) 02.06.2021

(51) МПК (2023.01)
A61K 35/766 (2015.01)
C07K 14/005 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)
C12N 7/00

(31) 20178032.7

(32) 03.06.2020

(33) EP

(85) 28.03.2023

(86) РСТ/EP2021/064728, 02.06.2021

(71) БЬОРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Мюллер Філіп (DE), Ерб Клаус (DE), Ерльманн Патрік (DE), Вольманн Гвідо (AT)

(54) РЕКОМБІНАНТНИЙ РАБДОВІРУС, ЯКИЙ КОДУЄ ФС-ЗЛИТИЙ БІЛОК ПОЗАКЛІТИННОГО ДОМЕНУ CD80

(57) 1. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту, який кодує в його геномі принаймні один ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80 або його функціо-

нальний варіант, причому ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80 включає позаклітинний домен CD80 і також включає ФС-домен IgG, причому ген, який кодує глікопротеїн G рекомбінантного вірусу везикулярного стоматиту, замінено геном, який кодує глікопротеїн GP вірусу лімфоцитарного хориоменінгіту (LCMV), і/або глікопротеїн G замінено глікопротеїном GP LCMV.

2. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за п. 1, який відрізняється тим, що ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80 вибирають з групи, до якої належать:

(I) ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з ФС-доменом IgG1,

(II) ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з ФС-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 включає або складається з SEQ ID NO: 1 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 1,

(III) ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з ФС-доменом IgG1, причому ФС-домен включає або складається з SEQ ID NO: 2 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 2,

(IV) ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з ФС-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 включає або складається з SEQ ID NO: 1 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 1, і ФС-домен включає або складається з SEQ ID NO: 2 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 2,

(V) ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з ФС-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 складається з амінокислот 1-207 SEQ ID NO: 4 або має принаймні 80 % ідентичності з амінокислотами 1-207 SEQ ID NO: 4, і ФС-домен складається з амінокислот 208-433 SEQ ID NO: 4 або має принаймні 80 % ідентичності з амінокислотами 208-433 SEQ ID NO: 4,

(VI) ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80 згідно з будь-яким з пунктів (i) - (v), який також включає сигнальну пептидну послідовність, та

(VII) ФС-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає SEQ ID NO: 3 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 3.

3. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за п. 2, який відрізняється тим, що геном кодує позаклітинний домен CD80, злитий з ФС-доменом IgG1.

4. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за п. 3, який відрізняється тим, що позаклітинний домен CD80 включає або складається з SEQ ID NO: 1 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 1.

5. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за п. 3, який відрізняється тим, що ФС-домен включає або складається з SEQ ID NO: 2 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 2.

6. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за п. 3, який відрізняється тим, що позаклітинний домен CD80 включає або складається з SEQ ID NO: 1 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 1, і ФС-домен включає або складається з SEQ ID NO: 2 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 2.

7. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 3 по 6, який **відрізняється** тим, що також включає сигнальну пептидну послідовність.

8. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за п. 2, який **відрізняється** тим, що геном кодує Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає SEQ ID NO: 3 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 3.

9. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту, який кодує в його геномі принаймні нуклеопротейн (N) вірусу везикулярного стоматиту, великий білок (L), фосфопротейн (P), матриксний білок (M), глікопротейн (G) та принаймні один Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80 або його функціональний варіант, причому Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80 включає позаклітинний домен CD80 і також включає Fc-домен IgG, причому ген, який кодує глікопротейн G рекombінантного вірусу везикулярного стоматиту, замінено геном, який кодує глікопротейн GP вірусу лімфоцитарного хореоменингіту (LCMV), і/або глікопротейн G замінено глікопротейном GP LCMV.

10. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за п. 9, який **відрізняється** тим, що нуклеопротейн (N) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 7, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 7.

11. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів 9 або 10, який **відрізняється** тим, що фосфопротейн (P) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 8, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 8.

12. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 9 по 11, який **відрізняється** тим, що великий білок (L) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 9, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 9.

13. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 9 по 12, який **відрізняється** тим, що матриксний білок (M) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 10, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 10.

14. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 9 по 13, який **відрізняється** тим, що:

- нуклеопротейн (N) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 7, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 7,

- причому фосфопротейн (P) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 8, або функ-

ціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 8,

- причому великий білок (L) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 9, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 9, і

- матриксний білок (M) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 10, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 10.

15. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 9 по 14, який **відрізняється** тим, що є реплікаційно-компетентним.

16. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 9 по 15, причому Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80 вибирають з групи, до якої належать

(I) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1,

(II) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 включає або складається з SEQ ID NO: 1 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 1,

(III) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1, причому Fc-домен включає або складається з SEQ ID NO: 2 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 2,

(IV) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 включає або складається з SEQ ID NO: 1 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 1, і Fc-домен включає або складається з SEQ ID NO: 2 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 2,

(V) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 складається з амінокислот 1-207 SEQ ID NO: 4 або має принаймні 80 % ідентичності з амінокислотами 1-207 SEQ ID NO: 4, і Fc-домен складається з амінокислот 208-433 SEQ ID NO: 4 або має принаймні 80 % ідентичності з амінокислотами 208-433 SEQ ID NO: 4,

(VI) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80 згідно з будь-яким з пунктів (i) - (v), який також включає сигнальну пептидну послідовність, та

(VII) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає SEQ ID NO: 3 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 3.

17. А рекombінантний вірус везикулярного стоматиту, який кодує в його геномі нуклеопротейн (N) вірусу везикулярного стоматиту, великий білок (L), фосфопротейн (P), матриксний білок (M), глікопротейн (G) та принаймні один Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80 або його функціональний варіант, причому Fc-злитий білок позаклітинного доме-

ну CD80 включає позаклітинний домен CD80 і також включає Fc-домен IgG, і який вибирають з групи, до якої належать:

(I) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1,

(II) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 включає або складається з SEQ ID NO: 1 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 1,

(III) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1, причому Fc-домен включає або складається з SEQ ID NO: 2 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 2,

(IV) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 складається з амінокислот 1-207 SEQ ID NO: 1 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 1, і Fc-домен включає або складається з SEQ ID NO: 2 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 2,

(V) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає позаклітинний домен CD80, який є злитим з Fc-доменом IgG1, причому позаклітинний домен CD80 складається з амінокислот 1-207 SEQ ID NO: 4 або має принаймні 80 % ідентичності з амінокислотами 1-207 SEQ ID NO: 4, і Fc-домен складається з амінокислот 208-433 SEQ ID NO: 4 або має принаймні 80 % ідентичності з амінокислотами 208-433 SEQ ID NO: 4,

(VI) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80 згідно з будь-яким з пунктів (i) - (v), який також включає сигнальну пептидну послідовність, та

(VII) Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80, який включає SEQ ID NO: 3 або має принаймні 80 % ідентичності з SEQ ID NO: 3,

причому ген, який кодує глікопротеїн G рекомбінантного вірусу везикулярного стоматиту, замінено геном, який кодує глікопротеїн GP вірусу лімфоцитарного хориоменингіту (LCMV), і/або глікопротеїн G замінено глікопротеїном GP LCMV, і

- нуклеопротеїн (N) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 7, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 7,

- фосфопротеїн (P) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 8, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 8,

- великий білок (L) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 9, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 9, і

- матриксний білок (M) включає амінокислотну послідовність, викладену у SEQ ID NO: 10, або функціональний варіант, принаймні на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 10.

83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичний SEQ ID NO: 10.

18. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що композиція включає рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 9 по 17.

19. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 9 по 17 або фармацевтична композиція за п. 18 для застосування як лікарського засобу.

20. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з пунктів з 9 по 17 або фармацевтична композиція за п. 18 для застосування у лікуванні раку, в оптимальному варіанті солідного раку.

21. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за п. 20, які **відрізняються** тим, що солідний рак є вибраним з переліку, який включає: рак головного мозку, рак ендометрію, рак піхви, рак анального каналу, орофарингеальну плоскоклітинну карциному, рак шлунка, аденокарциному шлунково-стравохідного з'єднання, карциному стравоходу, гепатоцелюлярну карциному, аденокарциному підшлункової залози, холангіокарциному, уротеліальну карциному сечового міхура, метастатичну меланому, карциному передміхурової залози, карциному молочної залози, рак яєчника, плоскоклітинну карциному голови та шиї (HNSCC), гліобластому, недрібноклітинний рак легень, пухлину головного мозку або дрібноклітинний рак легень, пухлину репродуктивних органів, пухлину яєчника, пухлину яєчка, ендокринну пухлину, шлунково-кишкову пухлину, пухлину підшлункової залози, пухлину печінки, пухлину нирок, пухлину товстої кишки, колоректальну пухлину, пухлину сечового міхура, пухлину передміхурової залози, пухлину шкіри, меланому, пухлину дихальних шляхів, пухлину легень, пухлину молочної залози, пухлину голови та шиї, плоскоклітинну карциному голови та шиї (HNSCC) та пухлину кісток.

22. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 19 по 21, які **відрізняються** тим, що рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція є призначеними для внутрішньопухлинного або внутрішньовенного введення.

23. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 20 по 22, які **відрізняються** тим, що рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція є призначеними для принаймні одноразового внутрішньопухлинного введення з наступним внутрішньовенним введенням.

24. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за п. 23, які **відрізняються** тим, що наступне внутрішньовенне введення передбачено через 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, 14 днів, 15 днів, 16 днів, 17 днів, 18 днів, 19 днів, 20 днів, 21 день, 22 дні, 23 дні, 24 дні, 25 днів, 26 днів, 27 днів, 28 днів, 29 днів, 30 днів або 31 день після початкового внутрішньопухлинного введення.

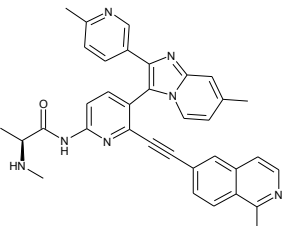
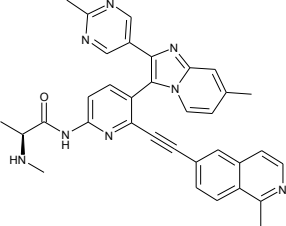
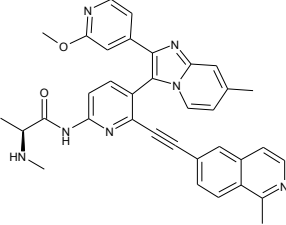
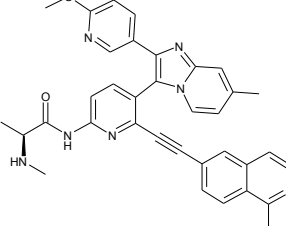
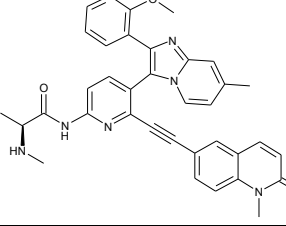
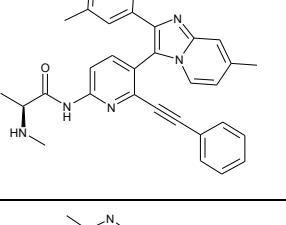
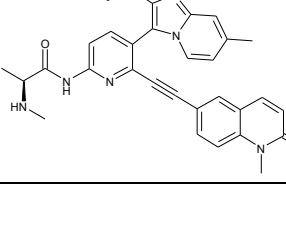
25. Композиція, яка включає рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з попередніх пунктів, а також інгібітор шляху PD-1 або міметик SMAC.

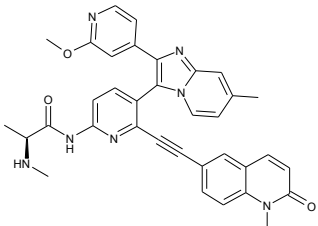
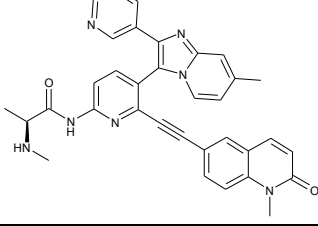
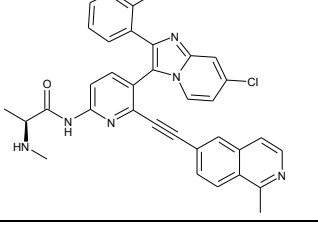
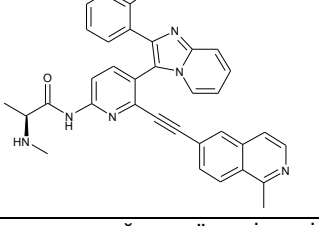
26. Композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що інгібітор шляху PD-1 є антагоністичним антитілом, спрямованим проти PD-1 або PD-L1.

27. Композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що міметик SMAC є вибраним з групи, яка складається з будь-якої зі сполук з 1 по 26:

1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	
26	

або фармацевтично прийнятної солі однієї з цих сполук.

28. Композиція за п. 25, яка **відрізняється** тим, що інгібітор шляху PD-1 є антагоністом, вибраним з групи, яка складається з пембролізумабу, ніволумабу, підилізумабу, атезолізумабу, авелумабу, дурвалумабу, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 та PD1-5.

29. Комплект частин, який включає:

а) рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтичну композицію, як визначено у будь-якому з попередніх пунктів, та

б) інгібітор шляху PD-1 або міметик SMAC, як визначено у будь-якому з попередніх пунктів.

30. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 19 по 21 у комбінації з інгібітором шляху PD-1 або міметиком SMAC.

31. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за п. 30, які **відрізняються** тим, що рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтичну композицію вводять одночасно, послідовно або по чергово з інгібітором шляху PD-1 або міметиком SMAC.

32. Рекомбінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за пп. 30 та 31, які **відрізняються** тим, що міметик

SMAC є вибраним з групи, яка складається з будь-якої зі сполук з 1 по 26 за п. 41 або фармацевтично прийнятної солі однієї з цих сполук.

33. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за пп. 30 та 31, які **відрізняються** тим, що інгібітор шляху PD-1 вибирають із групи, яка складається з пембролізумабу, ніволумабу, підилізумабу, атезолізумабу, авелумабу, дурвалумабу, PDR-001, PD1-1, PD1-2, PD1-3, PD1-4 та PD1-5.

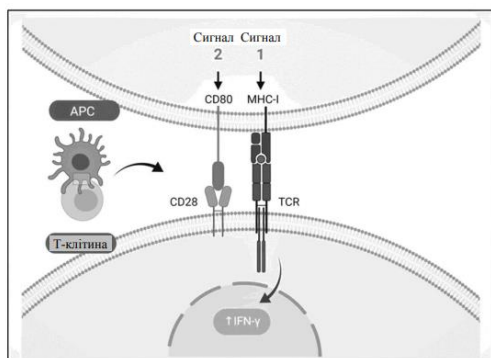
34. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 30 по 32, які **відрізняються** тим, що рекombінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтичну композицію вводять шляхом введення, відмінним від шляху введення інгібітора шляху PD-1 або міметика SMAC.

35. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту, або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким з пунктів з 30 по 32, які **відрізняються** тим, що рекombінантний вірус везикулярного стоматиту або фармацевтичну композицію вводять принаймні один раз внутрішньопухлинно, а інгібітор шляху PD-1 або міметик SMAC вводять внутрішньовенно.

36. Продукуюча вірус клітина, яка **відрізняється** тим, що клітина продукує рекombінантний вірус везикулярного стоматиту за будь-яким з попередніх пунктів.

37. Продукуюча вірус клітина за п. 36, яка **відрізняється** тим, що ця клітина є клітиною Vero, клітиною HEK, клітиною HEK293, клітиною яєчника китайського хом'ячка (CHO) або клітиною нирки новонародженого хом'ячка (BHK).

38. Рекombінантний вірус везикулярного стоматиту, який кодує в його геномі РНК принаймні один Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80 або його функціональний варіант, причому Fc-злитий білок позаклітинного домену CD80 включає позаклітинний домен CD80 і також включає Fc-домен IgG, причому геном РНК везикулярного стоматиту включає або складається з кодуючої послідовності, ідентичної або принаймні на 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % ідентичної SEQ ID NO: 24.



ФІГ. 1

(21) а 2023 00989
(22) 10.08.2021

(51) МПК (2023.01)
А61К 38/00
С07К 14/47 (2006.01)

(31) 20190794.6

(32) 12.08.2020

(33) EP

(85) 13.06.2023

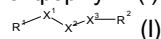
(86) РСТ/ЕР2021/072236, 10.08.2021

(71) БАЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Крелінг Ян Роберт (DE), Рідл Бернд (DE), Бек-Сі-кінгер Аннет (DE), Фішер Тобіас (DE), Черняк Анна (DE), Ельс-Хайндль Сільвія (DE)

(54) ЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ХЕМЕРИНУ-9

(57) 1. Сполука загальної формули (I)



де

R¹ є відсутнім

або

являє собою 6-карбокситетраметилпродамін (Tam), ##C(O)R³, C₈-C₂₀ жирну кислоту або послідовність R⁴GFLG##, R⁴-C=N-NH-##, R⁴-S-S-##, R⁴-N=N-##, R⁴-Валін-Цитрулін -##, R⁴-C(O)O-## or R⁴NH-C(O)O-##,

де

позначає приєднання до термінальної аміногрупи X¹,

R³ являє собою C₁-C₆-алкілен, арил, гетероарил, C₃-C₈-циклоалкіл або C₃-C₇-гетероциклоалкіл,

де C₁-C₆-алкілен є до трьох разів заміщеним однаковим або різним радикалом, вибраним з групи, що складається з гідроксилу, метокси, етокс-

и, карбокси, аміно та галогену,

де арил, гетероарил, C₃-C₈-циклоалкіл та C₃-C₇-гетероциклоалкіл можуть бути до трьох разів заміщеними однаковим або різним радикалом, вибраним з групи C₁-C₄-алкілу,

гідроксилу, метокси, етокс, карбонілу, карбокси, аміно та галогену,

R⁴ являє собою



де

R⁵ являє собою C₁-C₆-алкілен, арил, гетероарил, C₃-C₈-циклоалкіл або C₃-C₇-гетероциклоалкіл,

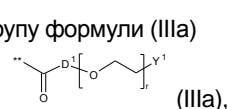
де C₁-C₆-алкілен є до трьох разів заміщеним однаковим або різним радикалом, вибраним із групи, що складається з гідроксилу, метокси, етокс, карбокси, аміно та галогену,

де арил, гетероарил, C₃-C₈-циклоалкіл та C₃-C₇-гетероциклоалкіл можуть бути до трьох разів заміщеними однаковим або різним радикалом, вибраним із групи C₁-C₄-алкілу,

гідроксилу, метокси, етокс, карбонілу, карбокси, аміно та галогену,

або

являє собою групу формули (IIIa)



де

** позначає приєднання до атома азоту,

D¹ являє собою C₁-C₄-алкілен,

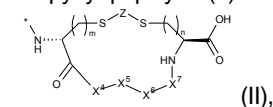
Y¹ є вибраним з групи, що складається з гідроксилу, метокси, етокс, карбокси, карбоксаміду або аміно

де аміно може бути заміщеним 6-карбокситетраметилпродаміном (Tam) через амідний зв'язок,

та

г являє собою ціле число від 2 до 15,

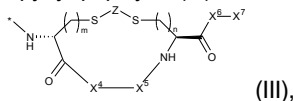
R² являє собою групу формули (II)



(II),

або

являє собою групу формули (III)



(III),

де

* являє собою приєднання до карбонільного атома карбоксильної групи X³,

Z являє собою зв'язок або -CH₂-,

m являє собою 1 або 2,

n являє собою 1 або 2,

X¹ являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з L, I, F,

H, M, W, Y або y, або неприродну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з L-

норлейцину (Nle), 2,3,3a,4,5,6,7,7a-октагідроіндол-2-карбонової кислоти (Oic), 4-бромфенілаланіну ((4-бром)F), 2,5-дифторфенілаланіну ((2,5-дифтор)F), 2-

хлорфенілаланіну ((2-хлор)F), 3-хлорфенілаланіну ((3-хлор)F), 4-хлорфенілаланіну ((4-хлор)F), 2-бром-

фенілаланіну ((2-бром)F), 3-бромфенілаланіну ((3-бром)F), 4-бромфенілаланіну ((4-бром)F), 2-фтор-

фенілаланіну ((2-фтор)F), 3-фторфенілаланіну ((3-фтор)F), 4-фторфенілаланіну ((4-фтор)F), (2,5-ди-

фтор-фенілаланін, 2-метил-фенілаланіну ((2-Me)F), 3-метил-фенілаланіну ((3-Me)F), 4-метилфенілала-

ніну ((4-Me)F), (2S)-3-(2,3-дифторфеніл)-2-амінопро-

панової кислоти, фенілгліцину (Phg) N-фенілгліцину ((N-Ph)G), 3-хлорфенілгліцину ((3-хлор-Ph)G), 3-(1,3-

Бензотіазол-2-іл)-аланін 1-Бензилгістидину (H(1-Bn)), 1-Метилгістидину (H(1-Me)), 3-метилгістидину (3-

Me)H), 2-піридилаланіну (2-Pal), 3-піридилаланіну (3-

Pal), 4-піридилаланіну (4-Pal), 3-(Амінометил)бензой-

ної кислоти, 1-нафтілаланіну (1-Nal), 2-нафтілала-

ніну (2-Nal), (2R)-аміно-(1-метил-1H-індазол-5-іл)оцто-

вої кислоти та (2S)-3-(індол-4-іл)-2-(аміно)пропа-

нової кислоти, тоді як будь-яка природна амінокис-

лота та/або неприродна амінокислота з цього переліку

може бути в D- або L-стереоконфігурації,

X² являє собою природну амінокислоту, вибрану з

переліку, що складається з L, I, F, H, M, W або Y,

або неприродну амінокислоту, вибрану з переліку,

що складається з L-норлейцину (Nle), 2,3,3a,4,5,6,7,7a-

октагідроіндол-2-карбонової кислоти (Oic), L-4-бром-

фенілаланіну ((4-бром)F), 2,5-дифтор-L-фенілала-

ніну ((2,5-дифтор)F), 2-хлор-L-фенілаланіну ((2-хлор)F),

3-хлор-L-фенілаланіну ((3-хлор)F), 4-хлор-L-феніл-

аланіну ((4-хлор)F), L-2-бромфенілаланіну ((2-бром)F),

L-3-бромфенілаланіну ((3-бром)F), L-4-бромфеніла-

ніну (3-Pal), L-4-піридилаланіну (4-Pal), 3-(амінометил)бензойної кислоти, L-1-нафтілаланіну (1-Nal), L-2-нафтілаланіну (2-Nal), (2R)-аміно-(1-метил-1H-індазол-5-іл)оцтової кислоти та (2S)-3-(індол-4-іл)-2-(аміно)пропанової кислоти,

X³ являє собою природну амінокислоту P або непри-

родну амінокислоту, вибрану з переліку, що скла-

дається з 2,3,3a,4,5,6,7,7a-октагідроіндол-2-карбо-

нової кислоти (Oic), L-гідроксипроліну (Hyp), (2S,4S)-

4-трифторметил-піролідін-2-карбонової кислоти ((4-

CF₃)P), (2S,4S)-4-фторпроліну ((цис-4-фтор)P), транс-

4-фторпроліну ((транс-4-фтор)P), (2S)-2-аміно-4,4,4-

трифторбутанової кислоти, L-транс-3-гідроксипролі-

ніну ((3S-OH)P), L-піпеколінової кислоти (Pip), (1R,3S,5R)-

2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти, (6S)-

5-азаспіро[2.4]гептан-6-карбонової кислоти, рел-

(1R,3R,5R,6R)-6-(трифторметил)-2-азабіцикло[3.1.0]гек-

сан-3-карбонової кислоти, (2S)-2-аміно-4,4,4-трифтор-

бутанової кислоти, (2S,3aS,6aS)-октагідроциклопент-

а[b]-пірол-2-карбонової кислоти, транс-4-фторпролі-

ніну ((транс-4-фтор)P), (2S,4S)-4-фторпроліну ((цис-

4-фтор)P), L-4,4-дифторпроліну ((дифтор)P), rel-(3R,6R)-

1,1-дифтор-5-азаспіро[2.4]гептан-6-карбонової кислоти

(енантіомер 1) і rel-(3R,6R)-1,1-дифтор-5-азаспі-

ро[2.4]гептан-6-карбонової кислоти (енантіомер 2),

X⁴ являє собою будь-яку природну амінокислоту

або неприродну амінокислоту, тоді як будь-яка при-

родна амінокислота та/або неприродна амінокисло-

та може бути в D- або L-стереоконфігурації,

X⁵ являє собою природну амінокислоту, вибрану з

переліку, що складається з F, H, W або Y, або не-

природну амінокислоту, вибрану з переліку, що скла-

дається з циклогексилаланіну (Cha), 2,3,3a, 4,5,6,7,7a-

-октагідроіндол-2-карбонової кислоти (Oic), L-4-бром-

фенілаланіну ((4-бром)F), 2,5-дифтор-L-фенілала-

ніну ((2,5-дифтор)F), 2-хлор-L-фенілаланіну ((2-хлор)F),

3-хлор-L-фенілаланіну ((3-хлор)F), 4-хлор-L-феніл-

аланіну ((4-хлор)F), L-2-бромфенілаланіну ((2-бром)F),

L-3-бромфенілаланіну ((3-бром)F), L-4-бромфеніла-

ОН)P, (1R,3S,5R)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти, (6S)-5-Aza- γ -спіро[2.4]гептан-6-карбонової кислоти, рел-(1R,3R,5R,6R)-6-(трифторметил)-2-азабіцикло[3.1.0]гексан-3-карбонової кислоти, (2S)-2-Аміно-4,4,4-трифторбутанової кислоти, (2S,3aS,6aS)-октагідроциклопента[b]-пірол-2-карбонової кислоти, (2S,4S)-4-фторпроліну ((цис-4-фтор)P), L-4,4-дифторпроліну ((дифтор)P),

X⁴ являє собою будь-яку природну амінокислоту, тоді як будь-яка природна амінокислота може бути в D- або L-стереоконфігурації,

X⁵ являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з F, H, W або Y, або неприродну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з циклогексилаланіну (Cha), 2,3,3a, 4,5,6,7,7a - Октагідроіндол-2-карбонової кислоти (Oic), L-4-бромфенілаланіну ((4-бром)F), 2,5-дифтор-L-фенілаланіну ((2,5-дифтор)F), 2-хлор-L-фенілаланіну ((2-хлор)F), 3-хлор-L-фенілаланіну ((3-хлор)F), 4-хлор-L-фенілаланіну ((4-хлор)F), L-2-бромфенілаланіну ((2-бром)F), L-3-бромфенілаланіну ((3-бром)F), L-4-бромфенілаланіну ((4-бром)F), 2-фтор-L-фенілаланіну ((2-фтор)F), 3-фтор-L-фенілаланіну ((3-фтор)F), 4-фтор-L-фенілаланіну ((4-фтор)F), (2,5-дифтор-L-фенілаланіну, 2-метил-L-фенілаланіну ((2-Me)F), 3-метил-L-фенілаланіну ((3-Me)F), 4-метил-L-фенілаланіну ((4-Me)F), 1-бензил-L-гістидину (H(1-Bn)), 1-метил-L-гістидину (H(1-Me)), L-3-метилгістидину (3-Me)H), L-2-піридилаланіну (2-Pal), L-3-піридилаланіну (3-Pal), L-4-піридилаланіну (4-Pal),

X⁶ являє собою будь-яку природну амінокислоту, тоді як будь-яка природна амінокислота може бути в D- або L-стереоконфігурації,

де аміногрупа лізину може бути заміщеною 6-карбокситетраметилпродаміном (Tam) або ##C(O)R³,

де

позначає приєднання до термінальної аміногрупи X¹,

R³ являє собою C₁-C₆-алкілен, арил, гетероарил, C₃-C₈-циклоалкіл або C₃-C₇-гетероциклоалкіл,

де C₁-C₆-алкілен є до трьох разів заміщеним однаковим або різним радикалом, вибраним з групи, що складається з гідроксилу, метокси, етокси, карбокси, аміно та галогену,

де арил, гетероарил, C₃-C₈-циклоалкіл та C₃-C₇-гетероциклоалкіл можуть бути до трьох разів заміщеним однаковим або різним радикалом, вибраним із групи C₁-C₄-алкілу, гідроксилу, метокси, етокси, карбонілу, карбокси, аміно та галогену,

X⁷ являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з F, H, W або Y, або неприродну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з циклогексилаланіну (Cha), 2,3,3a, 4,5,6,7,7a - Октагідроіндол-2-карбонової кислоти (Oic), L-4-бромфенілаланіну ((4-бром)F), 2,5-дифтор-L-фенілаланіну ((2,5-дифтор)F), 2-хлор-L-фенілаланіну ((2-хлор)F), 3-хлор-L-фенілаланіну ((3-хлор)F), 4-хлор-L-фенілаланіну ((4-хлор)F), L-2-бромфенілаланіну ((2-бром)F), L-3-бромфенілаланіну ((3-бром)F), L-4-бромфенілаланіну ((4-бром)F), 2-фтор-L-фенілаланіну ((2-фтор)F), 3-фтор-L-фенілаланіну ((3-фтор)F), 4-фтор-L-фенілаланіну ((4-фтор)F), (2,5-дифтор-L-фенілаланін, 2-метил-L-фенілаланіну ((2-Me)F), 3-метил-L-фенілаланіну ((3-Me)F), 4-метил-L-фенілаланіну ((4-Me)F), 1-бензил-L-гістидину (H(1-Bn)), 1-метил-L-гістидину

(H(1-Me)), L-3-метилгістидину (3-Me)H), L-2-піридилаланіну (2-Pal), L-3-піридилаланіну (3-Pal), L-4-піридилаланіну (4-Pal),

або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або сольват їх солі,

за умови, що сполуки YFP[cQFAFC] та yFP[xQFAWC] є виключеними.

3. Сполука загальної формули (I) за пунктом 1 або 2, де

R¹ є відсутнім

або

являє собою 6-карбокситетраметилпродамін (Tam) або послідовність R⁴GFLG##,

де

позначає приєднання до термінальної аміногрупи X¹,

R⁴ являє собою

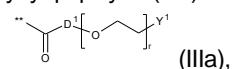


де

R⁵ являє собою метил або етил,

або

являє собою групу формули (IIIa)



де

** позначає приєднання до атома азоту,

D¹ являє собою C₁-C₄-алкілен,

Y¹ є вибраним з групи, що складається з гідроксилу, метокси, етокси, карбокси,

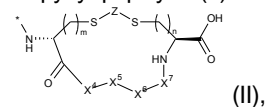
карбоксаміду або аміно,

де аміно може бути заміщеним 6-карбокситетраметилпродаміном (Tam) через амідний зв'язок,

та

г являє собою ціле число від 2 до 4,

R² являє собою групу формули (II)



де

* являє собою приєднання до карбонільного атома карбоксильної групи X³,

Z являє собою зв'язок або -CH₂-,

m являє собою 1 або 2,

n являє собою 1 або 2,

X¹ являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з F, H, Y або у, тоді як будь-яка амінокислота з цього переліку може бути в D- або L-стереоконфігурації,

X² являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з F, H, Y або у, тоді як будь-яка амінокислота з цього переліку може бути в D- або L-стереоконфігурації,

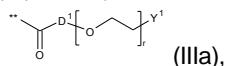
X³ являє собою природну амінокислоту P або неприродну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з L-гідроксипроліну (Hyp), (2S,4S)-4-трифторметил-піролідін-2-карбонової кислоти ((4-CF₃)P), (2S,4S)-4-фторпроліну ((цис-4-фтор)P), транс-4-фторпроліну ((транс-4-фтор)P), (2S)-2-аміно-4,4,4-трифторбутанової кислоти, L-транс-3-гідроксипроліну, (2S,4S)-4-фторпроліну ((цис-4-фтор)P), L-4,4-дифторпроліну((дифтор)P),

X⁴ являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з Q, A і K, тоді як будь-яка

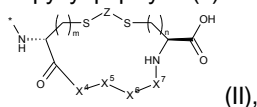
природна амінокислота може бути в D- або L-стереоконфігурації,
 X^5 являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з F, H, W або Y,
 X^6 являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з Q, A і K, тоді як будь-яка природна амінокислота може бути в D- або L-стереоконфігурації,
 де аміногрупа K може бути заміщеною 6-карбокситетраметилпродаміном (Tam),
 X^7 являє собою природну амінокислоту, вибрану з переліку, що складається з F, H, W або Y,
 або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або сольват солі,
 за умови, що сполуки YFP[cQFAFC] та yFP[xQFAWC] є виключеними.
 4. Сполука загальної формули (I) за пунктом 1, 2 або 3, де
 R^1 є відсутнім
 або
 являє собою 6-карбокситетраметилпродамін (Tam) або послідовність $R^4GFLG##$,
 де
 ## позначає приєднання до термінальної аміногрупи X^1 ,
 R^4 являє собою



де
 R^5 являє собою метил,
 або
 являє собою групу формули (IIIa)



де
 ** позначає приєднання до атома азоту,
 D^1 являє собою етилен,
 Y^1 являє собою аміно,
 де аміно може бути заміщеним 6-карбокситетраметилпродаміном (Tam) через амідний зв'язок,
 та
 g являє собою 4,
 R^2 являє собою групу формули (II)



де
 * являє собою приєднання до карбонільного атома карбоксильної групи X^3 ,
 Z являє собою зв'язок або $-\text{CH}_2-$,
 m являє собою 1 або 2,
 n являє собою 1 або 2,
 X^1 являє собою Y або y.
 X^2 являє собою F,
 X^3 являє собою P,
 X^4 являє собою Q,
 X^5 являє собою F,
 X^6 являє собою A або K,
 X^7 являє собою F або W,
 або його фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або сольват солі,
 за умови, що сполуки YFP[cQFAFC] та yFP[xQFAWC] є виключеними.

5. Сполука за будь-яким із пунктів 1-4 застосовується при лікуванні або запобіганні захворювання.
 6. Сполука за будь-яким із пунктів 1-4 застосовується при способі лікування та/або запобігання метаболічних розладів, раку або запальних розладів.
 7. Сполука за будь-яким із пунктів 1-4 застосовується при способі лікування та/або запобігання цукрового діабету, ожиріння, астматичних захворювань, запальних розладів і раку.
 8. Застосування сполуки формули (I), як визначено в будь-якому з пунктів 1-4, для отримання лікарського засобу для лікування та/або запобігання цукрового діабету, ожиріння, астматичних захворювань, запальних захворювань і раку.
 9. Лікарський засіб, що містить сполуку формули (I), як визначено в будь-якому з пунктів 1-4, в комбінації з інертною, нетоксичною, фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.
 10. Лікарський засіб за пунктом 9 для лікування та/або запобігання цукрового діабету, ожиріння, астматичних захворювань, запальних захворювань, запальних розладів і раку у людей та тварин із застосуванням ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено в будь-якому з пунктів 1-4 формули винаходу для лікарського засобу, як визначено в будь-якому з пунктів 8-10.

(21) а 2022 04789
 (22) 19.05.2021

(51) МПК (2023.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07K 19/00
C07K 7/06 (2006.01)
C07K 7/64 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)

(31) 63/062,903
 (32) 07.08.2020
 (33) US
 (31) 63/027,150
 (32) 19.05.2020
 (33) US

(31) 63/140,917
 (32) 24.01.2021
 (33) US

(85) 19.12.2022
 (86) PCT/US2021/033222, 19.05.2021

(71) ОЗЕР ПРОТЕНА ЛІМІТЕД (ІЕ)

(72) Барбур Робін (US), Кінні Джин (US), За'о Ва'нер (US), Ніджар Тарлочан С. (US)

(54) МУЛЬТИЕПІТОПНА ВАКЦИНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

(57) 1. Поліпептид, який містить перший пептид, що містить 3-10 амінокислот із залишків 1-10 SEQ ID NO:01, зв'язаний з другим пептидом, що містить 3-13 амінокислот із залишків 244-400 SEQ ID NO:02.
 2. Поліпептид за п. 1, де другий пептид походить із ділянки зв'язування мікротрубочок (MTBR) тау-білка (залишки 244-372 SEQ ID NO:02).

3. Поліпептид за п. 1, де перший пептид є N-кінцевим щодо другого пептиду.

4. Поліпептид за п. 1, де перший пептид є C-кінцевим щодо другого пептиду.

5. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-4, де:
(а) перший пептид містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з
DAEFRHDSGY (SEQ ID NO:03),
DAEFRHDSG (SEQ ID NO:04),
DAEFRHDS (SEQ ID NO:05),
DAEFRHD (SEQ ID NO:06),
DAEFRH (SEQ ID NO:07),
DAEFR (SEQ ID NO:08),
DAEF (SEQ ID NO:09),
DAE (SEQ ID NO:10),
AEFRHDSGY (SEQ ID NO:11),
AEFRHDSG (SEQ ID NO:12),
AEFRHDS (SEQ ID NO:13),
AEFRHD (SEQ ID NO:14),
AEFRH (SEQ ID NO:15),
AEFR (SEQ ID NO:16),
AEF (SEQ ID NO:17),
EFRHDSGY (SEQ ID NO:18),
EFRHDSG (SEQ ID NO:19),
EFRHDS (SEQ ID NO:20),
EFRHD (SEQ ID NO:21),
EFRH (SEQ ID NO:22),
EFR (SEQ ID NO:23),
FRHDSGY (SEQ ID NO:24),
FRHDSG (SEQ ID NO:25),
FRHDS (SEQ ID NO:26),
FRHD (SEQ ID NO:27),
FRH (SEQ ID NO:28),
RHDSGY (SEQ ID NO:29),
RHDSG (SEQ ID NO:30),
RHDS (SEQ ID NO:31),
RHD (SEQ ID NO:32),
HDSGY (SEQ ID NO:33),
HDSG (SEQ ID NO:34),
HDS (SEQ ID NO:35),
DSGY (SEQ ID NO:36),
DSG (SEQ ID NO:37) і
SGY (SEQ ID NO:38); і
(б) другий пептид містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з
QIVYKPV (SEQ ID NO:39),
QIVYKP (SEQ ID NO:40),
QIVYKSV (SEQ ID NO:41),
EIVYKSV (SEQ ID NO:42),
QIVYKS (SEQ ID NO:83),
EIVYKSP (SEQ ID NO:43),
EIVYKS (SEQ ID NO:84),
EIVYKPV (SEQ ID NO:44),
EIVYKP (SEQ ID NO:85),
IVYKSPV (SEQ ID NO:45),
IVYK (SEQ ID NO:46),
CNIKHVP (SEQ ID NO:86),
CNIKHVP (SEQ ID NO:47),
NIKHVP (SEQ ID NO:48),
HVPGGG (SEQ ID NO:49),
HVPGG (SEQ ID NO:50),
HKPGGG (SEQ ID NO:51),
HKPGG (SEQ ID NO:52),
KHVPGGG (SEQ ID NO:53),
KHVPGG (SEQ ID NO:54),
HQPGGG (SEQ ID NO:55),

HQPGG (SEQ ID NO:56),
VKSKIGST (SEQ ID NO:801),
SKIGSTEN (SEQ ID NO:817),
TENLKHQP (SEQ ID NO:695),
ENLKHQPG (SEQ ID NO:689),
SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:985),
SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:986),
SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:988) і
SEQ ID NO:146-996.

6. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-5, де перший пептид і другий пептид зв'язані розщеплюваним лінкером.

7. Поліпептид за п. 6, де розщеплюваний лінкер містить амінокислотну послідовність.

8. Поліпептид за п. 7, де амінокислотна послідовність містить аргінін-аргінін (Arg-Arg), аргінін-валін-аргінін-аргінін (Arg-Val-Arg-Arg, SEQ ID NO:69), валін-цитрулін (Val-Cit), валін-аргінін (Val-Arg), валін-лізин (Val-Lys), валін-аланін (Val-Ala), фенілаланін-лізин (Phe-Lys), гліцин-аланін-гліцин-аланін (Gly-Ala-Gly-Ala, SEQ ID NO:80), аланін-гліцин-аланін-гліцин (Ala-Gly-Ala-Gly, SEQ ID NO:81) або лізин-гліцин-лізин-гліцин (Lys-Gly-Lys-Gly, SEQ ID NO:82).

9. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-8, який додатково містить лінкер до носія або на C-кінцевій ділянці поліпептиду, або на N-кінцевій ділянці поліпептиду.

10. Поліпептид за п. 9, де лінкер містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з GG, GGG, AA, AAA, KK, KKK, SS, SSS, GAGA (SEQ ID NO:80), AGAG (SEQ ID NO:81) і KGKG (SEQ ID NO:82).

11. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-10, де поліпептид або лінкер до носія, якщо він присутній, додатково містить C-кінцевий цистеїн (C).

12. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де перший пептид являє собою DAEFRHD (SEQ ID NO:06).

13. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де перший пептид являє собою DAEFR (SEQ ID NO:08).

14. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де перший пептид являє собою EFRHD (SEQ ID NO:21).

15. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить 5-10 амінокислот.

16. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність QIVYKPV (SEQ ID NO:39).

17. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність EIVYKSP (SEQ ID NO:43).

18. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність NIKHVP (SEQ ID NO:48).

19. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність VKSKIGST (SEQ ID NO:801).

20. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність SKIGSTEN (SEQ ID NO:817).

21. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність TENLKHQP (SEQ ID NO:803).

22. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність ENLKHQPG (SEQ ID NO:689).

23. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:985).

24. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:986).

25. Поліпептид за будь-яким із пп. 1-11, де другий пептид містить амінокислотну послідовність SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:988).

26. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRQIVYKPV (SEQ ID NO:57).

27. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRREIVYKSV (SEQ ID NO:58).

28. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRQIVYKPVGGC (SEQ ID NO:59).

29. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRQIVYKPV (SEQ ID NO:60).

30. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRQIVYKPVAAAC (SEQ ID NO:61).

31. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRQIVYKPVKKC (SEQ ID NO:62).

32. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRREIVYKSPGGC (SEQ ID NO:63).

33. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRREIVYKSPAAC (SEQ ID NO:64).

34. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRREIVYKSPC (SEQ ID NO:65).

35. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRREIVYKSPKC (SEQ ID NO:66).

36. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRNIKHVPGGC (SEQ ID NO:78).

37. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHDRVKSIGTGGC (SEQ ID NO:997).

38. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRSKIGSTENGCG (SEQ ID NO:998).

39. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRTENLKHQPGGC (SEQ ID NO:999).

40. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHDDRENLKHQPGGGC (SEQ ID NO:1000).

41. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRSKIGSKDNIKHGGC (SEQ ID NO:1001).

42. Поліпептид за п. 1, який містить амінокислотну послідовність DAEFRHRRQIVYKPVXXC (SEQ ID NO:70), де XX і C незалежно є необов'язковими, і, якщо присутній, XX може являти собою GG, AA, KK, SS, GAGA (SEQ ID NO:80), AGAG (SEQ ID NO:81) або KGKG (SEQ ID NO:82).

43. Імунотерапевтична композиція, яка містить поліпептид за будь-яким із пп. 1-42, де поліпептид зв'язаний з носієм.

44. Імунотерапевтична композиція за п. 43, де носій містить сироваткові альбуміни, молекули імуноглобуліну, тиреоглобулін, овальбумін, правцевий анатоксин (ПТ), дифтерійний анатоксин (ДТ), генетично модифікований перехресно реагуючий матеріал (CRM) дифтерійного токсину, CRM197, білковий комплекс зовнішньої мембрани менінгокока (OMPC) і білок D

H. influenzae (HiD), rEPA (екзотоксин A із *Pseudomonas aeruginosa*), KLH (гемоціанін лімфи равлика) і флагелін.

45. Імунотерапевтична композиція за п. 44, де носій являє собою CRM197.

46. Імунотерапевтична композиція за п. 44, де носій являє собою дифтерійний анатоксин.

47. Фармацевтична композиція, яка містить (а) поліпептид за будь-яким із пп. 1-42 або імунотерапевтичну композицію за будь-яким із пп. 43-46 і (b) щонайменше один ад'ювант.

48. Фармацевтична композиція за п. 47, де ад'ювант вибирають із групи, яка складається з гідроксиду алюмінію, фосфату алюмінію, сульфату алюмінію, 3-О-деацильованого монофосфорилліпідів А (MPL), QS-21, TQL1055, QS-18, QS-17, QS-7, повного ад'юванта Фрейнда (CFA), неповного ад'юванта Фрейнда (IFA), емульсії масло-у-воді (наприклад, сквалено або арахісової олії), CpG, поліглутамінової кислоти, полілізину, AddaVax™, MF59® і їхніх комбінацій.

49. Фармацевтична композиція за п. 48, де ад'ювант являє собою QS-21 або TQL1055.

50. Фармацевтична композиція за п. 48, де ад'ювант являє собою MPL.

51. Фармацевтична композиція за п. 48, де ад'ювант являє собою комбінацію MPL і QS-21 або комбінацію MPL і TQL1055.

52. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 47-51, де ад'ювант являє собою ліпосомальну композицію.

53. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 47-52, де композиція містить щонайменше один фармацевтично прийнятний розріджувач.

54. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 47-53, яка містить мультиантигенпрезентувальну систему (MAP).

55. Фармацевтична композиція за п. 54, де MAP містить один або декілька із дендритного каркасу на основі Lys, хелперних Т-клітинних епітопів, імуностимулювальних ліпофільних фрагментів, пептидів, які проникають в клітину, індукованої радикалами полімеризації, здатних до самозбирання наночастинок як антигенпрезентувальних платформ і наночастинок золота.

56. Імунотерапевтична композиція, яка містить першу пептидну послідовність, що містить 3-10 амінокислотних залишків із перших десяти N-кінцевих залишків SEQ ID NO:01, і другу пептидну послідовність, що містить 3-13 амінокислот із залишків 244-400 SEQ ID NO:02.

57. Імунотерапевтична композиція за п. 56, де:

(а) перша пептидна послідовність містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з

DAEFRHDSGY (SEQ ID NO:03),

DAEFRHDSG (SEQ ID NO:04),

DAEFRHDS (SEQ ID NO:05),

DAEFRHD (SEQ ID NO:06),

DAEFRH (SEQ ID NO:07),

DAEFR (SEQ ID NO:08),

DAEF (SEQ ID NO:09),

DAE (SEQ ID NO:10),

AEFRHDSGY (SEQ ID NO:11),

AEFRHDSG (SEQ ID NO:12),

AEFRHDS (SEQ ID NO:13),

AEFRHD (SEQ ID NO:14),
AEFRH (SEQ ID NO:15),
AEFR (SEQ ID NO:16),
AEF (SEQ ID NO:17),
EFRHDSGY (SEQ ID NO:18),
EFRHDSG (SEQ ID NO:19),
EFRHDS (SEQ ID NO:20),
EFRHD (SEQ ID NO:21),
EFRH (SEQ ID NO:22),
EFR (SEQ ID NO:23),
FRHDSGY (SEQ ID NO:24),
FRHDSG (SEQ ID NO:25),
FRHDS (SEQ ID NO:26),
FRHD (SEQ ID NO:27),
FRH (SEQ ID NO:28),
RHDSGY (SEQ ID NO:29),
RHDSG (SEQ ID NO:30),
RHDS (SEQ ID NO:31),
RHD (SEQ ID NO:32),
HDSGY (SEQ ID NO:33),
HDSG (SEQ ID NO:34),
HDS (SEQ ID NO:35),
DSGY (SEQ ID NO:36),
DSG (SEQ ID NO:37) і
SGY (SEQ ID NO:38); і

(b) друга пептидна послідовність містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з

QIVYKPV (SEQ ID NO:39),
QIVYKP (SEQ ID NO:40),
QIVYKSV (SEQ ID NO:41),
QIVYKS (SEQ ID NO:83),
EIVYKSP (SEQ ID NO:43),
EIVYKS (SEQ ID NO:84),
EIVYKPV (SEQ ID NO:44),
EIVYKP (SEQ ID NO:85),
IVYKSPV (SEQ ID NO:45),
IVYK (SEQ ID NO:46),
CNIKHVPG (SEQ ID NO:86),
CNIKHVP (SEQ ID NO:47),
NIKHVP (SEQ ID NO:48),
HVPGGG (SEQ ID NO:49),
HVPGG (SEQ ID NO:50),
HKPGGG (SEQ ID NO:51),
HKPGG (SEQ ID NO:52),
KHVPGGG (SEQ ID NO:53),
KHVPGG (SEQ ID NO:54),
HQPGGG (SEQ ID NO:55),
HQPGG (SEQ ID NO:56),
VSKIGST (SEQ ID NO:801),
SKIGSTEN (SEQ ID NO:817),
TENLKHQP (SEQ ID NO:695),
ENLKHQPG (SEQ ID NO:689),
SKIGSTDNIKH (SEQ ID NO:985),
SKIGSKDNIKH (SEQ ID NO:986),
SKIGSLDNIKH (SEQ ID NO:988) і
SEQ ID NO:146-996,

де кожна з першої пептидної послідовності і другої пептидної послідовності може необов'язково містити С-кінцевий цистеїн.

58. Імунотерапевтична композиція за будь-яким із пп. 56-57, де щонайменше один з першого пептиду і другого пептиду додатково містить лінкер до носія або на С-кінцевій ділянці поліпептиду, або на N-кінцевій ділянці поліпептиду.

59. Імунотерапевтична композиція за п. 58, де лінкер містить амінокислотну послідовність, вибрану з

групи, яка складається з GG, GGG, AA, AAA, KK, KKK, SS, SSS, GAGA (SEQ ID NO:80), AGAG (SEQ ID NO:81) і KGKG (SEQ ID NO:82).

60. Імунотерапевтична композиція за п. 59, де лінкер до носія може необов'язково містити С-кінцевий цистеїн (C).

61. Імунотерапевтична композиція за будь-яким із пп. 59-60, де носій містить сироваткові альбуміни, молекули імуноглобуліну, тиреоглобулін, овальбумін, правцевий анатоксин (ПТ), дифтерійний анатоксин (ДТ), генетично модифікований перехресно реагуючий матеріал (CRM) дифтерійного токсину, CRM197, білковий комплекс зовнішньої мембрани менінгокока (ОМРС) і білок D H. influenzae (HiD), rEPA (екзотоксин A із *Pseudomonas aeruginosa*), KLH (гемоціанін лімфи равлика) і флагелін.

62. Імунотерапевтична композиція за п. 61, де носій являє собою CRM197.

63. Імунотерапевтична композиція за п. 61, де носій являє собою дифтерійний анатоксин.

64. Імунотерапевтична композиція за будь-яким із пп. 56-63, яка додатково містить щонайменше один фармацевтично прийнятний розріджувач.

65. Імунотерапевтична композиція за будь-яким із пп. 56-64, яка додатково містить мультиантигенпрезентувальну систему (МАР).

66. Імунотерапевтична композиція за п. 65, де МАР містить один або декілька із дендритного каркасу на основі Lys, хелперних Т-клітинних епітопів, імуностимулювальних ліпофільних фрагментів, пептидів, які проникають в клітину, індукованої радикалами полімеризації, здатних до самозбирання наночастинок як антигенпрезентувальних платформ і наночастинок золота.

67. Фармацевтична композиція, яка містить імуно-терапевтичну композицію за будь-яким із пп. 56-66 і щонайменше один ад'ювант.

68. Фармацевтична композиція за п. 67, де ад'ювант вибирають з групи, яка складається з гідроксиду алюмінію, фосфату алюмінію, сульфату алюмінію, 3-О-деацильованого монофосфорилліпиду А (MPL), QS-21, TQL1055, QS-18, QS-17, QS-7, повного ад'юванта Фрейнда (CFA), неповного ад'юванта Фрейнда (IFA), емульсій масло-у-воді (наприклад, сквалєну або арахісової олії), CpG, поліглутамінової кислоти, полілізину, AddaVax™, MF59® і їхніх комбінацій.

69. Фармацевтична композиція за п. 68, де ад'ювант являє собою QS-21 або TQL1055.

70. Фармацевтична композиція за п. 68, де ад'ювант являє собою MPL.

71. Фармацевтична композиція за п. 68, де ад'ювант являє собою комбінацію MPL і QS-21 або комбінацію MPL і TQL1055.

72. Нуклеїнова кислота, яка містить послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує поліпептид за будь-яким із пп. 1-42 імунотерапевтичної композиції за пп. 56-60.

73. Імунотерапевтична композиція на основі нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеїнову кислоту за п. 72 і щонайменше один ад'ювант.

74. Спосіб лікування або здійснення профілактики хвороби Альцгеймера у суб'єкта, який включає введення суб'єкту імунотерапевтичної композиції за будь-яким із пп. 43-46 і 56-66 або фармацевтичних складів за будь-яким із пп. 47-55 і 67-71.

75. Спосіб інгібування або зниження агрегації щонайменше одного з Аβ і тау у суб'єкта, який страж-

дає на або схильний до ризику розвитку хвороби Альцгеймера, що включає введення суб'єкту імунотерапевтичної композиції за будь-яким із пп. 43-46 і 56-66 або фармацевтичних складів за будь-яким із пп. 47-55 і 67-71.

76. Спосіб лікування або здійснення профілактики хвороби Альцгеймера у суб'єкта, який включає введення суб'єкту імунотерапевтичної композиції на основі нуклеїнової кислоти за п. 73.

77. Спосіб інгібування або зниження агрегації щонайменше одного з Аβ і тау у суб'єкта, який страждає на або схильний до ризику розвитку хвороби Альцгеймера, що включає введення суб'єкту імунотерапевтичної композиції на основі нуклеїнової кислоти за п. 73.

78. Спосіб за будь-яким із пп. 74-77, який додатково включає повторне введення щонайменше вдруге, щонайменше втретє, щонайменше вчетверте, щонайменше вп'яте або щонайменше вшосте.

79. Спосіб за п. 78, який додатково включає повторне введення з інтервалом від приблизно 21 до приблизно 28 днів.

80. Спосіб індукування імунної відповіді у тварини, який включає введення тварині будь-якого із поліпептидів за пп. 1-42, імунотерапевтичної композиції за пп. 43-46 і 56-66, фармацевтичних складів за пп. 47-55 і 67-71 або імунотерапевтичної композиції на основі нуклеїнової кислоти за п. 73 за схемою, ефективною для формування імунної відповіді, що включає антитіла, які специфічно зв'язуються з Аβ, тау або як з Аβ, так і з тау.

81. Спосіб за п. 80, де імунна відповідь включає антитіла, які специфічно зв'язуються з Аβ, і антитіла, які специфічно зв'язуються з тау.

82. Спосіб за будь-яким із пп. 80-81, де індукування імунної відповіді включає антитіла, які специфічно зв'язуються з N-кінцевою ділянкою Аβ і/або ділянкою зв'язування мікротрубочок тау-білка.

83. Набір для імунізації, який містить імунотерапевтичну композицію за будь-яким із пп. 43-46 і 56-66.

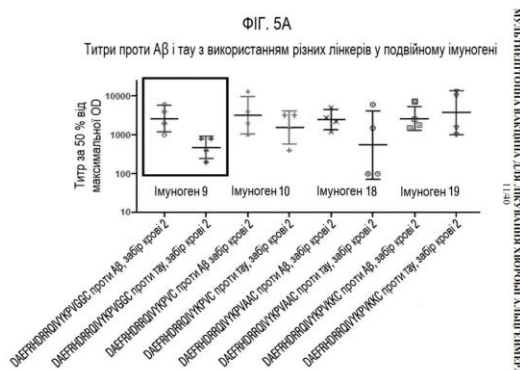
84. Набір за п. 83, який додатково містить ад'ювант.

85. Набір за п. 84, де імунотерапевтична композиція знаходиться в першому контейнері, а ад'ювант знаходиться у другому контейнері.

86. Набір, який містить імунотерапевтичну композицію на основі нуклеїнової кислоти за п. 73.

87. Набір за п. 86, який додатково містить ад'ювант.

88. Набір за п. 87, де нуклеїнова кислота знаходиться в першому контейнері, а ад'ювант знаходиться у другому контейнері.



(21) а 2023 00573
(22) 22.07.2021

(51) МПК (2023.01)
A61K 39/04 (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)
A61P 31/00
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61K 39/00

(31) 63/055,947

(32) 24.07.2020

(33) US

(31) 20196349.3

(32) 16.09.2020

(33) EP

(85) 27.03.2023

(86) PCT/US2021/042778, 22.07.2021

(71) БЬОРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ЕНІМАЛ ХЕЛС ЮЕСЕЙ ІНК. (US)

(72) Діас Едгар (US), Клайн Грег Стюарт (US), Кролл Джереми (US), Лейте Фернандо Лопес Лейвас (US), Руф Майкл Б. (US), Штайлен Майк Алан (US)

(54) КОМБІНОВАНА СВИНЯЧА ВАКЦИНА

(57) 1. Вакцина, яка включає антиген *Lawsonia intracellularis* і один або декілька антигенів принаймні ще одного патогену, вибраного з групи, до якої належать цирковірус свиней (ЦВС), *Mycoplasma hyopneumoniae* (M. hyo.) та вірус репродуктивно-респіраторного синдрому свиней (ВРСС), причому антиген *Lawsonia intracellularis* є живим *Lawsonia intracellularis*.

2. Вакцина за п. 1, яка відрізняється тим, що додатковим патогеном є ЦВС.

3. Вакцина за п. 1, яка відрізняється тим, що додатковим патогеном є M. hyo.

4. Вакцина за п. 1, яка відрізняється тим, що додатковим патогеном є ВРСС.

5. Вакцина за п. 1, яка відрізняється тим, що додатковими патогенами є ЦВС та M. hyo.

6. Вакцина за п. 1, яка відрізняється тим, що додатковими патогенами є ЦВС та ВРСС.

7. Вакцина за п. 1, яка відрізняється тим, що додатковими патогенами є ВРСС та M. hyo.

8. Вакцина за п. 1, яка відрізняється тим, що додатковими патогенами є ЦВС, M. hyo та ВРСС.

9. Вакцина за будь-яким із пунктів 1, 2, 5, 6 і 8, яка відрізняється тим, що антиген ЦВС є рекомбінантним поліпептидом.

10. Вакцина за п. 9, яка відрізняється тим, що рекомбінантний поліпептид експресується геном ВР3 ЦВС.

11. Вакцина за п. 10, яка відрізняється тим, що ген ВР3 ЦВС є геном ВР3 ЦВС2.

12. Вакцина за будь-яким із пунктів з 9 по 11, яка відрізняється тим, що антиген експресується у клітинах бакіловірусу.

13. Вакцина за будь-яким із пунктів 1, 2, 5 і 6, яка відрізняється тим, що антиген ЦВС є антигеном, включеним до Ingelvac CircoFLEX®.

14. Вакцина за будь-яким із пунктів 1, 2, 5, 6 та 8-13, яка відрізняється тим, що вакцина має дозу антигену ЦВС від приблизно 2 мкг до приблизно 400 мкг або дозу білка ВР32 ЦВС2 від приблизно 2 мкг до приблизно 400 мкг.

15. Вакцина за будь-яким із пунктів 1, 3, 5 і 7, яка **відрізняється** тим, що антиген M. hyo. є супернатантом та/або бактерином.

16. Вакцина за будь-яким із пунктів 1, 3, 5, 7 і 15, яка **відрізняється** тим, що антиген M. hyo. є антигеном, включеним до Ingelvac MycoFLEX®.

17. Вакцина за будь-яким із пунктів 1, 4, 6 і 7, яка **відрізняється** тим, що антиген BPPCC є живим вірусом BPPCC.

18. Вакцина за п. 17, яка **відрізняється** тим, що живий вірус BPPCC є модифікованим живим вірусом.

19. Вакцина за п. 17, яка **відрізняється** тим, що живий вірус BPPCC є ослабленим вірусом.

20. Вакцина за будь-яким із пунктів з 17 по 19, яка **відрізняється** тим, що вакцина включає дозу антигену BPPCC від приблизно 10^1 до приблизно 10^7 вірусних частинок на дозу або від приблизно 10^4 до приблизно 10^7 вірусних частинок на дозу.

21. Вакцина за будь-яким із пунктів 1, 4, 6, 7 та 17-20, яка **відрізняється** тим, що антиген BPPCC є ліофілізованим.

22. Вакцина за будь-яким із пунктів 1, 4, 6, 7 та 17-21, яка **відрізняється** тим, що антиген BPPCC є антигеном, включеним до МЖВ BPPCC Ingelvac®.

23. Вакцина за п. 1, яка **відрізняється** тим, що антиген ЦВС, M. hyo. і BPPCC є антигеном ЦВС, M. hyo. і BPPCC, включеним до 3FLEX®.

24. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 23, яка **відрізняється** тим, що живий *Lawsonia intracellularis* є модифікованим живим *Lawsonia intracellularis*.

25. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 23, яка **відрізняється** тим, що живий *Lawsonia intracellularis* є ослабленим *Lawsonia intracellularis*.

26. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 25, яка **відрізняється** тим, що вакцина включає дозу антигену *Lawsonia intracellularis* приблизно від 10^3 до 10^9 бактерій/кг маси тіла, оптимально - приблизно від 10^5 до 10^7 бактерій/кг маси тіла.

27. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 26, яка **відрізняється** тим, що вакцина включає дозу антигену *Lawsonia intracellularis* від приблизно 10^5 до приблизно 10^7 бактерій *Lawsonia intracellularis*.

28. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 27, яка **відрізняється** тим, що антиген *Lawsonia intracellularis* є ліофілізованим.

29. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 28, яка **відрізняється** тим, що антиген *Lawsonia intracellularis* є антигеном, включеним до Enterisol® Ileitis.

30. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 29, яка **відрізняється** тим, що вакцина також включає один або декілька ад'ювантів.

31. Вакцина за п. 30, яка **відрізняється** тим, що ад'ювант(и) включає(ють) один або декілька полімерів акрилової або метакрилової кислоти; співполімер малеїнового ангідриду та алкенільної похідної; полімер акрилової або метакрилової кислоти, який є зшитим; полімер акрилової або метакрилової кислоти, який є зшитим з поліалкеніловим ефіром цукру або поліспирту; карбомер; акриловий полімер, зшитий з поліоксисполукою, яка має принаймні 3 і не більше 8 гідроксильних груп з атомами водню принаймні трьох гідроксилів, необов'язково заміненіх ненасиченими аліфатичними радикалами, що мають принаймні 2 атоми вуглецю, причому вищезазначені радикали містять від 2 до 4 атомів вуглецю, такі як вініли, аліли та інші етиленненасичені групи, і нена-

сичені радикали самі можуть містити інші замісники, такі як метил; Carbopol®; Carbopol® 974P; Carbopol® 934P; Carbopol® 971P; Carbopol® 980; Carbopol® 941P; ImpranFLEX®; гідроксид алюмінію; фосфат алюмінію; сапонін; Quil A; QS-21; GPI-0100; емульсію типу "вода в олії"; емульсію типу "олія у воді"; емульсію типу "вода в олії у воді"; емульсію на основі легкої рідкої парафінової олії або ад'юванту, що відповідає вимогам Європейської фармакопеї; ізопреноїдна олія; сквалан; скваленова олія, одержана в результаті олігомеризації алкенів або ізобутену чи децену; естер(и) кислоти (кислот) або спирту(ів), які містять лінійну алкільну групу; рослинна(-і) олія(-ї); етилолеат; пропіленглікольди-(каприлат/капрат); гліцерилтри-(каприлат/капрат); пропіленглікольдіолеат; естер(и) розгалуженої(их) жирної(их) кислоти (кислот) або спирту(ів); естер(и) ізостеаринової кислоти; неїонна(і) поверхнево-активна(і) речовина(и); естер(и) сорбіту чи маніту, або гліколю чи полігліцерину, або пропіленгліколю, або олеїнової чи ізостеаринової кислоти, або рициноленої кислоти чи гідроксистеаринової кислоти, необов'язково етоксильованої, ангідроманітолеату; блокспівполімери поліоксипропілену-поліоксietилу, продукт Pluronic, ад'ювантна система RIBI; блокспівполімер; SAF-M; монофосфорил-ліпід А; ад'ювант авридин ліпід-амін; термолабільний ентеротоксин з *E. coli* (рекомбінантний або інший); холерний токсин; IMS 1314, або мурамілдипептид.

32. Вакцина за п. 30 або п. 31, яка **відрізняється** тим, що ад'ювант(и) є карбомером(ами).

33. Вакцина за будь-яким із пунктів з 30 по 32, яка **відрізняється** тим, що ад'ювантом(ами) є Carbopol® та/або ImpranFLEX®.

34. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 33, яка **відрізняється** тим, що живий *Lawsonia intracellularis* є ослабленим *Lawsonia intracellularis* та/або антиген ЦВС є рекомбінантним поліпептидом, який експресується геном BP32 ЦВС, та/або антиген M. hyo. є бактерином, та/або антиген BPPCC є ослабленим вірусом BPPCC.

35. Вакцина за будь-яким із пунктів 1 та 24-34, яка **відрізняється** тим, що антиген *Lawsonia intracellularis* ліофілізують і розчиняють у вакцині 3FLEX®.

36. Вакцина за п. 35, яка **відрізняється** тим, що антиген *Lawsonia intracellularis* є Enterisol® Ileitis.

37. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 36, яка **відрізняється** тим, що вакцина також включає фармацевтично або ветеринарно прийнятний носій.

38. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 37, яка **відрізняється** тим, що вакцина передбачена у формі для системного введення.

39. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 38, яка **відрізняється** тим, що вакцину рецептують та/або упаковують для однодозового або одноразового введення.

40. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 38, яка **відрізняється** тим, що вакцину рецептують та/або упаковують для багатодозового режиму, оптимально - дводозового режиму.

41. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 40, яка **відрізняється** тим, що вакцина передбачена як лікарська форма, причому вищезгадану лікарську форму доставляють з контейнера, що містить більшу кількість вищезгаданої вакцини, і передбачена можли-

вість доставлення лікарської форми вищезгаданої вакцини з вищезгаданого контейнера.

42. Вакцина за п. 41, яка **відрізняється** тим, що контейнер містить принаймні 10, принаймні 50, принаймні 100, принаймні 150, принаймні 200 або принаймні 250 доз вищезгаданої вакцини.

43. Вакцина за будь-яким із пунктів з 1 по 42 для застосування згідно зі способом викликання захисної імунної реакції у тварини, який включає введення вищезгаданої вакцини тварині.

44. Вакцина для застосування за п. 43, яка **відрізняється** тим, що твариною є свиня.

45. Вакцина для застосування за п. 43 або п. 44, яка **відрізняється** тим, що спосіб полягає у викликанні захисної імунної реакції у тварини проти *Lawsonia intracellularis* та/або ЦВС, та/або *M. hyo.*, та/або BPPCC.

46. Вакцина для застосування за будь-яким із пунктів з 43 по 45, яка **відрізняється** тим, що вакцину вводять системно.

47. Вакцина для застосування за будь-яким із пунктів з 43 по 46, яка **відрізняється** тим, що вакцину вводять однією дозою.

48. Вакцина для застосування за будь-яким із пунктів з 43 по 47, яка **відрізняється** тим, що тварину одночасно / паралельно лікують одним або декількома антибіотиками.

49. Вакцина для застосування за будь-яким із пунктів з 43 по 48, яка **відрізняється** тим, що спосіб полягає в імунізації тварини проти клінічного захворювання, яке викликається принаймні одним патогеном у вищезгаданій тварини, причому вищезгадана вакцина не здатна викликати клінічні ознаки інфекції, але здатна викликати імунну реакцію, яка імунізує тварину проти патогенних форм вищезгаданого принаймні одного патогену.

50. Вакцина для застосування за будь-яким із пунктів з 43 по 49, яка **відрізняється** тим, що захисна імунна реакція проти *Lawsonia intracellularis* призначена для зменшення ураження кишечника у тварини в порівнянні з твариною з неімунізованої контрольної групи того самого виду.

51. Вакцина для застосування за п. 50, яка **відрізняється** тим, що ураження кишечника є ураженнями клубової кишки.

52. Вакцина для застосування за п. 50 або п. 51, яка **відрізняється** тим, що ураження кишечника є макроскопічними uszkodженнями та/або мікроскопічними uszkodженнями.

53. Вакцина для застосування за будь-яким із пунктів з 43 по 52, яка **відрізняється** тим, що захисна імунна реакція проти *Lawsonia intracellularis* призначена для зменшення фекального виділення у тварини в порівнянні з твариною з неімунізованої контрольної групи того самого виду.

54. Вакцина для застосування за будь-яким із пунктів з 43 по 53, яка **відрізняється** тим, що захисна імунна реакція проти *Lawsonia intracellularis* призначена для збільшення середнього добового приросту ваги тварини в порівнянні з твариною з неімунізованої контрольної групи того самого виду.

55. Вакцина для застосування за будь-яким із пунктів з 43 по 54, яка **відрізняється** тим, що вакцина захищає від контрольного зараження 8×10^9 бактерії *Lawsonia*.

56. Спосіб викликання захисної імунної реакції у тварини проти *Lawsonia intracellularis* та/або ЦВС, та/або *M. hyo.*, та/або BPPCC, який включає введення тварині вакцини за будь-яким із пунктів з 1 по 42.

57. Спосіб імунізації тварини проти клінічного захворювання, яке викликається принаймні одним патогеном у вищезгаданій тварини, причому вищезгаданий спосіб включає етап введення тварині вакцини за будь-яким із пунктів з 1 по 42, причому вищезгадана вакцина не здатна викликати клінічні ознаки інфекції, але здатна викликати імунну реакцію, яка імунізує тварину проти патогенних форм вищезгаданого принаймні одного патогену.

58. Застосування вакцини за будь-яким із пунктів з 1 по 42 у приготуванні композиції для викликання захисної імунної реакції проти *Lawsonia intracellularis* та/або ЦВС, та/або *M. hyo.*, та/або BPPCC або у способі викликання захисної імунної реакції проти *Lawsonia intracellularis* та/або ЦВС, та/або *M. hyo.*, та/або BPPCC.

(21) а 2022 04202
(22) 21.04.2021

(51) МПК (2023.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00

(31) 20382320.8

(32) 21.04.2020

(33) EP

(85) 21.11.2022

(86) PCT/EP2021/060352, 21.04.2021

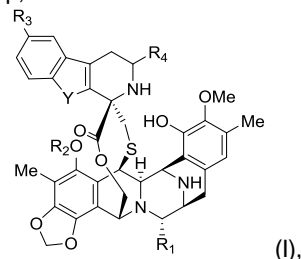
(71) ФАРМА МАР, С.А. (ES)

(72) Латорре Лосано Альфонсо (ES), Мартінес Барраса Валентин (ES), Франсеск Соллосо Андрес М. (ES), Куевас Марчанте Марія Дель Кармен (ES)

(54) КОН'ЮГАТИ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ-АНТИПІЛО

(57) 1. Кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишка кон'югату лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)]_n-Ab$, де:

D являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (I) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер,



де:

D є ковалентно приєднаним через гідрокси або аміно групу до $(X)_b$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(T)_g$, якщо є, або (L) ;

Y являє собою -NH- або -O-;

R1 являє собою -OH або -CN;

R2 являє собою -C(=O)R_a групу;

R3 являє собою водень або -OR_b групу;

R4 є вибраним з водню, -CH₂OH, -CH₂OC(=O)R_c, -CH₂NH₂, та -CH₂NHProt^{NH₂};

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу; та $Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміно;

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними; кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

L являє собою лінкерну групу;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

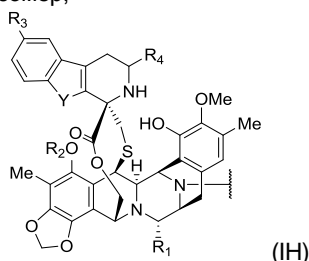
b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою ціле число 0 або 1;

Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

2. Кон'югат лікарського засобу, що містить фрагмент лікарського засобу, ковалентно приєднаний до залишка кон'югату лікарського засобу, де кон'югат лікарського засобу має формулу $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]_n-Ab$, де:

D являє собою фрагмент лікарського засобу, який має наступну формулу (IH) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер,



де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(X)_b$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(T)_g$, якщо є, або до (L) ;

Y являє собою $-NH-$ або $-O-$;

R_1 являє собою $-OH$ або $-CN$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу;

R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$, $-CH_2NH_2$, та $-CH_2NHProt^{NH}$;

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1 - C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2 - C_{12} алкінілу; та $Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміно;

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними; кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

L являє собою лінкерну групу;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою ціле число 0 або 1;

Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт; та

n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20.

3. Кон'югат лікарського засобу за п. 1 або 2, де R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2O(C=O)R_c$, та $-CH_2NH_2$ де R_c is заміщеного або незаміщеного C_1 - C_6 алкілу.

4. Кон'югат лікарського засобу за п. 3, де R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного n -пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного n -бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу, та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу; переважно де R_c являє собою метил.

5. Кон'югат лікарського засобу за п. 3 де R_4 являє собою водень, $-CH_2OH$ або $-CH_2NH_2$.

6. Кон'югат лікарського засобу за п. 5, де R_4 являє собою водень або $-CH_2OH$.

7. Кон'югат лікарського засобу за п. 6, де R_4 являє собою водень.

8. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де Y являє собою $-NH-$.

9. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-7, де Y являє собою $-O-$.

10. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де R_1 являє собою $-OH$.

11. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-9, де R_1 являє собою $-CN$.

12. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл; переважно при цьому R_a є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного n -пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного n -бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу.

13. Кон'югат лікарського засобу за п. 12 де R_2 являє собою ацетил.

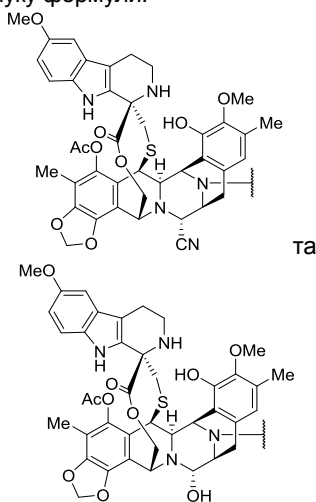
14. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де R_3 являє собою водень або $-OR_b$, де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл; переважно при цьому R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного n -пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного n -бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу.

15. Кон'югат лікарського засобу за п. 14, де R_3 являє собою водень.

16. Кон'югат лікарського засобу за п. 14, де R_3 являє собою $-OR_b$, де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл; переважно при цьому R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного метилу, заміщеного або незаміщеного етилу, заміщеного або незаміщеного н-пропілу, заміщеного або незаміщеного ізопропілу, заміщеного або незаміщеного н-бутилу, заміщеного або незаміщеного ізобутилу, заміщеного або незаміщеного втор-бутилу та заміщеного або незаміщеного трет-бутилу.

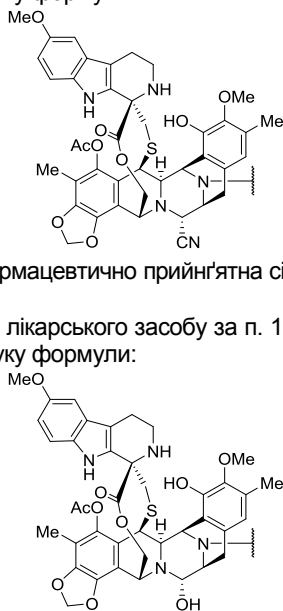
17. Кон'югат лікарського засобу за п. 16, де R_3 являє собою метокси.

18. Кон'югат лікарського засобу за п. 1, де D являє собою сполуку формули:



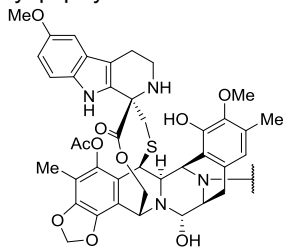
або його фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір;

19. Кон'югат лікарського засобу за п. 18, де D являє собою сполуку формули:



або його фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

20. Кон'югат лікарського засобу за п. 18, де D являє собою сполуку формули:

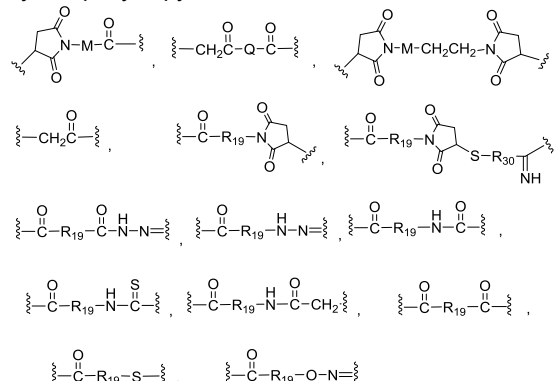


або його фармацевтично прийнятна сіль або складний ефір.

21. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-20, де сіль є вибраною з гідрохлориду, гідроброміду, гідройодиду, сульфату, нітрату, фосфату, ацетату, трифторацетату, малеату, фумарату, цитрату, оксалату, сукцинату, тартрату, малату,

мигдалату, метансульфонату, п-толуолсульфонату, натрію, калію, кальцію, амонію, етилендіаміну, етаноламіну, N,N-діалкіленетаноламіну, триетаноламіну та основних амінокислот.

22. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з попередніх пунктів, де L являє собою лінкерну групу, вибрану з групи, яка складається з:



де

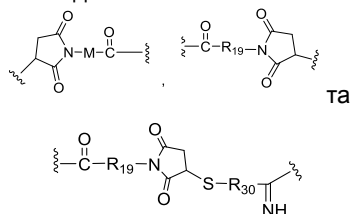
хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до Ab (хвиляста лінія праворуч) та до (T)_g, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або (X)_b, якщо є, або D (хвиляста лінія ліворуч);

R_{19} є вибраним з $-C_1-C_{12}$ алкілену-, $-C_3-C_8$ карбоцикло-, $-O-(C_1-C_{12}$ алкілену)-, $-C_6-C_{18}$ арилену в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен- C_6-C_{18} арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_6-C_{18}$ арилен- C_1-C_{12} алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен-(C_3-C_8 карбоцикло)-, $-(C_3-C_8$ карбоцикло)- C_1-C_{12} алкілену-, $-C_5-C_{14}$ гетероцикло-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен-(C_5-C_{14} гетероцикло)-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(C_5-C_{14}$ гетероцикло)- C_1-C_{12} алкілену-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(OCH_2CH_2)_r$ - та $-CH_2-(OCH_2CH_2)_r$ -, де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ; R_{30} являє собою $-C_1-C_6$ алкіленову групу; M є вибраним з групи, яка складається з $-C_1-C_6$ алкілену-, $-C_1-C_6$ алкілену-(C_3-C_8 карбоцикло)-, $-(CH_2CH_2O)_s$ -,

-C₁-C₆ алкілену-(C₃-C₈ карбоцикло)-CON(H або C₁-C₆ алкілу)-C₁-C₆ алкілену-, фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x, фенілен-C₁-C₆ алкілену-, де феніленовий фрагмент може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x та -C₁-C₆ алкілену-CON(H або C₁-C₆ алкілу)-C₁-C₆ алкілену-; Q є вибраним з групи, яка складається з -N(H або C₁-C₆ алкілу)фенілен- та -N(H або C₁-C₆ алкілу)-(CH₂)_s;

г являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 10; та s являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 10.

23. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким одним з пп. 1-22, де L являє собою лінкерну групу, вибрану з групи, яка складається з:



де:

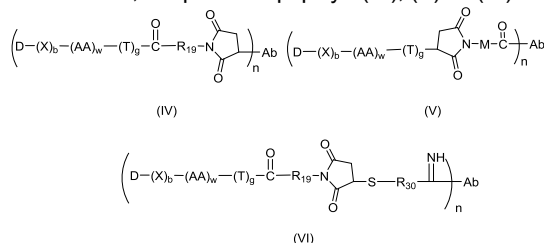
хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до Ab (хвиляста лінія праворуч) та до (T)_g якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (X)_b (хвиляста лінія ліворуч);

R₁₉ є вибраним з -C₁-C₁₂ алкілену-, -O-(C₁-C₁₂ алкілену)-, -C₆-C₁₂ арилену в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, -C₁-C₁₂ алкілен-C₆-C₁₂ арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, -C₆-C₁₂ арилен-C₁-C₁₂ алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, -C₅-C₁₂ гетероцикло-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x, -C₁-C₁₂ алкілен-(C₅-C₁₂ гетероцикло)-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x, -(C₅-C₁₂ гетероцикло)-C₁-C₁₂ алкілену-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x, -(OCH₂CH₂)_t- та -CH₂-(OCH₂CH₂)_t-, де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x;

R₃₀ являє собою -C₁-C₆ алкіленову групу;

M є вибраним з групи, яка складається з -C₁-C₆ алкілену-, -C₁-C₆ алкілен-(C₃-C₈ карбоцикло)- та фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x; та г являє собою ціле число в діапазоні від 1-6.

24. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одних пп. 1-23, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



де:

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;

кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою ціле число 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу;

Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт;

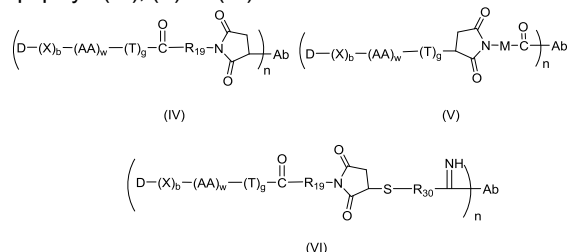
n являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-], де L є таким, як визначається в формулі (IV), (V) або (VI), до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20;

R₁₉ є вибраним з -C₁-C₈ алкілену-, -O-(C₁-C₈ алкілену)-, -C₁-C₈ алкілен-C₆-C₁₂ арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, та -C₆-C₁₂ арилен-C₁-C₈ алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x;

R₃₀ являє собою -C₂-C₄ алкіленову групу; та

M є вибраним з групи, яка складається з -C₁-C₃ алкілену- та -C₁-C₃ алкілен-(C₅-C₇ карбоцикло)-.

25. Кон'югат лікарського засобу за п. 24, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



де:

X та T являють собою подовжувальні групи, які можуть бути однаковими або різними;

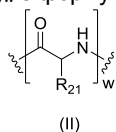
кожен AA незалежно являє собою амінокислотну одиницю;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

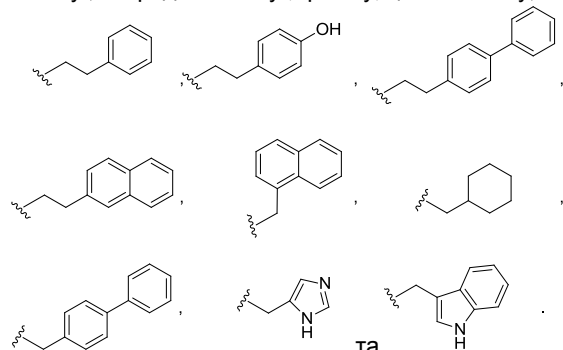
b являє собою ціле число 0 або 1;
g являє собою ціле число 0 або 1;
D являє собою фрагмент лікарського засобу;
Ab являє собою фрагмент, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт;
n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, де L є таким, як визначається в (IV), (V) або (VI), до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 20;

R₁₉ є вибраним з -C₁-C₆ алкілену-, фенілен-C₁-C₆ алкілену-, де феніленова група може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, де кожен із зазначених вище замісників чи самостійно чи приєднаних до іншого фрагменту у вуглецевому ланцюзі може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, арильних груп, які мають від 6 до 12 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, та переважно R₁₉ являє собою -C₁-C₆ алкіленову групу;

R₃₀ являє собою -C₂-C₄ алкіленову групу; та
M являє собою -C₁-C₃ алкілену-(C₅-C₇ карбоцикло)-.
26. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-25, де (AA)_w є формули (II):



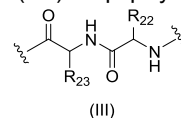
де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч); та
R₂₁ в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, втор-бутилу, бензилу, п-гідроксibenзилу, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂COOH, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCHO, -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₄NHCOCH₃, -(CH₂)₄NHCHO, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NHCONH₂, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂, 2-піридилметилу-, 3-піридилметилу-, 4-піридилметилу-, фенілу, циклогексилу,



та w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12.
27. Кон'югат лікарського засобу за п. 26, де (AA)_w є формули (II), де:

R₂₁ в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, втор-бутилу, бензилу, індопілметилу, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ та -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂; та
w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 6.

28. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-26, де w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):



де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

R₂₂ є вибраним з метилу, бензилу, ізопропілу, втор-бутилу та індопілметилу; та

R₂₃ є вибраним з метилу, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ та -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂.

29. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-28, де X є подовжувальною групою, вибраною з:

де D є ковалентно приєднаним через аміно групу:

-COO-(C₁-C₆ алкілен)NH-;
-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками Rx)-NH-;
-COO-(C₁-C₆ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками Rx)-NH-;
-COCH₂NH-COCH₂NH-;
-COCH₂NH-;
-COO-(C₁-C₆ алкілен)S-;
-COO-(C₁-C₆ алкілен)NHCO(C₁-C₆ алкілен)S-; та
де D є ковалентно приєднаним через гідрокси групу:
-CONH-(C₁-C₆ алкілен)NH-;
-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками Rx)-NH-;
-CONH-(C₁-C₆ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками Rx)-NH-;
-COCH₂NH-COCH₂NH-;
-COCH₂NH-;
-CONH-(C₁-C₆ алкілен)S-;
-CONH-(C₁-C₆ алкілен)NHCO(C₁-C₆ алкілен)S-; та
b являє собою 0 або 1, переважно 1.

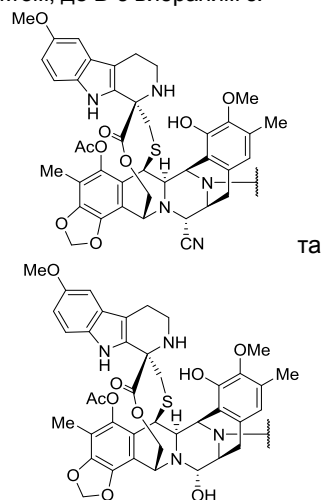
30. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-29, де X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:

де D є ковалентно приєднаним через аміно групу:

-COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-;
-COO-CH₂-фенілен-NH-, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп;
-COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂NH-;
 -COO-(C₂-C₄ алкілен)S-;
 -COO-(C₂-C₄ алкілен)NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-; або де D є ковалентно приєднаним через гідрокси групу:
 -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NH-;
 -COO-CH₂-фенілен-NH-, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп;
 -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-;
 -COCH₂NH-COCH₂NH-;
 -CONH-(C₂-C₄ алкілен)S-;
 -CONH-(C₂-C₄ алкілен)NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-; та b являє собою 0 або 1, переважно 1.
 31. Кон'югат лікарського засобу за п. 30, де X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з:
 де D є ковалентно приєднаним через аміно групу:
 -COO-CH₂-фенілен-NH-
 -COO(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенілен-NH-;
 -COO(CH₂)₃NH-;
 -COO(CH₂)₃S-;
 -COO(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; або де D є ковалентно приєднаним через гідрокси групу:
 -COO-CH₂-фенілен-NH-
 -CONH(CH₂)₃NHCOOCH₂-фенілен-NH-;
 -CONH(CH₂)₃NH-;
 -CONH(CH₂)₃S-;
 -CONH(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; та b являє собою 0 або 1, переважно 1.
 32. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-31, де T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -CO-(C₁-C₆ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₆ алкілен)-[O-(C₂-C₆ алкілен)]-NH-, -COO-(C₁-C₆ алкілен)-[O-(C₂-C₆ алкілен)]-NH-; де j являє собою ціле число від 1 до 25, та g являє собою 0 або 1.
 33. Кон'югат лікарського засобу за п. 32, де T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -CO-(C₁-C₄ алкілен)NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-; де j являє собою ціле число від 1 до 10; та g являє собою 0 або 1.
 34. Кон'югат лікарського засобу за п. 33, де T є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -CO-(C₁-C₄ алкілен)NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-; де j являє собою ціле число від 1 до 5; та g являє собою 0 або 1.
 35. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:
 R₁ являє собою CN або OH;
 R₂ являє собою C(=O)R_a, де R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу, при

цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;
 R₃ являє собою водень або -OR_b групу, де R_b являє собою заміщену або незаміщену C₁-C₆ алкілну групу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x;
 R₄ є вибраним з водню, -CH₂OH, та -CH₂NH₂; та Y являє собою -NH- або -O-.
 36. Кон'югат лікарського засобу за п. 35, де D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH) або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:
 R₁ являє собою CN або OH;
 R₂ являє собою ацетил;
 R₃ являє собою водень або метокси, більш переважно метокси;
 R₄ являє собою водень або -CH₂OH; та Y являє собою -NH- або -O-.
 37. Кон'югат лікарського засобу за п. 35 або 36 де D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:
 R₁ являє собою CN;
 R₂ являє собою ацетил;
 R₃ являє собою метокси;
 R₄ являє собою водень; та Y являє собою -NH- або -O-, переважно -NH-.
 38. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де D є вибраним з:



або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до (L).
 39. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-38, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є антигензв'язуючим пептидом.
 40. Кон'югат лікарського засобу за п. 39, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є антитілом, однодоменим антитілом або його антигензв'язуючим фрагментом.
 41. Кон'югат лікарського засобу за п. 39 або 40, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою моноклональне антитіло, поліклональне антитіло або біспецифічне антитіло, та де антитіло або його антигензв'язуючий

фрагмент походять з будь-якого виду, переважно людини, миші або кролика.

42. Кон'югат лікарського засобу за п. 40 або 41, де антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент є вибраним з групи, яка складається з антитіла людини, антигензв'язуючого фрагмента антитіла людини, гуманізованого антитіла, антигензв'язуючого фрагмента гуманізованого антитіла, химерного антитіла, антигензв'язуючого фрагмента химерного антитіла, глікозилизованого антитіла та глікозилизованого антигензв'язуючого фрагмента.

43. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 40-42, де антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент є антигензв'язуючим фрагментом, вибраним з групи, яка складається з Fab-фрагмента, Fab'-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента та Fv-фрагмента.

44. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 40-43, де антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент являє собою моноклональне антитіло, яке імуноспецифічно зв'язується з антигенами ракових клітин, вірусними антигенами, антигенами клітин, які продукують аутоімунні антитіла, асоційовані з аутоімунним захворюванням, мікробними антигенами, та переважно моноклональне антитіло, яке імуноспецифічно зв'язується з антигенами ракової клітини.

45. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-44, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло, вибране з групи, яка складається з Алемтузумабу, Анетумабу, Атезоліумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксумабу, Цетуксимабу, Колтуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумумабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Ліфастузумабу, Лорвотузумабу, Мілатузумабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Пінатузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитузумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Софітузумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

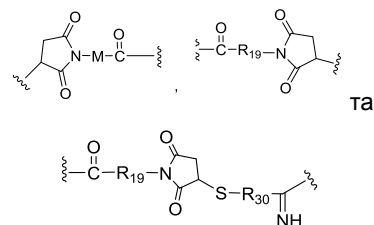
46. Кон'югат лікарського засобу за п. 45, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло, вибране з групи, яка складається з Алемтузумабу, Анетумабу, Атезоліумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксумабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумумабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитузумабу, Сил-

туксимабу, Сиртратаумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

47. Кон'югат лікарського засобу за п. 45, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло, вибране з групи, яка складається з Алемтузумабу, Атезоліумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомумабу, Брентуксимабу, Катумаксумабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Деносумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Гемтузумабу, Ібритумумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Силтуксимабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, переважно анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно Трастузумаб або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

48. Кон'югат лікарського засобу за п. 2, де:

L являє собою лінкерну групу вибраний з групи, яка складається з:



де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до Ab (хвиляста лінія праворуч) та до (T)_g якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (X)_b якщо є, або до D (хвиляста лінія ліворуч);

R₁₉ є вибраним з -C₁-C₁₂ алкілену-, -O-(C₁-C₁₂ алкілену)-, -C₆-C₁₂ арилену в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, -C₁-C₁₂ алкілен-C₆-C₁₂ арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, -C₆-C₁₂ арилен-C₁-C₁₂ алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x, -C₅-C₁₂ гетероцикло-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група не-

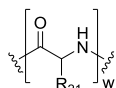
обов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілену- $(C_5-C_{12}$ гетероцикло)-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(C_5-C_{12}$ гетероцикло)- C_1-C_{12} алкілену-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(OCH_2CH_2)-$ та $-CH_2-(OCH_2CH_2)-$, де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

R_{30} являє собою $-C_1-C_6$ алкіленову групу;

M є вибраним з групи, яка складається з $-C_1-C_6$ алкілену-, $-C_1-C_6$ алкілен- $(C_3-C_8$ карбоцикло)- та фенілену, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

g являє собою ціле число в діапазоні від 1-6;

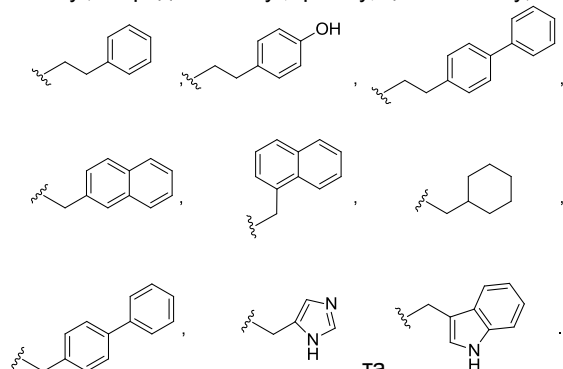
$(AA)_w$ є формули (II):



(II)

де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$, якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$, якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

R_{21} в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, ізобутилу, втор-бутилу, бензилу, п-гідроксибензилу, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-піридилметилу-, 3-піридилметилу-, 4-піридилметилу-, фенілу, циклогексилу,



та

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

де X є подовжувальною групою, вибраною з $-COO-(C_1-C_6$ алкілен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x)- $NH-$, $-COO-(C_1-C_6$ алкілен) $NH-$, $-COO-CH_2$ -(фенілен, який може бути необов'язково

заміщеним одним або декількома замісниками R_x)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2NH-$, $-COCH_2NH-$, $-COO-(C_1-C_6$ алкілен) $S-$, $-COO-(C_1-C_6$ алкілен) $NHCO(C_1-C_6$ алкілен) $S-$;

b являє собою 0 або 1, переважно 1;

де T є подовжувальною групою, вибраною з $-CO-(C_1-C_6$ алкілен)- $NH-$, $-CO-(C_1-C_6$ алкілен)- $[O-(C_2-C_6$ алкілен)]- $NH-$, та $-COO-(C_1-C_6$ алкілен)- $[O-(C_2-C_6$ алкілен)]- $NH-$, де j являє собою ціле число від 1 до 25;

g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де: R_1 CN або OH;

R_2 являє собою $C(=O)R_a$, де R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C_1-C_6 алкілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x ;

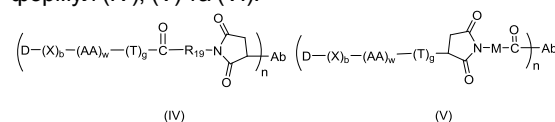
R_3 являє собою водень або $-OR_b$ групу, де R_b являє собою заміщену або незаміщену C_1-C_6 алкілну групу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників R_x ;

R_4 являє собою водень, $-CH_2OH$ або $-CH_2NH_2$;

Y являє собою $-NH-$ або $-O-$;

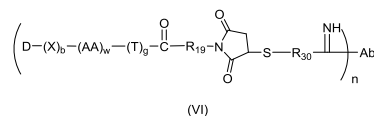
фрагмент Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло або антигензв'язуючий фрагмент та є вибраним з групи, яка складається з антитіла людини, антигензв'язуючого фрагмента антитіла людини, гуманізованого антитіла, антигензв'язуючого фрагмента гуманізованого антитіла, химерного антитіла, антигензв'язуючого фрагмента химерного антитіла, глікозилизованого антитіла та глікозилизованого антигензв'язуючого фрагмента; та n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$ до фрагмента Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 1 до 12.

49. Кон'югат лікарського засобу за п. 2, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



(IV)

(V)



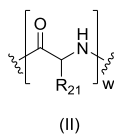
(VI)

де:

R_{19} є вибраним з $-C_1-C_8$ алкілену-, $-O-(C_1-C_8$ алкілену)-, $-C_1-C_8$ алкілену- C_6-C_{12} арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , та $-C_6-C_{12}$ арилен- C_1-C_8 алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

R_{30} являє собою $-C_2-C_4$ алкіленову групу;

M є вибраним з групи, яка складається з $-C_1-C_3$ алкілену- та $-C_1-C_3$ алкілен- $(C_5-C_7$ карбоцикло)-;

(AA)_w є формули (II)

де:

хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

R₂₁ в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, втор-бутилу, бензилу, індолілметилу, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ та -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂;

w являє собою ціле число від 0 до 6;

X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з

-COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-, -COO-CH₂-фенілен-NH-, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, -COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂NH-, -COO-(C₂-C₄ алкілен)S-, та -COO-(C₂-C₄ алкілен)NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-;

b являє собою 0 або 1, переважно 1;

де T є подовжувальною групою, вибраною з -CO-(C₁-C₄ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, та -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 10;

g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:

R₁ являє собою CN або OH;

R₂ являє собою ацетил;

R₃ являє собою водень або метокси, більш переважно метокси;

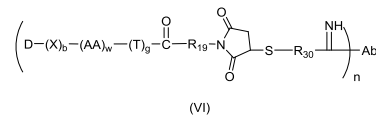
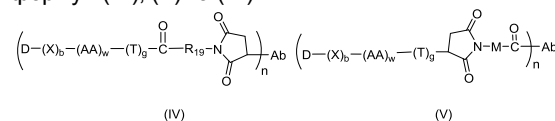
R₄ являє собою водень або -CH₂OH;

Y являє собою -NH- або -O-;

фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло або антигензв'язуючий фрагмент, де антитіло або антигензв'язуючий фрагмент являє собою моноклональне антитіло, яке імуноспецифічно зв'язується з антигенами ракових клітин, вірусними антигенами, антигенами клітин, які продукують аутоімунні антитіла, асоційовані з аутоімунним захворюванням, мікробними антигенами, та переважно моноклональне антитіло, яке імуноспецифічно зв'язується з антигенами ракової клітини; та

n являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-], де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), до фрагмента Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 8.

50. Кон'югат лікарського засобу за п. 2, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):

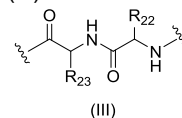


де:

R₁₉ є вибраним з -C₁-C₆ алкілену-, -фенілен-C₁-C₆ алкілену-, де феніленова група може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, де кожен із зазначених вище замісників чи самостійно чи приєднаних до іншого фрагменту у вуглецевому ланцюзі може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, арилних груп, які мають від 6 до 12 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, та переважно R₁₉ являє собою C₁-C₆ алкіленову групу;

R₃₀ являє собою -C₂-C₄ алкіленову групу;

M являє собою -C₁-C₃ алкілену-(C₅-C₇ карбоцикло)-; w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):



де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

R₂₂ є вибраним з метилу, бензилу, ізопропілу, втор-бутилу та індолілметилу;

R₂₃ є вибраним з метилу, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ та -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂;

X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з -COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-, -COO-CH₂-фенілен-NH-, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, -COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂NH-, -COO-(C₂-C₄ алкілен)S-, та -COO-(C₂-C₄ алкілен)NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-;

b являє собою 0 або 1, переважно 1;

де T є подовжувальною групою, вибраною з -CO-(C₁-C₄ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, та -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 10;

кілен)]-NH-, та -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 5; g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер, де:

R₁ являє собою CN;

R₂ являє собою ацетил;

R₃ являє собою метокси;

R₄ являє собою водень;

Y являє собою -NH- або -O-;

фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою моноклональне антитіло, вибране з групи, яка складається з Алемтузумабу, Анетумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомуумабу, Брентуксимабу, Катумаксоумабу, Цетуксимабу, Колтуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Ліфастузумабу, Лорвотузумабу, Мілатузумабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Пінатузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Софітузумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; переважно Алемтузумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомуумабу, Брентуксимабу, Катумаксоумабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Деносумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Силтуксимабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно Трастузумаб або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; та

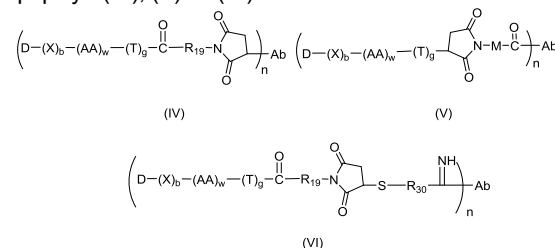
n являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-], де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), де фрагмента Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 5.

51. Кон'югат лікарського засобу за п. 50, фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою моноклональне антитіло, вибране з групи, яка складається з Алемтузумабу, Анетумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомуумабу, Брентуксимабу, Катумаксоумабу, Цетуксимабу, Колтуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Ліфастузумабу, Лорвотузумабу, Мілатузумабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Пінатузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Софітузумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно Трастузумаб або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

чий сайт, являє собою антитіло, вибране з групи, яка складається з Алемтузумабу, Анетумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомуумабу, Брентуксимабу, Катумаксоумабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Денінтузумабу, Деносумабу, Депатуксизумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Енфортумабу, Глембатумумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Індатуксимабу, Індусатумабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Ладіратузумабу, Лапритуксимабу, Мірветуксимабу, Наратуксимабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Пінатузумабу, Полатузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Сацитумабу, Силтуксимабу, Сиртратаумабу, Вадастуксимабу, Ворсетузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

52. Кон'югат лікарського засобу за п. 50, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою антитіло, вибране з групи, яка складається з Алемтузумабу, Атезолізумабу, Авелумабу, Бевацизумабу, Блінатомуумабу, Брентуксимабу, Катумаксоумабу, Цетуксимабу, Даратумумабу, Деносумабу, Динутуксимабу, Дурвалумабу, Елотузумабу, Гемтузумабу, Ібритумомабу, Інотузумабу, Іпілімумабу, Лабетузумабу, Нецитумумабу, Німотузумабу, Ніволумабу, Обінутузумабу, Офатумумабу, Оларатумабу, Панітумумабу, Пембролізумабу, Пертузумабу, Рамуцирумабу, Ровальпітузумабу, Силтуксимабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, більш переважно Трастузумаб або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

53. Кон'югат лікарського засобу за п. 2, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



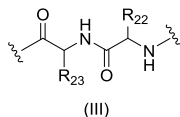
де:

R₁₉ являє собою -C₂-C₆ алкілену-;

R₃₀ являє собою -C₂-C₄ алкілену-;

M являє собою -C₁-C₃ алкілен-(C₅-C₇ карбоцикло)-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):

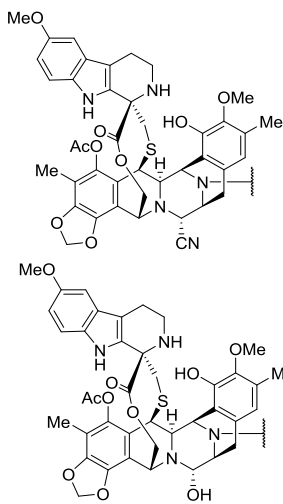


де R_{22} являє собою ізопропіл, R_{23} є вибраним з метилу та $-(CH_2)_3NHCONH_2$, де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$, якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$, якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з $-COO-(C_2-C_4 \text{ алкілен})NH-$, $-COO-CH_2-$ фенілен- $NH-$, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, $-COO-(C_2-C_4 \text{ алкілен})NH-COO-CH_2-$ (фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2NH-$, $-COO-(C_2-C_4 \text{ алкілен})S-$, та $-COO-(C_2-C_4 \text{ алкілен})NHCO(C_1-C_3 \text{ алкілен})S-$; b являє собою 0 або 1, переважно 1;

де T є подовжувальною групою, вибраною з $-CO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})NH-$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})[O-(C_2-C_4 \text{ алкілен})]NH-$, та $-COO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})[O-(C_2-C_4 \text{ алкілен})]NH-$, де j являє собою ціле число від 1 до 5; g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:



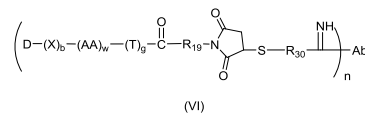
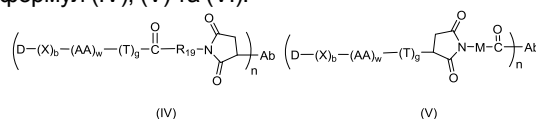
або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвилясті лінії означають точку ковалентного приєднання до $(X)_b$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(T)_g$, якщо є, або до лінкера; фрагмент Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; та

n являє собою співвідношення групи $[D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-]$, де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), до фрагмента Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 5.

54. Кон'югат лікарського засобу за п. 53, де фрагмент Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

55. Кон'югат лікарського засобу за п. 53, де фрагмент Ab , що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

56. Кон'югат лікарського засобу за п. 2, вибраний з формул (IV), (V) та (VI):



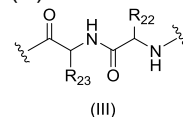
де:

R_{19} являє собою $-C_2-C_6$ алкілену-;

R_{30} являє собою $-C_2-C_4$ алкілену-;

M являє собою $-C_1-C_3$ алкілен- $(C_5-C_7 \text{ карбоцикло})-$;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то $(AA)_w$ є формули (III):



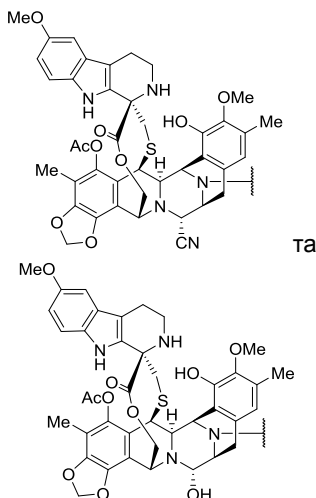
де R_{22} являє собою ізопропіл, R_{23} є вибраним з метилу та $-(CH_2)_3NHCONH_2$, та хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до $(X)_b$, якщо є, або лікарського засобу фрагменту (хвиляста лінія ліворуч) та до $(T)_g$, якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з $-COO-(C_2-C_4 \text{ алкілен})NH-$, $-COO-CH_2-$ фенілен- $NH-$, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, $-COO-(C_2-C_4 \text{ алкілен})NH-COO-CH_2-$ (фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками R_x , вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2NH-$, $-COO-(C_2-C_4 \text{ алкілен})S-$, та $-COO-(C_2-C_4 \text{ алкілен})NHCO(C_1-C_3 \text{ алкілен})S-$; b являє собою 0 або 1, переважно 1;

де T є подовжувальною групою, вибраною з $-CO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})NH-$, $-CO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})[O-(C_2-C_4 \text{ алкілен})]NH-$, та $-COO-(C_1-C_4 \text{ алкілен})[O-(C_2-C_4 \text{ алкілен})]NH-$, де j являє собою ціле число від 1 до 5;

g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:



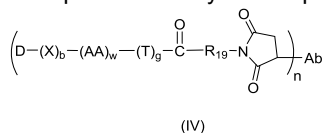
або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвилясті лінії означають точку ковалентного приєднання до (X)_b якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (T)_g якщо є, або до лінкера;

фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; та n являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-], де L є таким, як визначається в формулах (IV), (V) або (VI), до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 5.

57. Кон'югат лікарського засобу за п. 56, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

58. Кон'югат лікарського засобу за п. 56, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

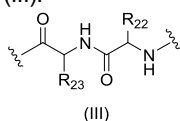
59. Кон'югат лікарського засобу за п. 2 формули (IV):



де:

R₁₉ являє собою C₂-C₅ алкілен-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):



де R₂₂ являє собою ізопропіл, R₂₃ є вибраним з метилу та -(CH₂)₃NHCONH₂, та хвилясті лінії означають

точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч);

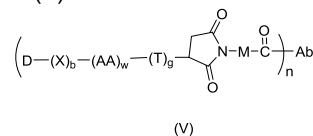
X являє собою -COOCH₂-фенілен-NH- групу;

b являє собою 1;

T є подовжувальною групою формули -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]₄-NH-;

g являє собою 0 або 1;

або формули (V)



де M являє собою -метил-циклогексил-;

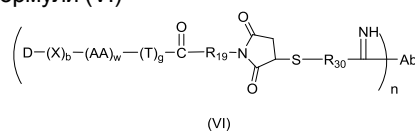
b являє собою 1;

w являє собою 0;

X є подовжувальною групою, вибраною з -(CH₂)₃S- та -(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-

g являє собою 0;

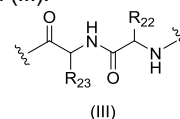
або формули (VI)



де R₁₉ являє собою -C₂-C₅ алкілен-;

R₃₀ являє собою -C₃ алкілену-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):



де R₂₂ являє собою ізопропіл, R₂₃ є вибраним з метилу та -(CH₂)₃NHCONH₂, та хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або до фрагменту лікарського засобу (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або до лінкера (хвиляста лінія праворуч); та

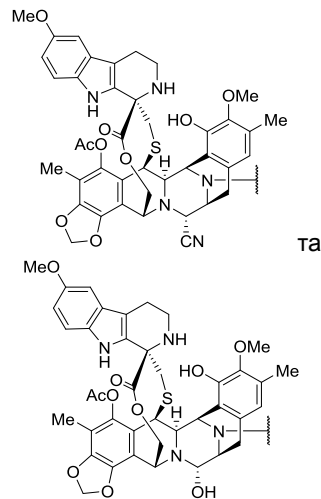
X являє собою -COOCH₂-фенілен-NH- групу;

b являє собою 1;

T є подовжувальною групою формули -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]₄-NH-;

g являє собою 0 або 1;

D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:



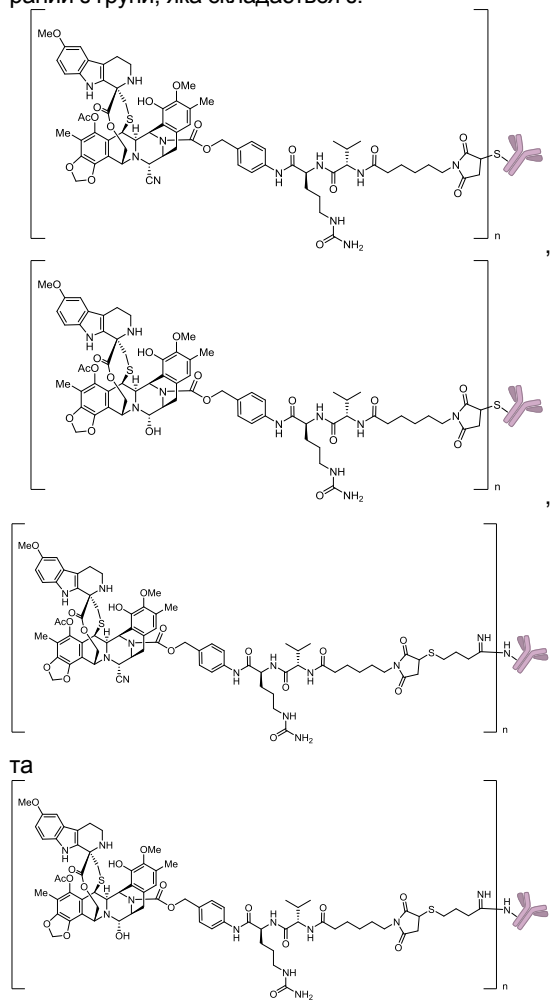
або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до лінкера;

фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини; та п являє собою співвідношення групи [D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-(L)-], де L є таким, як визначається в формулі (IV), до фрагмента, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та знаходиться в діапазоні від 3 до 5, та переважно 4.

60. Кон'югат лікарського засобу за п. 59, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

61. Кон'югат лікарського засобу за п. 59, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

62. Кон'югат антитіло-лікарський засіб за п. 1, вибраний з групи, яка складається з:



та

де п являє собою від 2 до 6, більш переважно 3, 4,

або 5 та кожен S- та HN- є незалежно вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та більш переважно є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, зокрема, Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

63. Кон'югат лікарського засобу за п. 62, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

64. Кон'югат лікарського засобу за п. 62, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

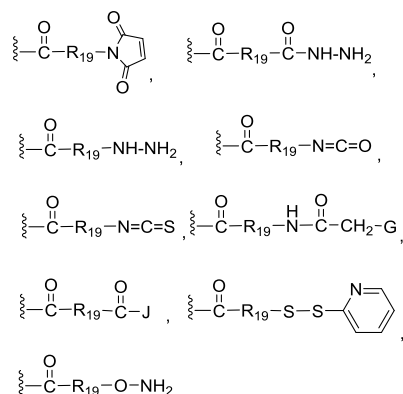
65. Кон'югат лікарського засобу за п. 64, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

66. Кон'югат лікарського засобу за п. 64, де фрагмент Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, є вибраним з Трастузумабу або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини.

67. Кон'югат антитіло-лікарський засіб за будь-яким з одним пп. 1-66 у виділеній або очищеній формі.

68. Сполука формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L₁ або формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H, де:

L₁ являє собою лінкер, вибраний з групи формул, яка складається з:



де кожна з хвилястих ліній означає точку ковалентного приєднання до (T)_g, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (X)_b, якщо є, або до D;

G є вибраним з галогену, -O-метилу та -O-тозилу; J є вибраним з галогену, гідрокси, -N-succinimidокси, -O-(4-нітрофеніл), -O-пентафторфеніл, -O-тетрафторфеніл та -O-C(O)-OR₂₀;

R_{19} є вибраним з $-C_1-C_{12}$ алкілену-, $-C_3-C_8$ карбоцикло-, $-O-(C_1-C_{12}$ алкілену), $-C_6-C_{18}$ арилену в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен- $-C_6-C_{18}$ арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен- $(C_3-C_8$ карбоцикло)-, $-(C_3-C_8$ карбоцикло)- $-C_1-C_{12}$ алкілену-, $-C_5-C_{14}$ гетероцикло-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен- $(C_5-C_{14}$ гетероцикло)-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(C_5-C_{14}$ гетероцикло)- $-C_1-C_{12}$ алкілену-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(OCH_2CH_2)_-$ та $-CH_2-(OCH_2CH_2)_-$, де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

R_{20} являє собою C_1-C_{12} алкілну або арильну групу, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох ароматичних кільцях, при цьому зазначені арильні групи є необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x ;

g являє собою ціле число в діапазоні від 1-10;

b являє собою ціле число 0 або 1;

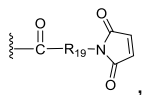
w являє собою ціле число 0 або 1;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

де для сполуки формули $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-L_1$, $b+w+g \neq 0$; кожен з D , R_x , X , T , та AA є таким, як визначається в будь-якому одному з пп. 1 - 67.

69. Сполука формули $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$ за п. 68, де:

L_1 являє собою лінкер формули:



де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(T)_g$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(X)_b$, якщо є, або до D ;

R_{19} є вибраним з $-C_1-C_{12}$ алкілену-, $-O-(C_1-C_{12}$ алкілену), $-C_6-C_{12}$ арилену в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен- $-C_6-C_{12}$ арилену-, де ариленова група знаходиться в

одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_6-C_{12}$ арилен- $-C_1-C_{12}$ алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , $-C_5-C_{12}$ гетероцикло-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-C_1-C_{12}$ алкілен- $(C_5-C_{12}$ гетероцикло)-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(C_5-C_{12}$ гетероцикло)- $-C_1-C_{12}$ алкілену-, де зазначена гетероциклічна група може бути насиченою або ненасиченою групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), при цьому зазначена група необов'язково є заміщеною одним або декількома замісниками R_x , $-(OCH_2CH_2)_-$ та $-CH_2-(OCH_2CH_2)_-$, де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

g являє собою ціле число в діапазоні від 1-6;

b являє собою ціле число 0 або 1;

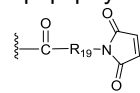
w являє собою ціле число 0 або 1;

w являє собою ціле число в діапазоні від 0 до 12;

де для сполуки формули $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$, $b+w+g \neq 0$; кожен з D , R_x , X , AA , та T є таким, як визначається в будь-якому одному з пп. 1 - 67.

70. Сполука формули $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b(AA)_w(T)_g-H$ за п. 68, де:

L_1 являє собою лінкер формули:

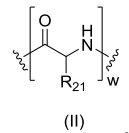


де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до $(T)_g$, якщо є, або $(AA)_w$, якщо є, або до $(X)_b$, якщо є, або до D ;

R_{19} є вибраним з $-C_1-C_8$ алкілену-, $-O-(C_1-C_8$ алкілену), $-C_1-C_8$ алкілен- $-C_6-C_{12}$ арилену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , та $-C_6-C_{12}$ арилен- $-C_1-C_8$ алкілену-, де ариленова група знаходиться в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками R_x , де кожен із зазначених вище алкіленових замісників чи самостійно чи приєднаний до іншого фрагменту вуглецевого ланцюга може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками R_x ;

$(AA)_w$ є формули (II):



де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b якщо є, або D (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g якщо є, або L₁ або до атома водню (хвиляста лінія праворуч);

де R₂₁ в кожному випадку, є вибраним з групи, яка складається з водню, метилу, ізопропілу, втор-бутилу, бензилу, індопілметилу, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ та -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, та w являє собою ціле число від 0 до 6;

X є подовжувальною групою, вибраною з групи, яка складається з

-COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-, -COO-CH₂-фенілен-NH, де зазначена феніленова група може бути необов'язково заміщеною від одного до чотирьох замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, -COO-(C₂-C₄ алкілен)NH-COO-CH₂-(фенілен, який може бути необов'язково заміщеним від одного до чотирьох замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂NH-, -COO-(C₂-C₄ алкілен)S-, та -COO-(C₂-C₄ алкілен)-NHCO(C₁-C₃ алкілен)S-, або

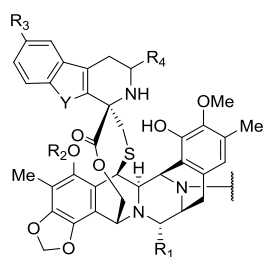
T є подовжувальною групою, вибраною з -CO-(C₁-C₄ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH- та -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 10;

b являє собою 0 або 1;

g являє собою 0 або 1;

де для сполуки формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H, b+w+g≠0; та

D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер



(IH)

де хвиляста лінія (IH) означає точку ковалентних приєднань до (X)_b якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (T)_g якщо є, або до L₁;

R₁ являє собою -OH або -CN;

R₂ являє собою -C(=O)R_a групу, де R_a є вибраним з водню та заміщеного або незаміщеного C₁-C₆ алкілу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників Rx;

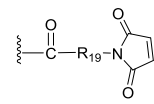
R₃ являє собою водень або -OR_b групу, де R_b являє собою заміщену або незаміщену C₁-C₆ алкілну групу, при цьому необов'язкові замісники являють собою один або декілька замісників Rx;

Y являє собою -NH- або -O-; та

R₄ являє собою водень, -CH₂OH, або -CH₂NH₂.

71. Сполука формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L₁ або формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H за п. 68, де:

L₁ являє собою групу формули:

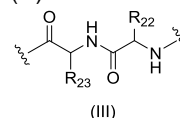


де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (T)_g якщо є, або (AA)_w якщо є, або до (X)_b якщо є, або до D;

R₁₉ є вибраним з -C₁-C₆ алкілену-, фенілен-C₁-C₆ алкілену-, де феніленова група може бути необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, де кожен із зазначених вище замісників чи самостійно чи приєднаних до іншого фрагменту у вуглецевому ланцюзі може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками Rx, вибраними з групи, яка складається з алкільних груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, алкокси груп, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю, арильних груп, які мають від 6 до 12 атомів вуглецю, атомів галогену, нітро груп та ціано груп, та переважно R₁₉ являє собою C₁-C₆ алкіленову групу;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):



(III)

де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b якщо є, або D (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g якщо є, або L₁ або до атома водню (хвиляста лінія праворуч);

R₂₂ є вибраним з метилу, бензилу, ізопропілу, втор-бутилу та індопілметилу;

R₂₃ є вибраним з метилу, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ та -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂;

X є подовжувальною групою, вибраною з

-COO-CH₂-фенілен-NH, -COO(CH₂)₃NHCOO-CH₂-фенілен-NH, -COO-(CH₂)₃NH-, -COO(CH₂)₃-S-, та -COO-(CH₂)₃NHCO-(CH₂)₂S-; або

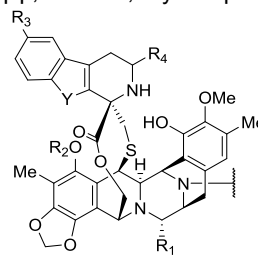
де T є подовжувальною групою, вибраною з -CO-(C₁-C₄ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-, та -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]_j-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 5;

b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою 0 або 1;

де для сполуки формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H, b+w+g≠0; та

або D являє собою фрагмент лікарського засобу формули (IH), або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер:



(IH)

де хвиляста лінія (IH) означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до L₁;

R₁ являє собою CN або OH;

R₂ являє собою ацетил;

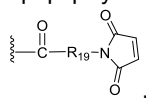
R₃ являє собою водень або метокси, переважно метокси;

Y являє собою -NH- або -O-; та

R₄ являє собою водень -CH₂OH, або -CH₂NH₂.

72. Сполука формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L₁ або формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H за п. 68, де:

L₁ являє собою лінкер формули:

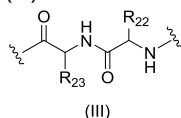


де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (T)_g, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (X)_b, якщо є, або до D;

R₁₉ являє собою -C₂-C₆ алкілен-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):



R₂₂ являє собою ізопропіл, R₂₃ є вибраним з метилу та -(CH₂)₃NHCONH₂, де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або D (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або L₁ або до атома водню (хвиляста лінія праворуч); X є подовжувальною групою, вибраною з -COO-CH₂-фенілен-NH-, -COO-(CH₂)₃NHCOO-CH₂-фенілен-NH-, -COO-(CH₂)₃NH-, -COO(CH₂)₃-S-, та -COO-(CH₂)₃NHCO-(CH₂)₂S-;

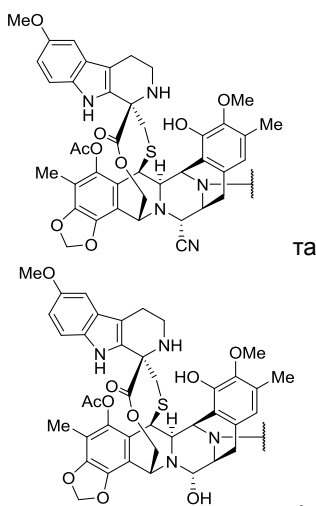
де T є подовжувальною групою, вибраною з -CO-(C₁-C₄ алкілен)-NH-, -CO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, та -COO-(C₁-C₄ алкілен)-[O-(C₂-C₄ алкілен)]-NH-, де j являє собою ціле число від 1 до 5;

b являє собою 0 або 1;

g являє собою 0 або 1;

де для сполуки формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H, b+w+g≠0; та

D являє собою лікарський засіб, вибраний з:

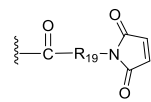


та

або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до L₁.

73. Сполука формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L₁ або формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H за п. 68, де:

L₁ являє собою групу формули:

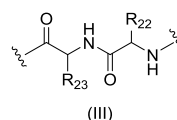


де:

хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (T)_g, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (X)_b, якщо є, або до D;

R₁₉ являє собою -C₂-C₅ алкілен-;

w являє собою 0 або 2, та коли w являє собою 2, то (AA)_w є формули (III):

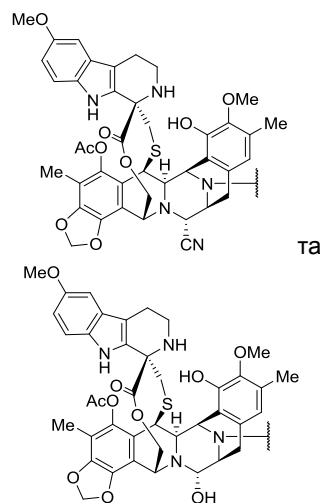


де R₂₂ являє собою ізопропіл, R₂₃ є вибраним з метилу та -(CH₂)₃NHCONH₂, де хвилясті лінії означають точку ковалентних приєднань до (X)_b, якщо є, або до D (хвиляста лінія ліворуч) та до (T)_g, якщо є, або L₁ або до атома водню (хвиляста лінія праворуч); X являє собою -COO-CH₂-фенілен-NH- групу; T являє собою -CO-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]₄-NH- групу; b являє собою ціле число 0 або 1;

g являє собою 0 або 1;

де для сполуки формули D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H, b+w+g≠0; та

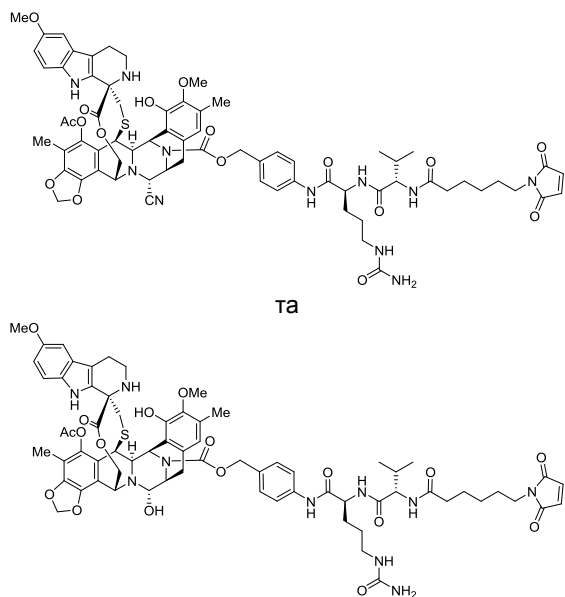
D являє собою фрагмент лікарського засобу, вибраний з:



та

або його фармацевтично прийнятну сіль, складний ефір, сольват, таутомер або стереоізомер; де хвиляста лінія означає точку ковалентного приєднання до (X)_b, якщо є, або (AA)_w, якщо є, або до (T)_g, якщо є, або до L₁.

74. Сполука формули D-X-(AA)_w-(T)_g-L₁ за будь-яким з одним пп. 68-73, вибрана з:



75. Сполука формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-L_1$ або формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, де кожен з D, X, AA, T, L₁, b, g та w є такими як визначається в будь-якому одному з пп. 1-66; але, крім того, якщо сполука являє собою сполуку формули $D-(X)_b-(AA)_w-(T)_g-H$, то $b+w+g \neq 0$.

76. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-75, де $b+g+w \neq 0$.

77. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-76, де $b+w \neq 0$.

78. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-77, де коли w не є 0, то b дорівнює 1.

79. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-77, де коли w являє собою 0, то b дорівнює 1.

80. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким попереднім пунктом, де, якщо не зазначається інше, якщо заміщений, заміщені групи є заміщеними одним або декількома замісниками R_x, які є незалежно вибраними з групи, яка складається з C₁-C₁₂ алкільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂ алкільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, C₂-C₁₂ алкільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y, атомів галогену, оксо груп, тіо груп, ціано груп, нітро груп, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, S(O)R_y, SO₂R_y, P(O)(R_y)OR_z, NR_yR_z, NR_yCOR_z, NR_yC(=O)NR_yR_z, NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними вибраних з групи, яка складається з R_y, OR_y, OCOR_y, OCOOR_y, NR_yR_z, NR_yCOR_z, та NR_yC(=NR_y)NR_yR_z, арилалкільних груп, що містить алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, арилалкільної групи, що містять алкокси групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, та 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кис-

ню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), де зазначена гетероциклічна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками R_y, та при цьому існує більше, ніж один необов'язковий замісники на будь-якій даній групі, при цьому необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними;

кожен R_y та R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C₁-C₁₂ алкільних груп, C₁-C₁₂ алкільних груп, які є заміщеними щонайменше одним атомом галогену, арилалкільних груп, що містять C₁-C₁₂ алкільну групу, яка є заміщеною арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, та гетероциклоалкільною групою, що містить C₁-C₁₂ алкільну групу, яка є заміщеною 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях).

81. Фрагмент лікарського засобу як описується в будь-якому одному з пп. 1-21 для застосування як корисного навантаження в кон'югаті антитіло-лікарський засіб.

82. Застосування фрагмента лікарського засобу як описується в будь-якому одному з пп. 1-21 у виробництві кон'югата антитіло-лікарський засіб.

83. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-67 для застосування як лікарського засобу.

84. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-67 для застосування в лікуванні захворювання на рак, та більш переважно захворювання на рак, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, рак шлунку, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфому.

85. Кон'югат лікарського засобу за п. 84, де захворювання на рак являє собою HER2-позитивний рак, переважно HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунку, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрію, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, зокрема переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунк, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

86. Фармацевтична композиція, що містить кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-67 та фармацевтично прийнятний носій.

87. Спосіб попередження або лікування захворювання на рак, що включає введення ефективної кількості кон'югату лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-67 пацієнту, що цього потребує.

88. Спосіб лікування захворювання на рак за п. 84, де захворювання на рак є вибраним з раку легень, включаючи NSCLC, раку шлунку, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлун-

кової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми.

89. Спосіб за п. 88, де захворювання на рак являє собою HER2-позитивний рак, переважно HER2-позитивний рак легень включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунку, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрію, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, зокрема переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунку, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

90. Застосування кон'югату лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-67 в отриманні лікарського засобу для лікування захворювання на рак, переважно захворювання на рак, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми.

91. Застосування за п. 90, де захворювання на рак являє собою HER2-позитивний рак, переважно HER2-позитивний рак легень включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунку, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну карциному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрію, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, зокрема переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунку, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

92. Набір, що містить терапевтично ефективну кількість кон'югату лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-67 та фармацевтично прийнятний носій.

93. Набір за п. 87 для застосування в лікуванні захворювання на рак, та більш переважно захворювання на рак, вибраного з раку легень, включаючи NSCLC, раку товстої та прямої кишки, раку молочної залози, карциноми підшлункової залози, раку ендометрію, раку сечового міхура, раку шийки матки, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку матки, раку слинних проток, раку яєчників, раку нирки, лейкемії, множинної мієломи, та лімфоми.

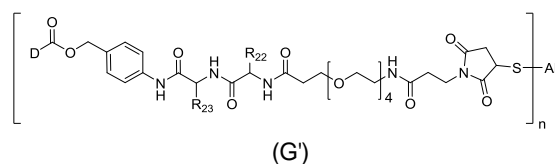
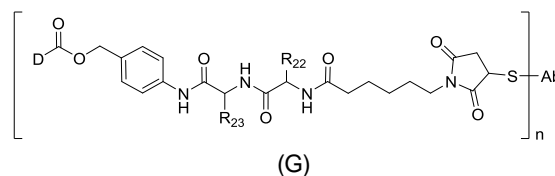
94. Набір за п. 93, де захворювання на рак являє собою HER2-позитивний рак, переважно HER2-позитивний рак легень, включаючи HER2-позитивний NSCLC, HER2-позитивний рак шлунку, HER2-позитивний рак товстої та прямої кишки, HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивну кар-

циному підшлункової залози, HER2-позитивний рак ендометрію, HER2-позитивний рак сечового міхура, HER2-позитивний рак шийки матки, HER2-позитивний рак стравоходу, HER2-позитивний рак жовчного міхура, HER2-позитивний рак матки, HER2-позитивний рак слинних проток та HER2-позитивний рак яєчників, зокрема переважно HER2-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак яєчників та HER2-позитивний рак шлунку, найбільш переважно HER2-позитивний рак молочної залози.

95. Кон'югат лікарського засобу за будь-яким з одним пп. 1-67, де n знаходиться в діапазоні 1-12, 1-8, 3-8, 3-6, 3-5, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; переважно 3, 4 або 5 або більш переважно 4.

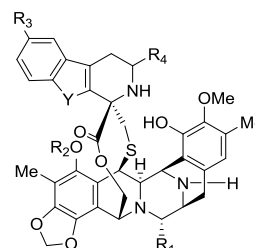
96. Спосіб отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб за будь-яким з одним пп. 1-67, що включає кон'югування фрагменту Ab, що містить щонайменше один антигензв'язуючий сайт, та лікарського засобу D, де Ab та D є такими, як визначається в будь-якому одному з пп. 1-67.

97. Спосіб за п. 96 отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (G) або (G'):

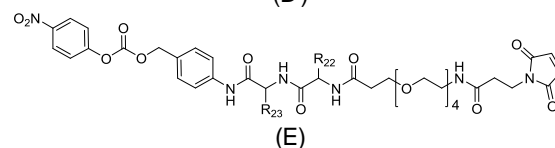
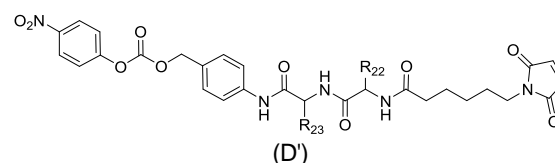


де зазначений спосіб включає наступні стадії:

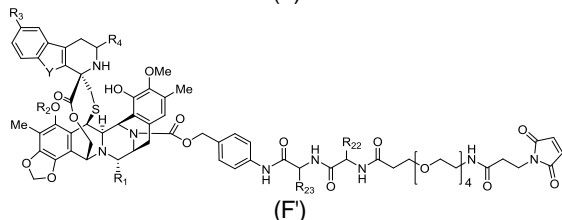
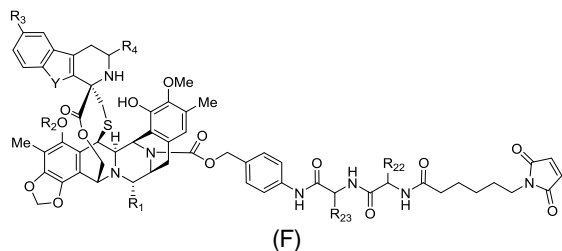
(i) взаємодії лікарського засобу D-H формули (IH)-H:



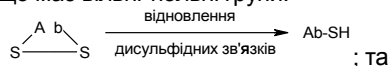
де замісники у визначенні (IH)-H є такими, як визначається в будь-якому одному з пп. 1-67, зі сполукою формули (D') або (E):



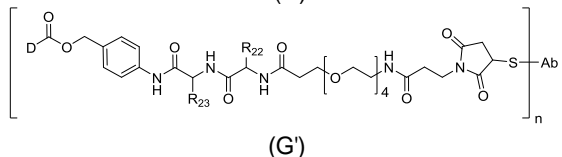
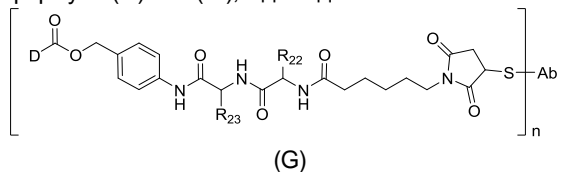
з отриманням сполуки формули (F) або (F'), відповідно:



(ii) часткового відновлення одного або декількох дисульфідних зв'язків в антитілі, призначеному для кон'югування, з отриманням відновленого антитіла Ab-SH, що має вільні тиольні групи:

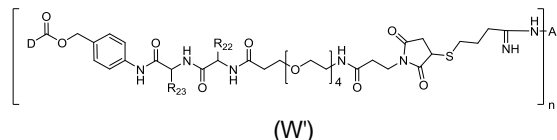
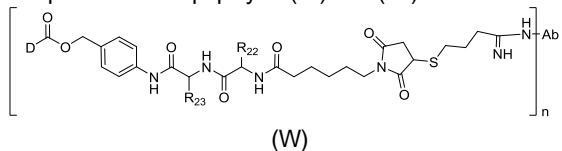


(iii) взаємодії частково відновленого антитіла Ab-SH, що має вільні тиольні групи, зі сполукою формули (F) або (F'), отриманою на стадії (i), з отриманням бажаного кон'югату лікарський засіб-антитіло формули (G) або (G'), відповідно:



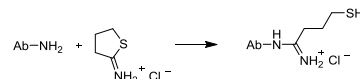
98. Спосіб за п. 97, де антитіло є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, яке є частково відновленим на стадії (ii), використовуючи три[2-карбоксіетил]фосфіну гідрохлорид, переважно антитіло є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, яке є частково відновленим на стадії (ii), використовуючи три[2-карбоксіетил]фосфіну гідрохлорид, та найбільш переважно являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину, який є частково відновленим (ii), використовуючи три[2-карбоксіетил]фосфіну гідрохлорид.

99. Спосіб за п. 96 отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (W) або (W'):

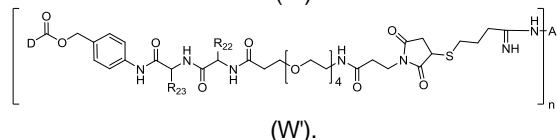
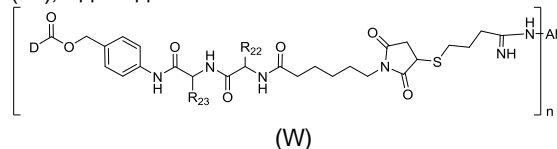


де зазначений спосіб включає наступні стадії:

(i) взаємодії антитіла з 2-імінотіолану гідрохлоридом (Реагентом Траута) з отриманням тиол-активованого антитіла:

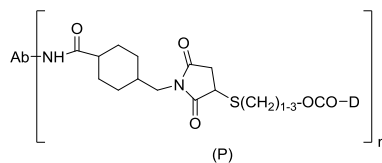
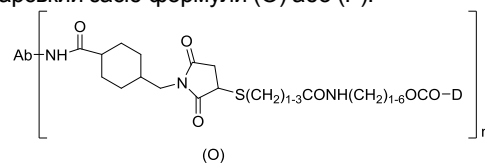


(ii) взаємодії тиол-активованого антитіла зі сполукою формули (F) або (F'), з отриманням бажаного кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (W) або (W'), відповідно.



100. Спосіб за п. 99, де антитіло є вибраним з Брентуксимабу, Гемтузумабу, Інотузумабу, Ровальпітузумабу, анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, анти-CD4 антитіла, анти-CD5 антитіла, анти-CD13 антитіла та анти-CD30 антитіла, або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, переважно антитіло є вибраним з анти-HER2 антитіла, такого як Трастузумаб, та анти-CD13 антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або імунологічно активної частини, та найбільш переважно являє собою Трастузумаб або його антигензв'язуючий фрагмент або імунологічно активну частину.

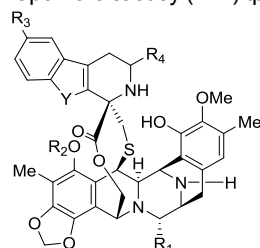
101. Спосіб за п. 96 отримання кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (O) або (P):



де зазначений спосіб включає наступні стадії:

(i) або:

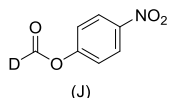
(а) взаємодії лікарського засобу (D-H) формули (IH)-H:



де замісники у визначенні (IH)-H є такими, як визначається в будь-якому одному з пп. 1 - 67, зі сполукою формули $X_2-C(O)-X_1$, де X_1 та X_2 є групами, що відщеплюються, з отриманням сполуки формули (B):



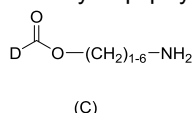
та точка приєднання фрагменту $-(C=O)X_1$ являє собою вільну $-NH_2$ групу сполуки формули D-H, або (b) взаємодії зазначеного лікарського засобу (D-H) формули (IH)-H, як визначається вище, з 4-нітрофенілхлорформіатом з отриманням сполуки формули (J):



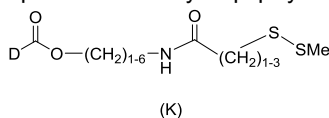
та точка приєднання (4-нітрофеніл)-O-CO- групи є такою самою, як для фрагмента $X_1(CO)$ в зазначеній вище (a);

(ii) або:

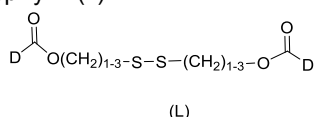
(c) взаємодії сполука формули (B), отриманий на стадії (i) з гідрокси сполукою формули $HO-(CH_2)_{1-6}NHProt^{NH}$ та видалення групи $Prot^{NH}$ зі сполученої сполуки з отриманням сполуки формули (C):



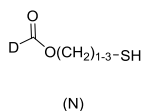
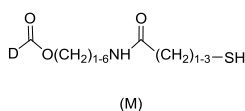
та потім взаємодії отриманої в результаті сполуки формули (C) зі сполукою формули $Me-S-S-(CH_2)_{1-3}-CO_2H$ з отриманням сполуки формули (K)



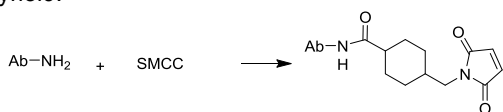
(d) взаємодії сполуки (J), отриманий на стадії (i) зі сполукою формули $HO-(CH_2)_{1-3}SProt^{SH}$ та видалення групи $Prot^{SH}$ зі сполученої сполуки з отриманням сполуки формули (L):



(iii) взаємодії (K) або (L), отриманої на стадії (ii) з дітіотреїтолом в умовах відновлення дисульфідів з отриманням сполуки формули (M) та (N), відповідно:

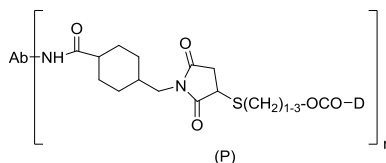
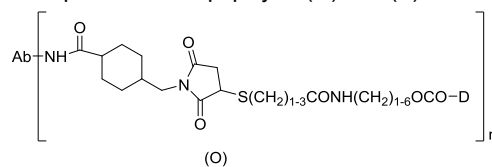


(iv) взаємодії антитіла, яке є кон'югованим з сукцинімідил-4-(N-малеїдометил)циклогексан-1-карбоксилатом для дериватизації вказаного антитіла в одній або декількох лізінних групах з сукцинімідил-4-(N-малеїдометил)циклогексан-1-карбонільною групою:



(v) взаємодії дериватизованого антитіла, отриманого на стадії (iv), або з (M), або з (N), отриманими на

стадії (iii), з отриманням бажаного кон'югату антитіло-лікарський засіб формули (O) або (P):



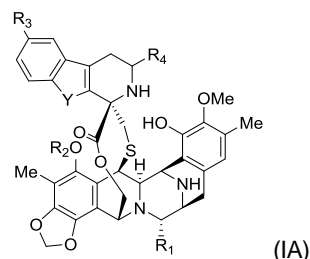
102. Спосіб за п. 101, де сполука формули $X_2-C(O)-X_1$ являє собою 1,1'-карбонілдіімідазол.

103. Спосіб за п. 101 або 102, де гідрокси сполука, яка взаємодіє зі сполукою формули (B), переважно являє собою $HO-(CH_2)_{2-4}-NHProt^{NH}$, ТА переважно $HO-(CH_2)_3-NHProt^{NH}$.

104. Спосіб за будь-яким з одним пп. 101-102, де сполука, яка взаємодіє зі сполукою формули (C) з отриманням сполуки формули (K), являє собою 3-(метилдисульфаніл)пропанову кислоту.

105. Спосіб за п. 101, де сполука формули $HO-(CH_2)_{1-3}SProt^{SH}$, яка взаємодіє зі сполукою формули (J) з отриманням сполуки формули (L), являє собою $HO-(CH_2)_3SProt^{SH}$.

106. Сполука формули (IA)



де:

Y являє собою $-NH-$ або $-O-$;

R_1 являє собою $-OH$ або $-CN$;

R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу;

R_3 являє собою водень або OR_b групу;

R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$, $-CH_2NH_2$ та $-CH_2NHProt^{NH}$;

R_a є вибраним з водню, заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу;

R_b є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу;

R_c є вибраним із заміщеного або незаміщеного C_1-C_{12} алкілу, заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкенілу, та заміщеного або незаміщеного C_2-C_{12} алкінілу; та

$Prot^{NH}$ являє собою захисну групу для аміно;

за умови, що, коли R_4 являє собою водень, то Y являє собою $-O-$.

107. Сполука за п. 106, де R_2 являє собою $-C(=O)R_a$ групу, в якій R_a являє собою заміщений або незаміщений C_1-C_6 алкіл.

108. Сполука за п. 107, де R_2 являє собою ацетил.

109. Сполука за будь-яким з одним пп.в 106-108, де R_3 є вибраним з водню та OR_b , де R_b являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл.

110. Сполука за п. 109, де R_3 є вибраним з водню та метокси.

111. Сполука за будь-яким одним з пп. 106-110, де R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$, $-CH_2OC(=O)R_c$ та $-CH_2NH_2$, де R_c являє собою заміщений або незаміщений C_1 - C_6 алкіл.

112. Сполука за п. 111, де R_4 є вибраним з водню, $-CH_2OH$ та $-CH_2NH_2$.

113. Сполука за п. 112, де R_4 є вибраним з водню та $-CH_2OH$.

114. Сполука за п. 113, де R_4 являє собою водень.

115. Сполука за будь-яким з одним пп. 106-114, де R_1 являє собою $-CN$.

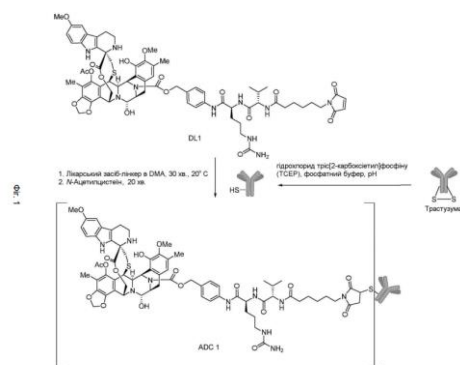
116. Сполука за будь-яким з одним пп. 106-114, де R_1 являє собою $-OH$.

117. Сполука за будь-яким з одним пп. 106-116, де Y являє собою $-NH-$.

118. Сполука за будь-яким з одним пп. 106-116, де Y являє собою $-O-$.

119. Сполука за будь-яким з одним пп. 106-118, де, якщо заміщена, заміщені групи є заміщеними одним або декількома замісниками R_x , які є незалежно вибраними з групи, яка складається з C_1 - C_{12} алкільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкенільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y , C_2 - C_{12} алкінільних груп, які можуть бути необов'язково заміщеними щонайменше однією групою R_y , атомів галогену, оксо груп, тіо груп, ціано груп, нітро груп, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, $S(O)R_y$, SO_2R_y , $P(O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арильних груп, які мають від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, які можуть бути необов'язково заміщеними одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, вибраними з групи, яка складається з R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , та $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, арилалкільних груп, що містять алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, арилалкілокси групи, що містять алкокси групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщену необов'язково заміщеною арильною групою, як визначається вище, та 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях), де зазначена гетероциклічна група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками R_y , та при цьому існує більше, ніж один необов'язковий замісник на будь-якій даній групі, при цьому необов'язкові замісники R_y можуть бути однаковими або різними; кожен R_y та R_z незалежно вибирають з групи, яка складається з водню, C_1 - C_{12} алкільних груп, C_1 - C_{12} алкінільних груп, які є заміщеними щонайменше одним атомом галогену, арилалкільних груп, що містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка є заміщеною арильною групою, яка має від 6 до 18 атомів вуглецю в одному або декількох кільцях, та гетероциклоалкільних груп, що містять C_1 - C_{12} алкільну групу, яка є заміще-

ною від 5-14-членною насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, яка має одне або декілька кілець, та що містить щонайменше один атом кисню, азоту або сірки в зазначеному(их) кільці(ях).



(21) а 2022 04754
(22) 12.05.2021

(51) МПК (2023.01)
A61K 47/68 (2017.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 49/00
A61K 51/10 (2006.01)
A61P 35/00

(31) 202010410633.5

(32) 15.05.2020

(33) CN

(85) 14.12.2022

(86) РСТ/CN2021/093348, 12.05.2021

(71) СИЧУАНЬ КЕЛУНЬ-БАЙОТЕК БАЙОФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Сяо Лян (CN), Сюе Тунтун (CN), Ван Цзіні (CN), Ван Чен (CN), Лю Деннянь (CN), Тянь Цян (CN), Сун Шуай (CN)

(54) КОН'ЮГАТ АНТИТІЛО-ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ І ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Кон'югат антитіло-лікарський засіб (ADC), структура якого показана у формулі (I)

(D-L)_n-A, формула (I)

де D являє собою фрагмент біоактивної молекули; L являє собою лінкер;

Y дорівнює цілому числу від 1 до 10; переважно Y дорівнює цілому числу від 1 до 8 (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8);

A являє собою антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язується з CLDN 18.2 людини, і антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить:

(1) такі VH і/або VL, де CDR визначені відповідно до системи нумерації IMGT:

(1-1): VH, яка містить три такі CDR:

CDR-H1, що має послідовність SEQ ID NO: 1,

CDR-H2, що має послідовність SEQ ID NO: 2 або 21, і

CDR-H3, що має послідовність SEQ ID NO: 3; і/або VL, яка містить три такі CDR:

CDR-L1, що має послідовність SEQ ID NO: 4,

CDR-L2, що має послідовність SEQ ID NO: 5, і

CDR-L3, що має послідовність SEQ ID NO: 6;

або

(1-2): порівняно з VH або VL, описаною в (1-1), щонайменше одна CDR містить мутацію, яка є заміною, делецією або додаванням однієї або декількох амінокислот, або будь-яку їхню комбінацію (наприклад, заміну, делецію або додавання 1, 2 або 3 амінокислот або будь-яку їхню комбінацію); проте антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який містить мутацію, здатний до специфічного зв'язування з CLDN 18.2 людини;

або

(2) такі VH і/або VL, де CDR визначені відповідно до системи нумерації AbM:

(2-1): VH, яка містить три такі CDR:

CDR-H1, що має послідовність SEQ ID NO: 7,

CDR-H2, що має послідовність SEQ ID NO: 8 або 22, і

CDR-H3, що має послідовність SEQ ID NO: 9; і/або

VL, яка містить три такі 3 CDR:

CDR-L1, що має послідовність SEQ ID NO: 10,

CDR-L2, що має послідовність SEQ ID NO: 11, і

CDR-L3, що має послідовність SEQ ID NO: 12;

або

(2-2): порівняно з VH або VL, описаною в (2-1), щонайменше одна CDR містить мутацію, яка є заміною, делецією або додаванням однієї або декількох амінокислот, або будь-яку їхню комбінацію (наприклад, заміну, делецію або додавання 1, 2 або 3 амінокислот або будь-яку їхню комбінацію); проте антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який містить мутацію, здатний до специфічного зв'язування з CLDN 18.2 людини;

переважно заміна є консервативною заміною;

переважно VH і/або VL антитіла або його антигензв'язувального фрагмента містить каркасні ділянки (FR) імуноглобуліну людини або миші.

2. ADC за п. 1, де:

(1) антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить VH, що має послідовність SEQ ID NO: 13 або 14; і/або VL, що має послідовність SEQ ID NO: 15;

(2) порівняно з VH, описаною в (1), VH, яка міститься в антитілі або його антигензв'язувальному фрагменті, має щонайменше 70 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 91 %, щонайменше 92 %, щонайменше 93 %, щонайменше 94 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 % або 100 % ідентичність; і/або порівняно з VL, описаною в (1), VL, яка міститься в антитілі або його антигензв'язувальному фрагменті, має щонайменше 70 %, щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 91 %, щонайменше 92 %, щонайменше 93 %, щонайменше 94 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 % або 100 % ідентичність;

або

(3) порівняно з VH, описаною в (1), VH, яка міститься в антитілі або його антигензв'язувальному фрагменті, має заміну, делецію або додавання однієї або декількох амінокислот, або будь-яку їхню комбінацію (наприклад, заміну, делецію або додавання 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот або будь-яку їхню комбінацію); і/або порівняно з VL, описаною в (1), VL, яка міститься в антитілі або його антигензв'язувальному фрагменті, має заміну, делецію або додавання од-

нієї або декількох амінокислот, або будь-яку їхню комбінацію (наприклад, заміну, делецію або додавання 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот або будь-яку їхню комбінацію); переважно заміна є консервативною заміною.

3. ADC за п. 1 або 2, де антитіло містить:

(1) CH (константну ділянку важкого ланцюга) імуноглобуліну людини або її варіант, де варіант містить заміну, делецію або додавання однієї або декількох амінокислот порівняно з послідовністю дикого типу, з якої він був отриманий (наприклад, заміну, делецію або додавання до 20, до 15, до 10 або до 5 амінокислот; наприклад, заміну, делецію або додавання 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот); і/або

(2) CL (константну ділянку легкого ланцюга) імуноглобуліну людини або її варіант, де варіант містить заміну, делецію або додавання однієї або декількох амінокислот порівняно з послідовністю дикого типу, з якої він був отриманий (наприклад, заміну, делецію або додавання до 20, до 15, до 10 або до 5 амінокислот; наприклад, заміну, делецію або додавання 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот); переважно CH є константною ділянкою важкого ланцюга IgG, такою як константна ділянка важкого ланцюга IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4;

переважно антитіло містить константну ділянку важкого ланцюга IgG1 людини;

переважно антитіло містить CH, представлену в SEQ ID NO: 16, або її варіант, який має консервативну заміну до 20 амінокислот порівняно з SEQ ID NO: 16 (наприклад, консервативну заміну до 15, 10 або 5 амінокислот; наприклад, консервативну заміну 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот);

переважно CL є константною ділянкою легкого ланцюга K;

переважно антитіло містить CL, представлену в SEQ ID NO: 17, або її варіант, який має консервативну заміну до 20 амінокислот порівняно з SEQ ID NO: 17 (наприклад, консервативну заміну до 15, 10 або 5 амінокислот; наприклад, консервативну заміну 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот);

більш переважно антитіло містить CH, представлену в SEQ ID NO: 16, і/або CL, представлену в SEQ ID NO: 17.

4. ADC за будь-яким із пп. 1-3, де антитіло являє собою:

(1) важкий ланцюг, який містить VH, що має послідовність SEQ ID NO: 13, і CH, що має послідовність SEQ ID NO: 16, і легкий ланцюг, який містить VL, що має послідовність SEQ ID NO: 15, і CL, що має послідовність SEQ ID NO: 17; або

(2) важкий ланцюг, який містить VH, що має послідовність SEQ ID NO: 14, і CH, що має послідовність SEQ ID NO: 16, і легкий ланцюг, який містить VL, що має послідовність SEQ ID NO: 15, і CL, що має послідовність SEQ ID NO: 17.

5. ADC за будь-яким із пп. 1-4, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить:

(1) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з:

(1-1) послідовності, представлені в SEQ ID NO: 18 або SEQ ID NO: 19;

(1-2) послідовності, яка має заміну, делецію або додавання однієї або декількох амінокислот (напри-

клад, заміну, делецію або додавання 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот) порівняно з послідовністю, представленою в SEQ ID NO: 18 або SEQ ID NO: 19; або (1-3) послідовності, яка має щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 91 %, щонайменше 92 %, щонайменше 93 %, щонайменше 94 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 % або 100 % ідентичність з послідовністю, представленою в SEQ ID NO: 18 або SEQ ID NO: 19; і

(2) легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з:

(2-1) послідовності, представленої в SEQ ID NO: 20; (2-2) послідовності, яка має заміну, делецію або додавання однієї або декількох амінокислот (наприклад, заміну, делецію або додавання 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот) порівняно з послідовністю, представленою з SEQ ID NO: 20; або

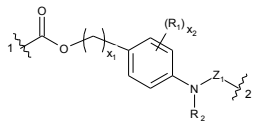
(2-3) послідовності, яка має щонайменше 80 %, щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 91 %, щонайменше 92 %, щонайменше 93 %, щонайменше 94 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 % або 100 % ідентичність з послідовністю, представленою в SEQ ID NO: 20; переважно заміни, описані в (1-2) і (2-2), є консервативними замінами.

6. ADC за будь-яким із пп. 1-5, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент вибраний із scFv, Fab, Fab', (Fab')₂, Fv фрагмента, зв'язаного дисульфідним зв'язком Fv (dsFv), діатіла, біспецифічного антитіла і мультиспецифічного антитіла.

7. ADC за будь-яким із пп. 1-6, який має структуру, показану в формулі (II)

{D-[L₁-(L₂)_{m1}-(L₃)_{m2}-(L₄)_{m3}-E]}_n-A, формула (II)

де



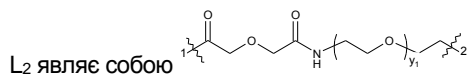
L₁ являє собою

де R₁ і R₂, кожен незалежно, являють собою водень (такий як протій або дейтерій), галоген, групу карбонової кислоти, групу сульфенової кислоти, ціано, C₁₋₆алкіл, галогенований C₁₋₆алкіл, ціано-заміщений C₁₋₆алкіл (наприклад, -CH₂CN), C₁₋₆алкокси, C₂₋₁₀алкеніл або C₂₋₁₀алкініл;

Z₁ являє собою амінокислоту або пептид, що складається з 2-10 амінокислот;

x₁ і x₂, кожен незалежно, мають значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

L₁ зв'язаний з D у положенні 1 і зв'язаний з L₂ у положенні 2;

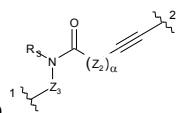


L₂ являє собою

де y₁ має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

L₂ зв'язаний з L₁ у положенні 1 і зв'язаний з L₃ у положенні 2;

L₃ вибраний із 5-12-членного ароматичного гетероциклу;



L₄ являє собою

де Z₂ вибраний із C₁₋₆алкілену, C₂₋₁₀алкенілену, C₂₋₁₀алкінілену і C₃₋₈циклоалкілену;

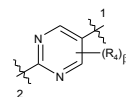
R₃ вибраний із водню (такого як протій або дейтерій) і C₁₋₆алкілу;

Z₃ відсутній або вибраний із C₁₋₆алкілену;

альтернативно R₃ і Z₃ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членний гетероцикл;

α має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і

L₄ зв'язаний з E в положенні 2 і зв'язаний з L₃ в положенні 1;



E являє собою

де кожен R₄ незалежно являє собою водень (такий як протій або дейтерій),

β має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і

E зв'язаний з A в положенні 2 і зв'язаний з L₄ в положенні 1;

m₁, m₂ і m₃, кожен незалежно, мають значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

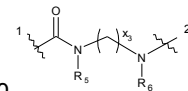
A має значення, визначене в будь-якому з пп. 1-6;

D і y мають значення, визначене в п. 1.

8. ADC за будь-яким із пп. 1-6, який має структуру, показану в формулі (III):

{D-[L₁'-(L₁')_{m4}-(L₅')_{m5}-(L₃')_{m2}-(L₄')_{m3}-E]}_n-A, формула (III)

де

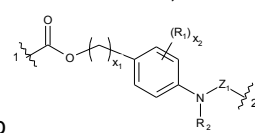


L₁' являє собою

де R₅ і R₆, кожен незалежно, являє собою водень (такий як протій або дейтерій) або C₁₋₆алкіл;

x₃ має значення 1, 2, 3, 4, 5 або 6; і

якщо L₁' присутній, він зв'язується з D в положенні 1 і зв'язується з L₁ в положенні 2;



L₁ являє собою

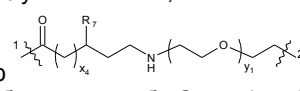
де R₁ і R₂, кожен незалежно, являє собою водень (такий як протій або дейтерій), галоген, групу карбонової кислоти, групу сульфенової кислоти, ціано, C₁₋₆алкіл, галогенований C₁₋₆алкіл, ціано-заміщений C₁₋₆алкіл (наприклад, -CH₂CN), C₁₋₆алкокси, C₂₋₁₀алкеніл або C₂₋₁₀алкініл;

Z₁ являє собою амінокислоту або пептид, що складається з 2-10 амінокислот;

x₁ і x₂, кожен незалежно, мають значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; і

L₁ зв'язаний з L₁' (коли L₁' присутній) у положенні 1 або з D (коли L₁' відсутній) у положенні 1;

L₁ зв'язаний з L₅ у положенні 2;



L₅ являє собою

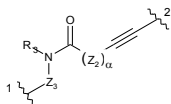
де R₇ являє собою водень або C₁₋₆алкіл, або R₇ зв'язаний з атомом N за його γ-С з утворенням 5-6-членного гетероциклу;

x₄ має значення 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

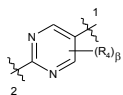
y₁ має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10; і

L₅ зв'язаний з L₁ у положенні 1 і зв'язаний з L₃ у положенні 2;

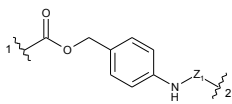
L₃ вибраний із 5-12-членного ароматичного гетероциклу;



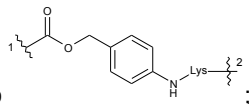
L_4 являє собою
де Z_2 вибраний із C_{1-6} алкілену, C_{2-10} алкенілену, C_{2-10} алкінілену і C_{3-8} циклоалкілену;
 R_3 вибраний із водню (такого як протій і дейтерій) і C_{1-6} алкілу;
 Z_3 відсутній або вибраний із C_{1-6} алкілену; або
 R_3 і Z_3 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членний гетероциклічний радикал;
 α має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і
 L_4 зв'язаний з E в положенні 2 і зв'язаний з L_3 в положенні 1;



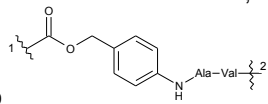
E являє собою
де кожен R_4 незалежно являє собою водень (такий як протій або дейтерій),
 β має значення 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і
E зв'язаний з A в положенні 2 і зв'язаний з L_4 в положенні 1;
 m_1 , m_2 , m_3 і m_4 , кожен незалежно, мають значення 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;
A має значення, визначене в будь-якому з пп. 1-6;
D і γ мають значення, визначене в п. 1.
9. ADC за будь-яким із пп. 7-8,



де L_1 являє собою
де Z_1 являє собою амінокислоту або пептид, що складається з 2-5 амінокислот, де амінокислота вибрана з Lys, Cit, Val, D-Val, Phe, Leu, Gly, Ala і Asn; переважно Z_1 вибраний із Cit, Lys, Cit-Val і Ala-Val;

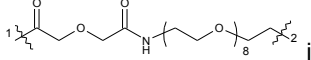


переважно L_1 являє собою



переважно L_1 являє собою

10. ADC за будь-яким із пп. 7-9,



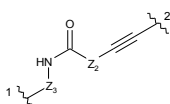
де L_2 являє собою

m_1 має значення 1.

11. ADC за будь-яким із пп. 7-10, де L_3 являє собою 5-6-членний ароматичний гетероцикл, і m_2 має значення 1;

переважно L_3 являє собою триазол, і m_2 має значення 1.

12. ADC за будь-яким із пп. 7-11,

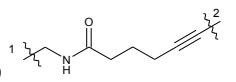


де L_4 являє собою

Z_2 являє собою C_{1-6} алкілен,

Z_3 являє собою C_{1-6} алкілен; і

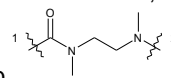
m_3 має значення 1;



переважно L_4 являє собою

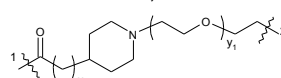
m_3 має значення 1.

13. ADC за будь-яким із пп. 8-12,



де L_1 являє собою

14. ADC за будь-яким із пп. 8-13,

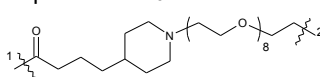


де L_5 являє собою

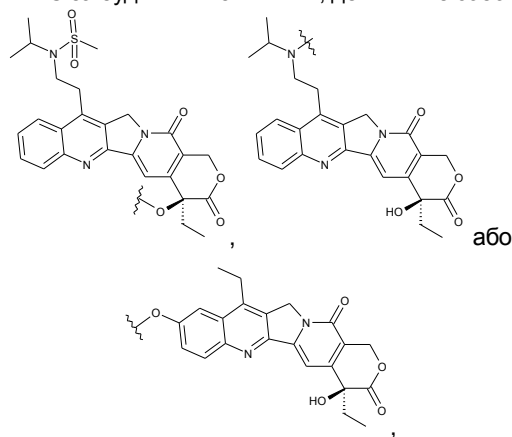
де x_4 має значення 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

y_1 має значення 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

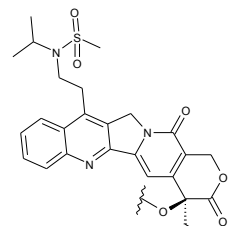
переважно L_5 являє собою



15. ADC за будь-яким із пп. 1-14, де D являє собою

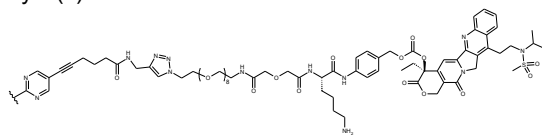


або

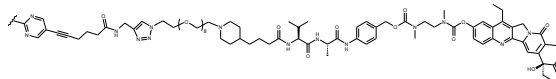


переважно D являє собою

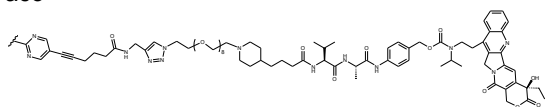
16. ADC за п. 7, де $D-[L_1-(L_2)_{m_1}-(L_3)_{m_2}-(L_4)_{m_3}-E]$ у формулі (II) являє собою



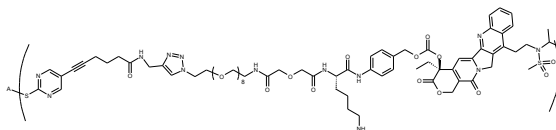
17. ADC за п. 8, де $D-[(L_1')_{m_4}-L_1-(L_5)_{m_5}-(L_3)_{m_2}-(L_4)_{m_3}-E]$ у формулі (III) являє собою

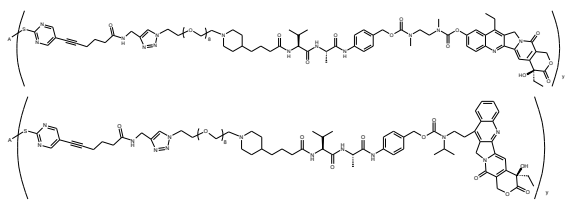


або



18. ADC за будь-яким із пп. 1-17, який вибраний із:





де y дорівнює цілому числу від 1 до 10; наприклад, y має значення 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10.

19. ADC за будь-яким із пп. 1-18, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить мітку; переважне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить мітку, яка може бути виявлена, таку як ферменти (тобто пероксидаза хрину), радіонукліди, флуоресцентні барвники, люмінесцентні речовини (наприклад, хемілюмінесцентні речовини) або біотин.

20. Композиція, яка містить ADC за будь-яким із пп. 1-19, і молярне відношення фрагмента біоактивної молекули до антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, який специфічно зв'язується з CLDN 18.2 (значення DAR), являє собою десяткове або ціле число від 1 до 10 (наприклад, десяткове або ціле число від 3 до 8, таке як 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,79, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 6,95, 7,0, 7,03, 7,1, 7,12, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9 або 8,0).

21. Фармацевтична композиція, яка містить ADC за будь-яким із пп. 1-19 або композицію за п. 20 і фармацевтично прийнятний носій і/або ексципієнт.

22. Застосування ADC за будь-яким із пп. 1-19, композиції за п. 20 або фармацевтичної композиції за п. 21 для отримання лікарського засобу для профілактики і/або лікування і/або ад'ювантної терапії пухлин; необов'язково, лікарський засіб додатково містить додатковий протипухлинний активний інгредієнт; переважно ADC, композицію або фармацевтичну композицію вводять окремо, одночасно або послідовно з додатковим протипухлинним активним інгредієнтом; переважно додатковий протипухлинний активний інгредієнт є біоактивним поліпептидом або його активним фрагментом, або хіміотерапевтичним засобом; більш переважно біоактивний поліпептид вибраний з інгібіторів імунних контрольних точок (наприклад, антитіла до PD-1, антитіла до PD-L1, антитіла до CTLA-4 і антитіла до LAG-3) або цитокіну (наприклад, інтерферону, IL-2, IL-15, GM-CSF, IL-7, IL-12, IL-18 і IL-21); переважно хіміотерапевтичний засіб являє собою один або декілька засобів, вибраних з епірубіцину, оксаліплатину, капецитабіну, 5-фторурацилу, лейковорину, паклітакселу й альбуміну-зв'язаного паклітакселу.

23. Застосування за п. 22, де пухлина вибрана із солідних пухлин, гематологічних пухлин або метастатичних, рефрактерних або рецидивуючих ракових уражень;

переважно пухлина або рак вибраний із раку стравоходу, раку шлунково-кишкового тракту, раку підшлункової залози, раку щитовидної залози, колоректального раку, раку нирки, раку легені (такого як недрібноклітинний рак легені, NSCLC), раку печінки, раку шлунка, аденокарциноми шлунка, аденокарци-

номи стравохідно-шлункового переходу (GEJ), раку голови і шиї, раку сечового міхура, раку молочної залози, раку матки, раку шийки матки, раку яєчника, раку передміхурової залози, тестикулярного раку, герміногенної пухлини, раку кістки, раку шкіри, раку тимуса, холангіокарциноми, раку жовчного міхура, меланоми, мезотеліоми, лімфоми, мієломи (такої як множинна мієлома), саркоми, гліобластоми і лейкозу; переважно пухлина вибрана з раку шлунка, аденокарциноми шлунка, аденокарциноми стравохідно-шлункового переходу (GEJ), раку стравоходу, раку шлунково-кишкового тракту, раку підшлункової залози і раку легені (такого як NSCLC);

переважно пухлина являє собою рак шлунка, аденокарциному шлунка або аденокарциному стравохідно-шлункового переходу (GEJ), таку як місцево-поширена неоперабельна або метастатична пухлина, яка являє собою рак шлунка, аденокарциному шлунка або аденокарциному стравохідно-шлункового переходу (GEJ);

переважно пухлина є CLDN 18.2-позитивною, і більш переважно пухлина є HER2-негативною.

24. Спосіб профілактики і/або лікування пухлини, і/або затримки прогресування пухлини, і/або зменшення прояву або інгібування рецидиву пухлини у суб'єкта, де спосіб включає етап введення суб'єкту, який цього потребує, ефективної кількості кон'югата антитіло-лікарський засіб (ADC) за будь-яким із пп. 1-19, композиції за п. 20 або фармацевтичної композиції за п. 21;

необов'язково спосіб додатково включає етап застосування другої терапії для суб'єкта, де друга терапія вибрана з хірургічної операції, хіміотерапії, променевої терапії, імунотерапії, генної терапії, ДНК терапії, РНК терапії, нанотерапії, вірусної терапії, ад'ювантної терапії і будь-якої їхньої комбінації; спосіб і другу терапію застосовують окремо, в комбінації, одночасно або послідовно;

переважно імунотерапія включає введення біоактивного поліпептиду, і більш переважно біоактивний поліпептид вибраний з інгібіторів імунних контрольних точок (наприклад, антитіла до PD-1, антитіла до PD-L1, антитіла до CTLA-4 і антитіла до LAG-3) або цитокіну (наприклад, інтерферону, IL-2, IL-15, GM-CSF, IL-7, IL-12, IL-18 і IL-21);

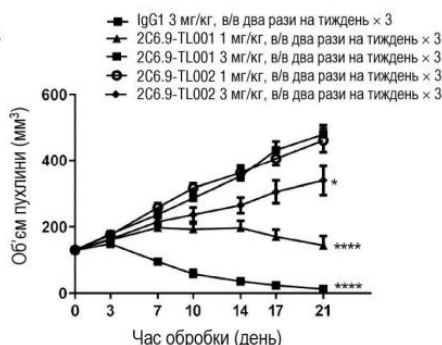
переважно хіміотерапія являє собою одну або декілька, вибраних із епірубіцину, оксаліплатину, капецитабіну, 5-фторурацилу, фолінової кислоти, паклітакселу і альбуміну-зв'язаного паклітакселу;

переважно пухлина вибрана із солідних пухлин, гематологічних пухлин і метастатичних, рефрактерних або рецидивуючих ракових уражень;

переважно пухлина або рак вибраний із раку стравоходу, раку шлунково-кишкового тракту, раку підшлункової залози, раку щитовидної залози, колоректального раку, раку нирки, раку легені (такого як NSCLC), раку печінки, раку шлунка, аденокарциноми шлунка, аденокарциноми стравохідно-шлункового переходу (GEJ), раку голови і шиї, раку сечового міхура, раку молочної залози, раку матки, раку шийки матки, раку яєчника, раку передміхурової залози, тестикулярного раку, герміногенної пухлини, раку кістки, раку шкіри, раку тимуса, холангіокарциноми, раку жовчного міхура, меланоми, мезотеліоми, лімфоми, мієломи (такої як множинна мієлома), саркоми, гліобластоми і лейкозу;

переважно пухлина вибрана з раку шлунка, аденокарциноми шлунка, аденокарциноми стравохідно-шлункового переходу (GEJ), раку стравоходу, раку шлунково-кишкового тракту, раку підшлункової залози, раку легені (такого як NSCLC); переважно пухлина являє собою рак шлунка, аденокарциному шлунка або аденокарциному стравохідно-шлункового переходу (GEJ), таку як місцево-поширена неоперабельна або метастатична пухлина, яка являє собою рак шлунка, аденокарциному шлунка або аденокарциному стравохідно-шлункового переходу (GEJ); переважно пухлина є CLDN 18.2-позитивною, і більш переважно пухлина є HER2-негативною.

ΦΙΓ. 12Α



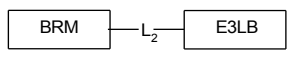
(21) **а 2023 00574** (51) МПК (2023.01)
(22) 20.07.2021 **A61K 47/68** (2017.01)
A61P 35/00

(31) 63/054,757
(32) 21.07.2020
(33) US
(85) 15.02.2023
(86) PCT/US2021/042280, 20.07.2021
(71) ДЖЕНЕНТЕК, ІНК. (US)
(72) Драговіч Пітер Скотт (US), Бейкер Докрі Саммер А.
(US), Піллоу Томас Харден (US), Чжан Дунлу (US)
(54) **КОН'ЮГОВАНІ З АНТИТИЛОМ ХІМІЧНІ ІНДУКТО-
РИ РОЗЩЕПЛЕННЯ BRM І ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ
СПОСОБИ**
(57) 1. Кон'югат, який має структуру:
Ab-(L1-D)_n,

де

Аб являє собою антитіло:

Д являє собою CIDE або його пролікарський препарат, що має структуру:



де

BRM являє собою залишок BRM-зв'язувальної сполуки,

Е3LB являє собою залишок сполуки, що зв'язує ліганду Е3. і

L2 являє собою фрагмент, що ковалентно зв'язує BRM з E3LB;

L1 являє собою лінкер-1, що ковалентно зв'язує Ab з одним з BRM, E3LB або L2; і

р дорівнює від 1 до 16.

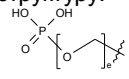
2. Кон'югат за п. 1, де L1 є ковалентно зв'язаним з E3LB.

3. Кон'югат за п. 2, де пролікарський препарат являє собою CIDE, що має фосфатний фрагмент, ковалентно зв'язаний з BRM.

4. Кон'югат за п. 1, де L1 є ковалентно зв'язаним з BRM.

5. Кон'югат за п. 4, де пролікарський препарат являє собою CIDE, що має фосфатний фрагмент, ковалентно зв'язаний з E3LB.

6. Кон'югат за будь-яким з п. 3 або п. 5, де фосфатний фрагмент має структуру:

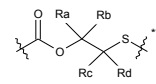


де e дорівнює 0 або 1.

7. Кон'югат за п. 1, де L1 є ковалентно зв'язаним з L2.

8. Кон'югат за п. 1, де L1 є вибраним з групи, що складається з:

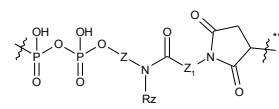
i) L1a



де

R^a , R^b , R^c і R^d є незалежно вибраними з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного розгалуженого або лінійного C_1 - C_5 алкілу та необов'язково заміщеного C_3 - C_6 циклоалкілу, або R^a і R^b разом або R^c і R^d разом з атомом карбону, з яким вони є зв'язаними, утворюють необов'язково заміщене C_3 - C_6 циклоалкільне кільце або 3-6-членне гетероциклоалкільне кільце;

ii) L1b

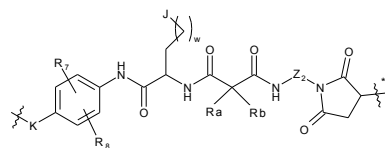


де

кожен із Z і Z₁ незалежно являє собою C₁₋₁₂ алкілен або -[CH₂]_g[-O-CH₂]_h-, де g дорівнює 0, 1 або 2 і h дорівнює 1-5;

R_z являє собою H або C_{1-3} -алкіл; і

iii) L1c



де

Z₂ являє собою C₁₋₁₂ алкілен або -[CH₂]_g[-O-CH₂]_h-, де g дорівнює 0, 1 або 2 і h дорівнює 1-5;

в дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

J являє собою $-N(R_x)(R_y)$, $-C(O)NH_2$, $-NH-C(O)-NH_2$, $-NH-NH-NH_2$, де кожен з R_x і R_y є незалежно вибраним з гідрогену та C_{1-3} алкілу:

К є ви́бра́ним з $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{R})-$, $-\text{CH}(\text{R})-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $^{\wedge}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{R})-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $^{\wedge}\text{O}-\text{C}(\text{L1c})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_x\text{R}_y-$, $^{\wedge}\text{C}(\text{L1c})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_x\text{R}_y-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}-[\text{CH}_2]_q-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}-[\text{CH}_2]_q-$, де $^{\wedge}$ вказує на приєднання до CIDE, де R являє собою гідроген, C_{1-3} алкіл, $\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, $-\text{O}-\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$ або $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$, де q дорівнює 0, 1, 2 або 3, і при цьому кожен з R_x і R_y є незалежно ви́бра́ним з гідрогену та C_{1-3} алкілу, або R_x і R_y разом з атомом нітрогену, до якого є приєднанням кожен з них.

утворюють необов'язково заміщений 5-7-членний гетероциклі;

кожен з Ra і Rb є незалежно вибраним з гідрогену та C₁-залкілу або Ra і Rb разом з атомом нітрогену, до якого є приєднаним кожен з них, утворюють необов'язково заміщений C₃₋₆циклоалкіл; і кожен з R₇ і R₈ незалежно являє собою гідроген, галоген, C₁₋₅ алкіл, C₁₋₅ алкокси або гідроксил.

9. Кон'югат за п. 8, де L1a є ковалентно зв'язаним з E3LB.

10. Кон'югат за п. 8, де L1b є ковалентно зв'язаним з E3LB або BRM.

11. Кон'югат за п. 8, де L1c є ковалентно зв'язаним з E3LB, BRM або L2.

12. Кон'югат за п. 8, де L1b є ковалентно зв'язаним з E3LB.

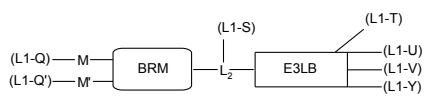
13. Кон'югат за п. 8, де L1b є ковалентно зв'язаним з BRM.

14. Кон'югат за п. 8, де L1c є ковалентно зв'язаним з E3LB.

15. Кон'югат за п. 8, де L1c є ковалентно зв'язаним з BRM.

16. Кон'югат за п. 8, де L1c є ковалентно зв'язаним з L2.

17. Кон'югат за п. 1, де D має структуру



де L1 є приєднаним в одній точці приєднання, вибраний з L1-Q, L1-Q', L1-S, L1-T і необов'язково L1-U, L1-V і L1-Y, у разі наявності, де

L1Q знаходиться на на BRM, де M являє собою O;

L1-Q' знаходиться на на BRM, де M' являє собою -NH;

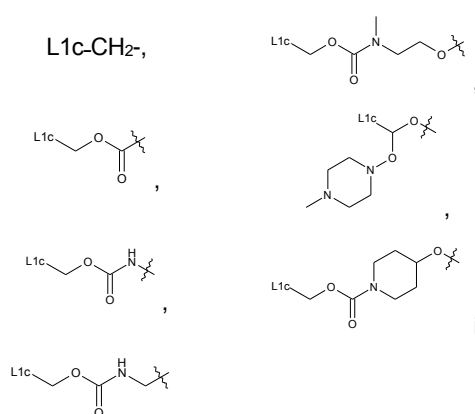
L1-S знаходиться на або на L2;

L1-T знаходиться на на E3LB, де A являє собою групу, ковалентно зв'язану з L2;

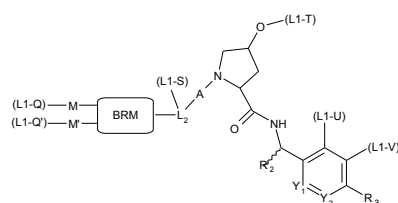
L1-U і L1-V знаходяться на на E3LB; і

L1-Y знаходиться на або на E3LB, де ---- являє собою одинарний або подвійний зв'язок.

18. Кон'югат за п. 8, де K з L1c є вибраним з групи, що складається з:



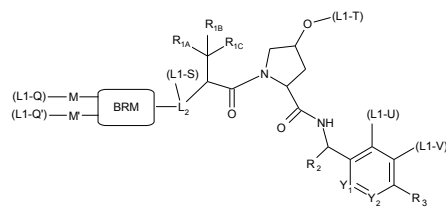
19. Кон'югат за п. 17, який має структуру:



де:

R₃ являє собою ціано або , де ---- являє собою одинарний або подвійний зв'язок.

20. Кон'югат за п. 19, який має структуру:

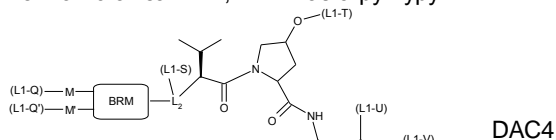


де кожен з R_{1A}, R_{1B} і R_{1C} незалежно являє собою гідроген або C₁₋₅ алкіл; або два з R_{1A}, R_{1B} і R_{1C} разом з атомом карбону, до якого є приєднаним кожен з них, утворюють C₁₋₅ циклоалкіл.

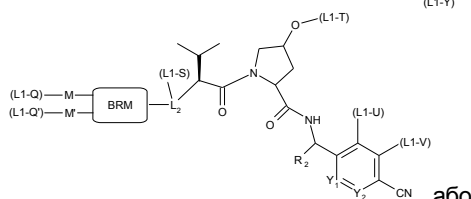
21. Кон'югат за п. 20, де кожен з R_{1A}, R_{1B} і R_{1C} незалежно являє собою гідроген або метил.

22. Кон'югат за п. 21, де кожен з R_{1A} і R_{1B} являє собою метил.

23. Кон'югат за п. 22, який має структуру:

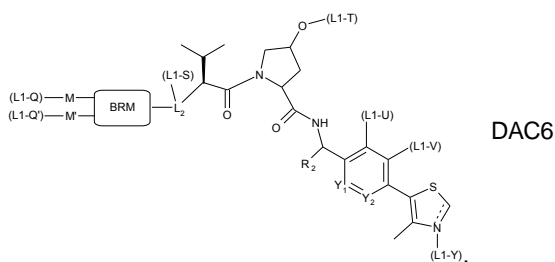


DAC4



DAC5

або



24. Кон'югат за п. 23, де R_2 являє собою гідроген, метил, етил або пропіл.

25. Кон'югат за п. 24, де R_2 являє собою метил.

26. Кон'югат за п. 25, де R_2 є зв'язаним з E3LB як



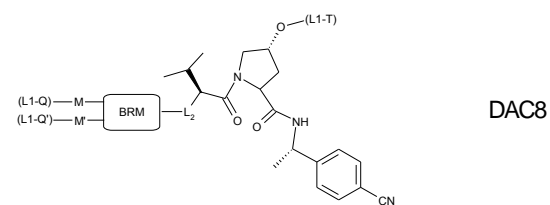
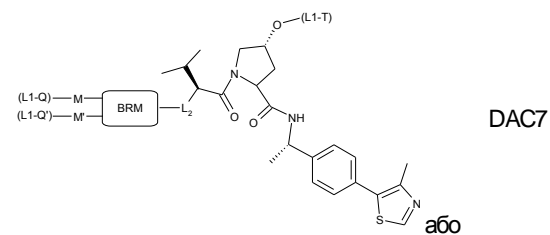
27. Кон'югат за п. 23, де кожен з Y_1 і Y_2 являє собою -CH.

28. Кон'югат за п. 23, де Y_1 являє собою N і Y_2 являє собою -CH.

29. Кон'югат за п. 23, де Y_1 являє собою -CH і Y_2 являє собою N.

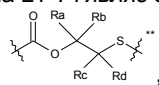
30. Кон'югат за п. 23, де L1 є приєднаним на L1-Q, L1-Q' або L1-T.

31. Кон'югат за п. 30, який має структуру:



32. Кон'югат за п. 17, де:

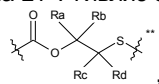
L1 є приєднаним на L1-T і являє собою



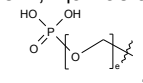
де кожен з R_a , R_b , R_c і R_d є незалежно вибраним з гідрогену та C_1 -залкілу.

33. Кон'югат за п. 17, де:

L1 є приєднаним на L1-T і являє собою



де кожен з R_a , R_b , R_c і R_d є незалежно вибраним з гідрогену та C_1 -залкілу; і при цьому фосфатний фрагмент, що має структуру:



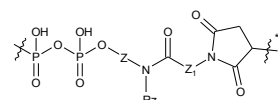
де e дорівнює 0 або 1,

є ковалентно зв'язаним з BRM.

34. Кон'югат за п. 17, де:

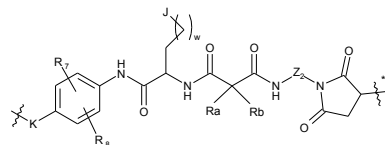
L1 є приєднаним на L1-T і є вибраним з групи, що складається з:

ii) L1b



i

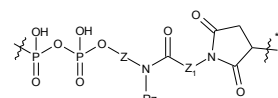
iii) L1c



35. Кон'югат за п. 17, де:

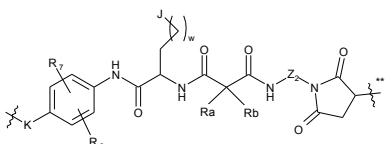
L1 є приєднаним на L1-T і є вибраним з групи, що складається з:

ii) L1b

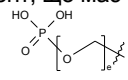


i

iii) L1c



фосфатний фрагмент, що має структуру:



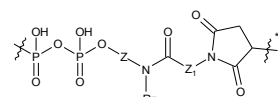
де e дорівнює 0 або 1,

є ковалентно зв'язаним з BRM.

36. Кон'югат за п. 17, де:

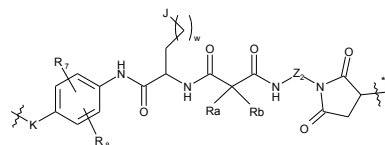
L1 є приєднаним на L1-Q і є вибраним з групи, що складається з:

ii) L1b



i

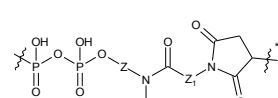
iii) L1c



37. Кон'югат за п. 17, де:

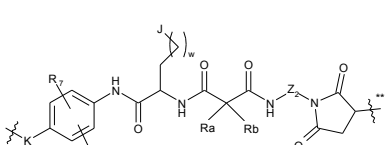
L1 є приєднаним на L1-Q і є вибраним з групи, що складається з:

ii) L1b

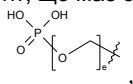


i

iii) L1c



фосфатний фрагмент, що має структуру:



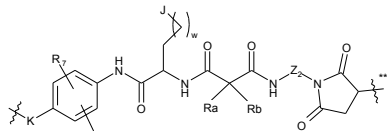
де e дорівнює 0 або 1,

є ковалентно зв'язаним з BRM.

38. Кон'югат за п. 17, де:

L1 є приєднаним на L1-Q" і має структуру:

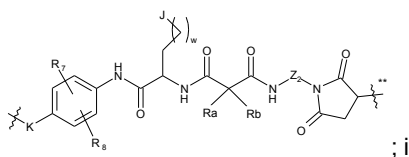
iii) L1c



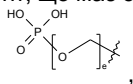
39. Кон'югат за п. 17, де:

L1 є приєднаним на L1-Q" і має структуру:

iii) L1c



фосфатний фрагмент, що має структуру:



де e дорівнює 0 або 1,

є ковалентно зв'язаним з E3LB.

40. Кон'югат за п. 8, де:

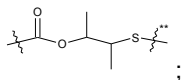
кожен із Z і Z1 є незалежно вибраним з $-(CH_2)_{1-6}-$ і $-(CH_2)_g-[-O-CH_2]_h-$, де g дорівнює 0, 1 або 2 і h дорівнює 1-5.

41. Кон'югат за п. 8, де:

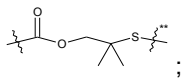
Z2 є вибраним з $-(CH_2)_{1-6}-$ і $-(CH_2)_g-[-O-CH_2]_h-$, де g дорівнює 0, 1 або 2 і h дорівнює 1-5.

42. Кон'югат за п. 8, де L1 є вибраним з групи, що складається з:

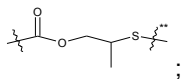
L1a-i)



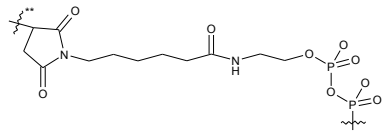
L1a-ii)



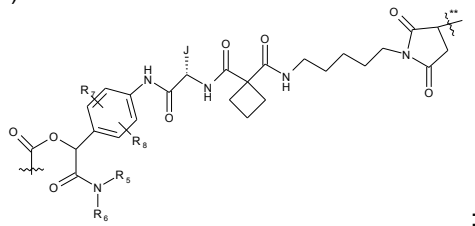
L1a-iii)



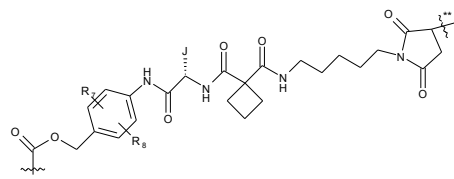
L1b-i)



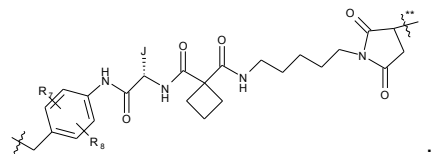
L1c-i)



L1c-ii)



L1c-iii)

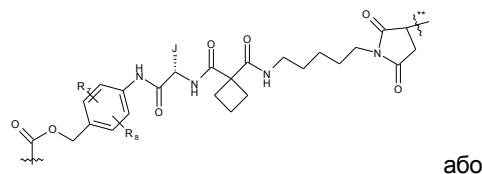


де

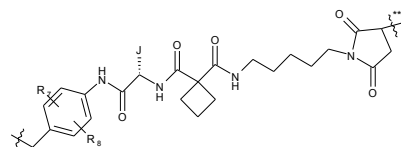
J являє собою $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-NH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_3$; або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$;

R5 і R6 незалежно являють собою гідроген або C1-5 алкіл; або R5 і R6 разом з атомом нітрогену, до якого є приєднаним кожен з них, утворюють необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл; і кожен з R7 і R8 незалежно являє собою гідроген, галоген, C1-5 алкіл, C1-5 алкокси або гідрокси.

43. Кон'югат за п. 42, де L1 є вибраним з групи, що складається з:



або



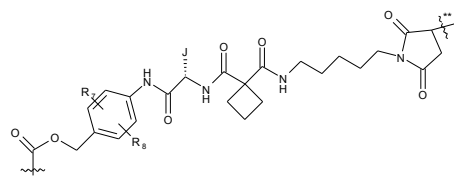
де

J являє собою $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-NH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_3$; або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$; і

кожен з R7 і R8 незалежно являє собою гідроген, галоген, C1-5 алкіл, C1-5 алкокси або гідрокси.

44. Кон'югат за п. 43, де J являє собою $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-NH_2$ або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$.

45. Кон'югат за п. 43, де L1 має структуру:

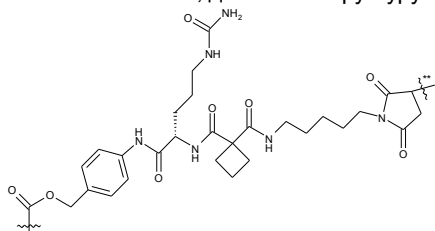


де

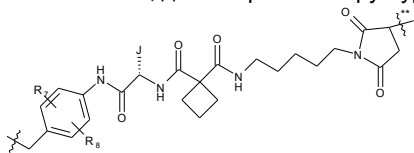
J являє собою $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(O)-NH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_3$; або $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$; і

кожен з R7 і R8 незалежно являє собою гідроген, галоген, C1-5 алкіл, C1-5 алкокси або гідрокси.

46. Кон'югат за п. 45, де L1 має структуру:



47. Кон'югат за п. 43, де лінкер-1 має структуру:

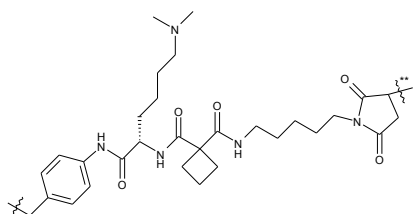


де

J являє собою $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$; або $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; і

кожен з R_7 і R_8 незалежно являє собою гідроген, галоген, C_{1-5} алкіл, C_{1-5} алкокси або гідрокси.

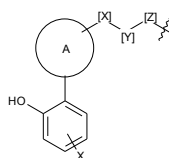
48. Кон'югат за п. 47, де L1 має структуру:



49. Кон'югат за п. 1, де:



Являє собою залишок BRM-зв'язувальної сполуки, що має формулу I:



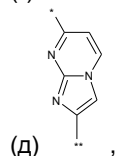
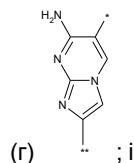
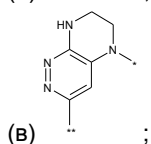
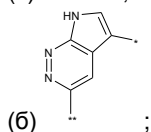
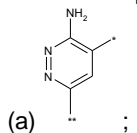
(I),

або її стереоізомеру або таутомеру, або фармацевтично прийнятної солі будь-чого з вищенаведеного, де:

де X являє собою гідроген або галоген;



є вибраним з групи, що складається з:



де у разі (а)-(д), * позначає точку приєднання до [X], або якщо [X] є відсутнім, * позначає точку приєднання до [Y], а ** позначає точку приєднання до фенільного кільця; і при цьому:

(i) [X] являє собою 3-15-членний гетероцикліл або 5-20-членний гетероарил,

за умови, що коли являє собою (а), то [X] не являє собою , або ,

де # позначає точку приєднання до і ## позначає точку приєднання до L2,

[Y] є відсутнім і

[Z] є відсутнім; або

(ii) [X] являє собою 3-15-членний гетероцикліл або 5-20-членний гетероарил, де 3-15-членний гетероцикліл [X] є необов'язково заміщеним одним або більше з -OH або C_{1-6} алкілу,

[Y] є відсутнім і

[Z] являє собою 3-15-членний гетероцикліл або 5-20-членний гетероарил,

за умови, що коли являє собою (а) і [X] являє собою , де & позначає точку приєднання до і && позначає точку приєднання до [Z], то

[Z] не являє собою або , де # позначає точку приєднання до [X] і ## позначає точку приєднання до L2; або

(iii) [X] являє собою 3-15-членний гетероцикліл або 5-20-членний гетероарил,

[Y] являє собою метилен, де метилен [Y] є необов'язково заміщеним однією або більше метильними групами, та

[Z] являє собою 3-15-членний гетероцикліл; або

(iv) [X] є відсутнім,

[Y] являє собою етенілен, де етенілен [Y] є необов'язково заміщеним одним або більше атомами галогену, та


[Z] являє собою 5-20-членний гетероарил,

за умови, що являє собою (а), (б), (г) або (д); або

(v) [X] є відсутнім,

[Y] являє собою етенілен і


[Z] являє собою 5-20-членний гетероарил,

за умови, що  являє собою (а), (б), (г) або (д); або

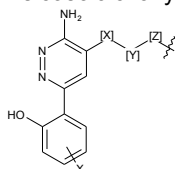
(vi) [X] є відсутнім,

[Y] являє собою циклопропіл або циклобутил і

[Z] являє собою 5-20-членний гетероарил,

за умови, що  являє собою (а), (б), (г) або (д).

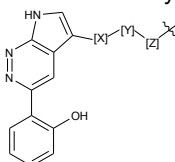
50. Кон'югат за п. 49, де залишок BRM-зв'язувальної сполуки являє собою сполуку формули (I-A):



(I-A),

або її стереоізомер або таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль.

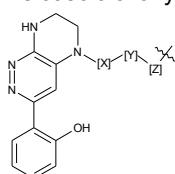
51. Кон'югат за п. 49, де залишок BRM-зв'язувальної сполуки являє собою сполуку формули (I-B):



(I-B),

або її стереоізомер або таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль.

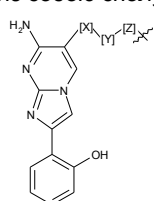
52. Кон'югат за п. 49, де залишок BRM-зв'язувальної сполуки являє собою сполуку формули (I-B):



(I-B),

або її стереоізомер або таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль.

53. Кон'югат за п. 49, де залишок BRM-зв'язувальної сполуки являє собою сполуку формули (I-Г):

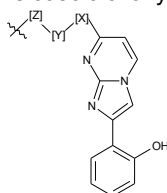


(I-Г),

де X являє собою гідроген або галоген,

або її стереоізомер або таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль.

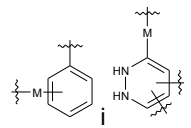
54. Кон'югат за п. 49, де залишок BRM-зв'язувальної сполуки являє собою сполуку формули (I-Д):



(I-Д),

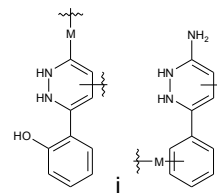
або її стереоізомер або таутомер, або її фармацевтично прийнятну сіль.

55. Кон'югат за п. 49, де залишок BRM-зв'язувальної сполуки містить щонайменше один фрагмент, вибраний з групи, що складається з:

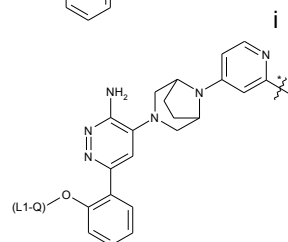
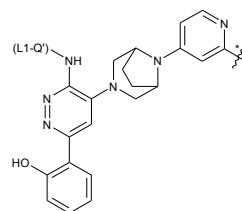
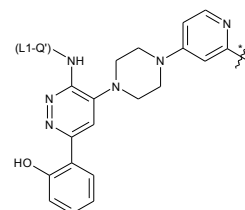
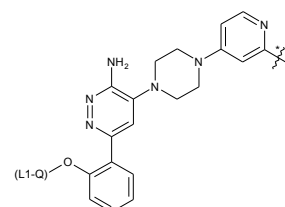


де M являє собою -NH або оксиген і є ковалентно зв'язаним з L1-Q.

56. Кон'югат за п. 55, де залишок BRM-зв'язувальної сполуки містить фрагмент, вибраний з групи, що складається з:



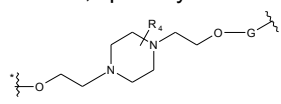
57. Кон'югат за п. 56, де BRM являє собою залишок:



де  являє собою точку приєднання до L2.

58. Кон'югат за п. 1, де:

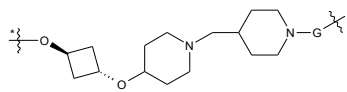
L2 являє собою лінкер-2, ковалентно зв'язаний з E3Lb і BRM, причому вказаний L2 має формулу:



L2a

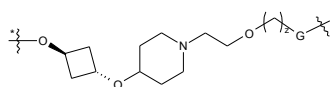
де

R₄ являє собою гідроген або метил,



L2b

або



L2c

де
z дорівнює одиниці або нулю,

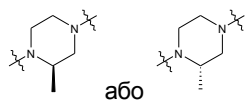
G являє собою або -C(O)NH-; i

являє собою точку приєднання до BRM.

59. Кон'югат за п. 58, де R₄ являє собою гідроген.

60. Кон'югат за п. 58, де R₄ являє собою метил.

61. Кон'югат за п. 60, де R₄ являє собою метил, вказаний нижче:



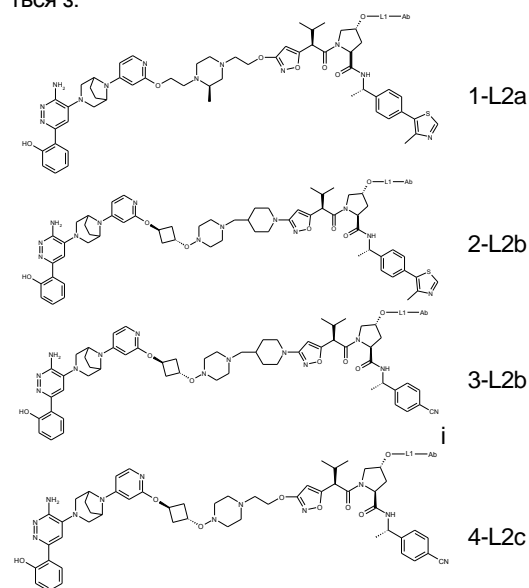
або

62. Кон'югат за п. 1, вибраний з групи, що складається з:

	L1-CIDE-BRM1-10
	L1-CIDE-BRM1-9
	L1-CIDE-BRM1-19
	L1-CIDE-BRM1-13
	L1-CIDE-BRM1-20
	L1-CIDE-BRM1-11
	L1-CIDE-BRM1-12
	L1-CIDE-BRM1-14

	L1-CIDE-BRM1-7
	L1-CIDE-BRM1-8
	L1-CIDE-BRM1-16
	L1-CIDE-BRM1-17
	L1-CIDE-BRM1-18
	L1-CIDE-BRM1-21
	L1-CIDE-BRM1-22

63. Кон'югат за п. 1, вибраний з групи, що складається з:



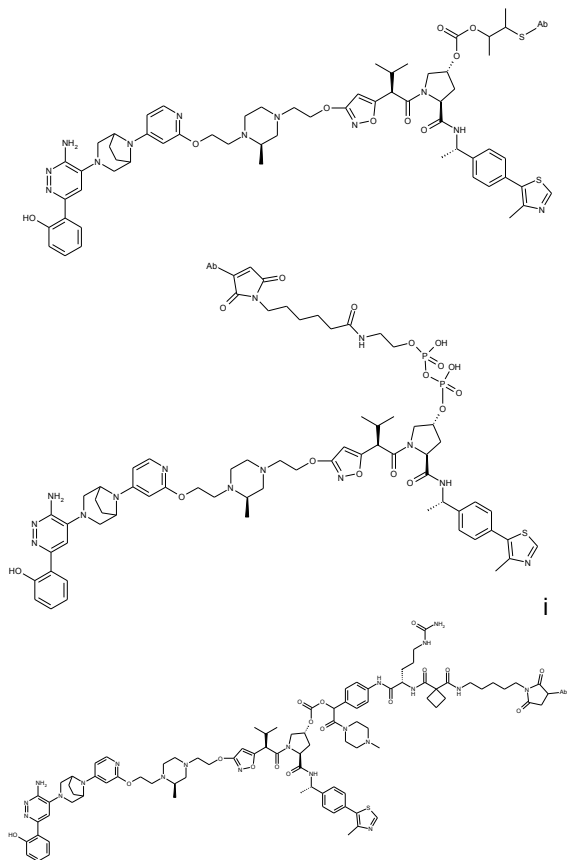
1-L2a

2-L2b

3-L2b

4-L2c

64. Кон'югат за п. 1, вибраний з групи, що складається з:



65. Кон'югат за п. 1, де p має значення від приблизно 5 до приблизно 14.

66. Кон'югат за п. 1, де p має значення від приблизно 5 до приблизно 10.

67. Фармацевтична композиція, яка містить кон'югат за п. 1 та один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

68. Спосіб лікування захворювання у людини, що потребує цього, який включає введення вказаній людині ефективної кількості кон'югата за п. 1 або композиції за п. 47.

69. Спосіб за п. 68, причому вказане захворювання являє собою рак.

70. Спосіб за п. 68, причому вказаний рак є BRM-залежним.

71. Спосіб за п. 68, причому вказаний рак являє собою недрібноклітинний рак легені.

72. Спосіб зменшення рівня цільового білка BRM у суб'єкта, який включає введення вказаному суб'єкту кон'югата за п. 1 або композиції за п. 69, причому вказана частина BRM зв'язує вказаний цільовий білок BRM, при цьому убиквітинлігаза здійснює розщеплення вказаного зв'язаного цільового білка BRM, при цьому відбувається зменшення рівня вказаного цільового білка BRM.

(31) 63/053,340

(32) 17.07.2020

(33) US

(85) 05.07.2023

(86) PCT/US2021/041998, 16.07.2021

(71) ФАРМЕЙН КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Дзянь Хань (US), Яо Яо (US), Кастілло Джерардо М. (US), Нісімото-Ашфілд Акіо (US), Вентосілла Крістіан (US), Болотін Елайджа (US)

(54) ЧАСТКОВИЙ АГОНІСТ РЕЦЕПТОРА V1A І СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Композиція, яка містить пептид, що є частковим агоністом V1a, формули (A), [Mpa-Tyr-Phe-Z-Asn-Cys-Pro-B(X)_a-Gly-NH₂] [SEQ ID NO. 1-2]

(A),

або його фармацевтично ефективну сіль,

де

залишки Mpa і Cys ковалентно зв'язані дисульфідним зв'язком,

Z являє собою Hgn або Gln;

при цьому, якщо Z являє собою Hgn [SEQ ID NO. 1], B являє собою будь-який із L-Lys, D-Lys, L-Orn, D-Orn, L-Dab, D-Dab, L-Dap або D-Dap, і

X являє собою амінокислотний залишок, бічний до R-групи B, при цьому амінокислотний залишок у кожному випадку незалежно вибраний із Gly, L-Ala, D-Ala, L-Lys, D-Lys, L-Orn, D-Orn, L-Glu, D-Glu, L-Asp і D-Asp, й а являє собою ціле число від 0 до 10, або X являє собою фрагмент, одержаний із C₃₋₁₂жирної кислоти, що містить первинну аміногрупу при атомі вуглецю, відмінному від альфа-атома вуглецю, бічної до R-групи B, й а являє собою ціле число від 1 до 3;

при цьому, якщо Z являє собою Gln [SEQ ID NO. 2],

B являє собою будь-який із L-Lys, D-Lys, L-Orn, D-Orn, L-Dab, D-Dab, L-Dap або D-Dap, і

X являє собою амінокислотний залишок, бічний до R-групи B, при цьому амінокислотний залишок у кожному випадку незалежно вибраний із Gly, L-Ala, D-Ala, L-Lys, D-Lys, L-Orn, D-Orn, L-Glu, D-Glu, L-Asp і D-Asp, й а являє собою ціле число від 6 до 10, або X являє собою фрагмент, одержаний із C₃₋₁₂жирної кислоти, що містить первинну аміногрупу при атомі вуглецю, відмінному від альфа-атома вуглецю, бічної до R-групи B, й а являє собою ціле число від 1 до 3; і

де композиція характеризується терапевтичним індексом, що становить щонайменше 20.

2. Композиція за п. 1, де Z являє собою Hgn, і B являє собою Lys.

3. Композиція за п. 1 або п. 2, де Z являє собою Hgn, X являє собою Gly, й а дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10.

4. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де Z являє собою Hgn, X являє собою Gly, й а дорівнює 6, 7, 8, 9 або 10.

5. Композиція за п. 1, де Z являє собою Gln, і B являє собою L-Lys.

6. Композиція за п. 1 або п. 5, де Z являє собою Gln, X являє собою Gly, й а дорівнює 6, 7, 8, 9 або 10.

7. Композиція за п. 1, де Z являє собою Hgn, і B являє собою D-Lys.

8. Композиція за п. 1, де Z являє собою Hgn, і B являє собою L-Orn.

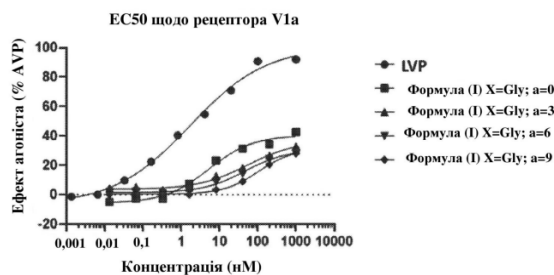
(21) а 2023 00604
(22) 16.07.2021

(51) МПК
A61P 1/16 (2006.01)
C07K 7/14 (2006.01)
C07K 7/16 (2006.01)
C07K 7/50 (2006.01)

9. Композиція за п. 1, де Z являє собою Hgn, і В являє собою D-Orn.
 10. Композиція за п. 1, де Z являє собою Hgn, і В являє собою L-Dab.
 11. Композиція за п. 1, де Z являє собою Hgn, і В являє собою D-Dab.
 12. Композиція за п. 1, де Z являє собою Hgn, і В являє собою L-Dar.
 13. Композиція за п. 1, де Z являє собою Hgn, і В являє собою D-Dar.
 14. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, що додатково містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину,
 де фармацевтично прийнятна допоміжна речовина необов'язково містить буфер, що проявляє буферну дію в діапазоні pH від 3,5 до 6,5, і
 де буфер необов'язково вибраний з ацетатного буфера, цитратного буфера, сукцинатного буфера, гістидинового буфера або будь-якої їх комбінації.
 15. Спосіб лікування суб'єкта, який потребує цього, терапевтично ефективної дози композиції за будь-яким із пп. 1-13, де у суб'єкта наявний стан, вибраний із фіброзу печінки, цирозу, портальної гіпертензії, асцити, варикозного розширення вен стравоходу, варикозного розширення вен фундального відділу шлунка, кровотечі, артеріальної гіпотензії, гепаторенального синдрому й будь-якої їх комбінації, або
 де у суб'єкта наявний фіброз печінки; або
 де у суб'єкта наявний цироз; або
 де у суб'єкта наявна портальна гіпертензія; або
 де у суб'єкта наявний асцит; або
 де у суб'єкта наявний рефрактерний асцит; або
 де у суб'єкта наявне варикозне розширення вен стравоходу; або
 де у суб'єкта наявне варикозне розширення вен шлунка у фундальному відділі; або
 де у суб'єкта наявне варикозне розширення вен із кровотечею; або
 де у суб'єкта наявна артеріальна гіпотензія; або
 де у суб'єкта наявний гепаторенальний синдром.
 16. Спосіб за п. 15, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної дози композиції за будь-яким із пп. 2-6.
 17. Спосіб за п. 15, де Z являє собою Hgn, В являє собою L-Lys, і X являє собою Gly.
 18. Спосіб за п. 17, де а дорівнює 6.
 19. Спосіб за п. 15, де Z являє собою Gln, і В являє собою L-Lys.
 20. Спосіб за будь-яким із пп. 15-19, де у суб'єкта наявні цироз і портальна гіпертензія.
 21. Спосіб за будь-яким із пп. 15-20, де у суб'єкта наявна портальна гіпертензія, що характеризується градієнтом печінкового венозного тиску 5 мм рт. ст. і більше.
 22. Спосіб за будь-яким із пп. 15-21, де у суб'єкта наявна клінічно значуща портальна гіпертензія, що характеризується градієнтом печінкового венозного тиску 10 мм рт. ст. і більше.
 23. Спосіб за будь-яким із пп. 15-22, де у суб'єкта наявний асцит.
 24. Спосіб за будь-яким із пп. 15-23, де у суб'єкта наявний рефрактерний асцит.
 25. Спосіб за будь-яким із пп. 15-24, де у суб'єкта наявне варикозне розширення вен.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 15-25, де у суб'єкта наявна кровотеча з варикозно розширених вен.
 27. Спосіб за будь-яким із пп. 15-26, де у суб'єкта середнє значення артеріального тиску становить нижче ніж 95 мм рт. ст.
 28. Спосіб за будь-яким із пп. 15-27, де введення передбачає парентеральне введення.
 29. Спосіб за будь-яким із пп. 15-28, де введення передбачає внутрішньовенне введення.
 30. Спосіб за будь-яким із пп. 15-28, де введення передбачає підшкірне введення.
 31. Спосіб за будь-яким із пп. 15-28, де введення передбачає повільну інфузію.
 32. Спосіб за будь-яким із пп. 15-30, де введення передбачає болюсне введення.
 33. Спосіб за будь-яким із пп. 15-30 і п. 32, де введення передбачає частоту, що становить три рази на день або менше.
 34. Спосіб за п. 33, де введення здійснюють тільки в денний час із 6:00 до 18:00 із частотою один раз кожні 4-6 годин, і де введення не здійснюють у нічний час із 18:00 до 6:00.
 35. Спосіб за будь-яким із пп. 15-34, що додатково включає введення антагоніста V2.
 36. Спосіб за п. 35, де антагоніст V2 вводять протягом 1-8 годин, переважно 1-3 годин, до або після введення часткового агоніста V1a, переважно до введення часткового агоніста V1a.
 37. Спосіб лікування суб'єкта, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної дози фармацевтичної композиції, яка містить пептид формули (B), що вводиться протягом 1-8 годин, переважно 1-3 годин, до або після введення терапевтично ефективної дози антагоніста V2, переважно після введення терапевтично ефективної дози антагоніста V2, де пептид формули (B) являє собою пептид, що є агоністом V1a, формули (B), [X'-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys(Z)_n-Gly-NH₂] [SEQ ID NO. 3-4] (B), або його фармацевтично прийнятну сіль, де X' являє собою (U)_n-Cys або Mpa, при цьому, якщо X' являє собою (U)_n-Cys, і (Z)_n є відсутнім [SEQ ID NO. 3], 2 залишки Cys ковалентно зв'язані дисульфідним зв'язком; U являє собою амінокислотний залишок і в кожному випадку незалежно вибраний із Gly, L-Ala, D-Ala, L-Lys, D-Lys, L-Orn, D-Orn, L-Glu, D-Glu, L-Asp і D-Asp, і с являє собою ціле число від 0 до 10; і при цьому, якщо X' являє собою Mpa [SEQ ID NO. 4], залишки Mpa і Cys ковалентно зв'язані дисульфідним зв'язком, Z являє собою амінокислотний залишок, бічний до R-групи Lys, і в кожному випадку незалежно вибраний із Gly, D-Ala, L-Ala, D-Lys, L-Lys, D-Orn, L-Orn, D-Glu, L-Glu, D-Asp і L-Asp, і d являє собою ціле число від 0 до 5, де у суб'єкта наявний стан, вибраний із фіброзу печінки, цирозу, портальної гіпертензії, асцити, варикозного розширення вен стравоходу, варикозного розширення вен фундального відділу шлунка, кровотечі, артеріальної гіпотензії, гепаторенального синдрому й будь-якої їх комбінації; або

де у суб'єкта наявний фіброз печінки; або
 де у суб'єкта наявний цироз; або
 де у суб'єкта наявна портальна гіпертензія; або
 де у суб'єкта наявне варикозне розширення вен стравоходу; або
 де у суб'єкта наявне варикозне розширення вен фундального відділу шлунка; або
 де у суб'єкта наявне варикозне розширення вен із кровотечею; або
 де у суб'єкта наявна артеріальна гіпотензія; або
 де у суб'єкта наявний гепаторенальний синдром.
 38. Спосіб за п. 37, де пептид, що є агоністом V1a, формули (B) являє собою пептид, що є агоністом V1a, формули (III),
 $[(U)_c\text{-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH}_2]$
 [SEQ ID NO. 7]
 (III),
 або його фармацевтично ефективну сіль,
 де
 2 залишки Cys ковалентно зв'язані дисульфідним зв'язком,
 U являє собою амінокислотний залишок і в кожному випадку незалежно вибраний із Gly, L-Ala, D-Ala, L-Lys, D-Lys, L-Orn, D-Orn, L-Glu, D-Glu, L-Asp і D-Asp, і с являє собою ціле число від 0 до 10.
 39. Спосіб за п. 37, де пептид, що є агоністом V1a, формули (B) являє собою пептид, що є агоністом V1a, формули (IV),
 $[Mpa\text{-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys(Z)}_d\text{-Gly-NH}_2]$
 [SEQ ID NO. 4]
 (IV),
 або його фармацевтично ефективну сіль,
 де
 залишки Mpa і Cys ковалентно зв'язані дисульфідним зв'язком,
 Z являє собою амінокислотний залишок, бічний до R-групи Lys, і в кожному випадку незалежно вибраний із Gly, D-Ala, L-Ala, D-Lys, L-Lys, D-Orn, L-Orn, D-Glu, L-Glu, D-Asp і L-Asp, і
 d являє собою ціле число від 0 до 5.
 40. Спосіб за будь-яким із пп. 35-39, де антагоніст V2 передбачає мозаваптан, толваптан, фосфатний естер толваптану, сатаваптан, ліксиваптан, коніваптан, RWJ-351647, VP-343, VP-393, [PmP1, D-Ile2, Ile4, Arg8, Ala9]-вазопресин, [PmP1, D-Ile2, Ile4, Arg8]-вазопресин, [PmP1, D-Ile2, Ile4, Arg8, Ala9]-вазопресин-(1-8)-ОН або будь-яку їх комбінацію.
 41. Спосіб за будь-яким із п. 35 або п. 40, де антагоністом V2 є толваптан, який необов'язково вводять парентерально в дозі від 1 мкг/кг до 300 мкг/кг.
 42. Спосіб за будь-яким із пп. 35-41, де суб'єктом є людина, й антагоністом V2 є толваптан, який необов'язково вводять парентерально в дозі від 2 мг до 7 мг.
 43. Спосіб за будь-яким із п. 38 і пп. 40-42, де фармацевтична композиція містить пептид, що є агоністом V1a, формули (III) або його фармацевтично прийнятну сіль, де U являє собою Gly, і с дорівнює 3; де антагоніст V2 передбачає толваптан; і де вагове співвідношення дози пептиду, що є агоністом V1a, і толваптану становить від 1:6 до 1:2.
 44. Спосіб за будь-яким із пп. 15-43, де частковий агоніст V1a або агоніст V1a вводять у дозі, що становить менше ніж 150 нмоль/доза/кг.



ФІГ. 2

(21) а 2022 02645 (51) МПК (2023.01)
 (22) 23.12.2020 А61Р 35/00
 С07К 16/28 (2006.01)

(31) 19219359.7

(32) 23.12.2019

(33) EP

(31) 20152510.2

(32) 17.01.2020

(33) EP

(85) 09.08.2022

(86) РСТ/ЕР2020/087735, 23.12.2020

(71) СОТІО БІОТЕК А.С. (CZ)

(72) Баммерт Лукас (CH), Кирич Саділкова Ленка (CZ), Госкова Симона (CZ), Іва Валентова (CZ), Вальдмайер Лоренц (CH), Берлі Роджер (CH), Мебіус Ульріх (DE)

(54) ПУХЛИНОСПЕЦИФІЧНІ АНТИТІЛА ДО КЛАУДИНУ 18.2

(57) 1. Антитіло або його фрагмент, що зв'язується з CLDN18.2, де антитіло або його фрагмент демонструє підвищене зв'язування з пухлинною тканиною, що експресує CLDN18.2, порівняно зі здоровою тканиною, яка експресує CLDN18.2.

2. Антитіло або його фрагмент, що зв'язується з CLDN18.2, що містить HCDR1, HCDR2 та HCDR3 послідовності SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 та SEQ ID NO: 23, відповідно, та LCDR1, LCDR2 та LCDR3 послідовності SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25 та SEQ ID NO: 26, відповідно.

3. Антитіло або його фрагмент за пунктом 1 або 2, що містить:

a. HCDR1, HCDR2 та HCDR3 послідовності SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 15 та SEQ ID NO: 3, відповідно, та LCDR1, LCDR2 та LCDR3 послідовності SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 та SEQ ID NO: 6, відповідно;

b. HCDR1, HCDR2 та HCDR3 послідовності SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 16 та SEQ ID NO: 3, відповідно, та LCDR1, LCDR2 та LCDR3 послідовності SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 та SEQ ID NO: 6, відповідно;

c. HCDR1, HCDR2 та HCDR3 послідовності SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 16 та SEQ ID NO: 3, відповідно, та LCDR1, LCDR2 та LCDR3 послідовності SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 14 та SEQ ID NO: 11, відповідно;

d. HCDR1, HCDR2 та HCDR3 послідовності SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 16 та SEQ ID NO: 3, відповідно, та LCDR1, LCDR2 та LCDR3 послідовності SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 та SEQ ID NO: 11, відповідно;

e. HCDR1, HCDR2 та HCDR3 послідовності SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 15 та SEQ ID NO: 3, відповідно,

амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 51;

c. послідовність важкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю важкого ланцюга SEQ ID NO: 47 та послідовність легкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності з амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 52;

d. послідовність важкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю важкого ланцюга SEQ ID NO: 47 та послідовність легкого ланцюга має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 53;

e. послідовність важкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю важкого ланцюга SEQ ID NO: 48 та послідовність легкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 51;

f. послідовність важкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю важкого ланцюга SEQ ID NO: 47 та послідовність легкого ланцюга має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 54;

g. послідовність важкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю важкого ланцюга SEQ ID NO: 49 та послідовність легкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 53;

h. послідовність важкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю важкого ланцюга SEQ ID NO: 50 та послідовність легкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 54;

i. послідовність важкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю важкого ланцюга SEQ ID NO: 50 та послідовність легкого

ланцюга має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 51;

j. послідовність важкого ланцюга, яка має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю важкого ланцюга SEQ ID NO: 50 та послідовність легкого ланцюга має щонайменше 80%, щонайменше 85%, щонайменше 90%, щонайменше 95% або щонайменше 98% ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю легкого ланцюга SEQ ID NO: 52

переважно містить:

k. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 46 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 51;

l. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 47 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 51;

m. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 47 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 52;

n. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 47 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 53;

o. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 48 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 51;

p. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 47 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 54;

q. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 49 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 53;

r. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 50 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 54;

s. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 50 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 51;

t. послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 50 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 52, або його версії з сконструйованим доменом Fc.

8. Антитіло або його фрагмент, що зв'язується з CLDN18.2, де антитіло або його фрагмент

(i) зв'язується з тим самим епітопом, що й антитіло, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 46 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 51;

(ii) конкурує за зв'язування з антитілом, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 46 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 51; та/або

(iii) конкурентно інгібує зв'язування антитіла, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 46 та послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO: 51, з CLDN18.2.

9. Антитіло або його фрагмент за будь-яким одним з пунктів 1-8, де антитіло або його фрагмент

a. є IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, синтетичним IgG, IgM, F(ab)₂, Fv, scFv, IgGACH2, F(ab)₂, scFvCH3, Fab, VL, VH, scFv4, scFv3, scFv2, dsFv, Fv, scFv-Fc, (scFv)₂, неруйнівним IgG, діатілом, двоалентним антитілом або його Fc-сконструйованими версіями;

b. є гуманізованим;

c. не зв'язується з CLDN18.1;

d. є ізольованим; та/або

e. є менш чутливими до посттрансляційного дезамідування, ніж IMAB362.

10. Антитіло або його фрагмент за будь-яким одним з пунктів 1-9, де підвищене зв'язування з пухлинною тканиною, що експресує CLDN18.2, порівняно зі

здоровою тканиною, що експресує CLDN18.2, вимірюють за допомогою проточної цитометрії або імуногістохімії.

11. Антитіло або його фрагмент за будь-яким одним з пунктів 1-9, де антитіло або його фрагмент зв'язується з CLDN18.2, експресованим у клітинах HEK293T або клітинах PA-TU-8988-High зі значенням EC50, яке щонайменше в 1,1 рази вище, щонайменше в 1,2 рази вище, щонайменше в 1,5 рази вище, щонайменше в 2 рази вище або щонайменше в 2,5 рази вище, але не більш ніж у 3 рази вище, ніж значення EC50 зв'язування IMAV362 з CLDN18.2, експресованого в клітинах HEK293T або клітинах PA-TU-8988-High, де, необов'язково, зв'язування вимірюють титруванням за допомогою проточної цитометрії (FC).

12. Нуклеїнова кислота, що кодує антитіло або його фрагмент за будь-яким з пунктів 1-11.

13. Вектор, що містить нуклеїнову кислоту за пунктом 12.

14. Клітина-господар, що містить нуклеїнову кислоту за пунктом 12 або вектор за пунктом 13.

15. Антитіло або його фрагмент за будь-яким одним з пунктів 1-11, нуклеїнова кислота за пунктом 12, вектор за пунктом 13 або клітина-господар за пунктом 14 для використання в лікуванні суб'єкта, що

а. страждає від,

б. піддається ризику розвитку та/або

с. під час діагностики

пухлинне захворювання; де, необов'язково, неопластична хвороба вибрана з групи, що складається з раку підшлункової залози, шлунка, стравоходу, яєчників та легенів.

(21) **a 2022 04861**
(22) 26.05.2021

(51) МПК (2023.01)
A61P 35/00
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(31) 63/030,448

(32) 27.05.2020

(33) US

(31) 63/057,958

(32) 29.07.2020

(33) US

(31) 63/094,931

(32) 22.10.2020

(33) US

(85) 19.12.2022

(86) РСТ/ВВ2021/054582, 26.05.2021

(71) ЯНССЕН БАЙОТЕК, ІНК. (US)

(72) Ло Цзіньцзянь (US), Брітінгем Реймонд (US), І Фан (US), Бродер Скотт Р. (US), Ганесан Раджумар (US), Гувер Жаклін (US), Джейкобс Стівен А. (US), Кейн Коллін М. (US), Сінг Санджая (US), Зволак Адам (US), Бхатт Трівені К. (US), Фелдкамп Майкл Денніс (US), Лапорт Шеррі Лінн (US)

(54) **БІЛКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ ДОМЕНИ CD3, ТА ЇХНЄ ЗАСТОСУВАННЯ**

(57) 1. Виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, що зв'язує кластер диференціації 3ε (CD3ε), де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить:

а. ділянку, яка визначає комплементарність, важкого ланцюга (HCDR) 1, HCDR2 і HCDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 23 і ділянку, яка визначає комплементарність, легкого ланцюга (LCDR) 1, LCDR2 й LCDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 24;

б. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 23 й LCDR1, LCDR2 й LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 27;

с. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 23 й LCDR1, LCDR2 й LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 28;

д. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 23 й LCDR1, LCDR2 й LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 29; або

е. HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із VH із SEQ ID NO: 23 й LCDR1, LCDR2 й LCDR3 із VL із SEQ ID NO: 30.

2. Виділений білок за п. 1, який містить HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 й LCDR3 з

а. SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10 і 11 відповідно;

б. SEQ ID NO: 12, 13, 14, 15, 16 і 17 відповідно; або

с. SEQ ID NO: 18, 19, 20, 21, 16 і 22 відповідно.

3. Виділений білок за п. 1 або 2, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, являє собою scFv, (scFv)₂, Fv, Fab, F(ab')₂, Fd, dAb або VHH.

4. Виділений білок за п. 3, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, являє собою Fab.

5. Виділений білок за п. 3, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, являє собою scFv.

6. Виділений білок за п. 5, де scFv містить, від N- до C-кінця, VH, перший лінкер (L1) і VL (VH-L1-VL) або VL, L1 і VH (VL-L1-VH).

7. Виділений білок за п. 6, де L1 містить

а. приблизно 5-50 амінокислот;

б. приблизно 5-40 амінокислот;

с. приблизно 10-30 амінокислот; або

д. приблизно 10-20 амінокислот.

8. Виділений білок за п. 6, де L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 або 64.

9. Виділений білок за п. 8, де L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 31, 37 або 64.

10. Виділений білок за будь-яким із пп. 1-9, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 24, 27, 28, 29 або 30.

11. Виділений білок за п. 10, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить:

а. VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 24;

б. VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 27;

с. VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 28;

д. VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 29; або

е. VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 30.

12. Виділений білок за будь-яким із пп. 1-11, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 або 74.

13. Виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH) із SEQ ID NO: 23 і варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL) із SEQ ID NO: 103.

14. Виділений білок за п. 13, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, являє собою scFv, (scFv)₂, Fv, Fab, F(ab')₂, Fd, dAb або VHH.

15. Виділений білок за п. 14, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, являє собою Fab.

16. Виділений білок за п. 14, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, являє собою scFv.

17. Виділений білок за п. 16, де scFv містить, від N-до C-кінця, VH, перший лінкер (L1) і VL (VH-L1-VL) або VL, L1 і VH (VL-L1-VH).

18. Виділений білок за п. 17, де L1 містить

- приблизно 5-50 амінокислот;
- приблизно 5-40 амінокислот;
- приблизно 10-30 амінокислот; або
- приблизно 10-20 амінокислот.

19. Виділений білок за п. 18, де L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 або 64.

20. Виділений білок за п. 19, де L1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 31, 37 або 64.

21. Виділений білок за пп. 13-20, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 24, 27, 28, 29 або 30.

22. Виділений білок за п. 21, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, містить:

- VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 24;
- VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 27;
- VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 28;
- VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 29; або
- VH із SEQ ID NO: 23 та VL із SEQ ID NO: 30.

23. Виділений білок за будь-яким із пп. 1-22, де виділений білок являє собою мультиспецифічний білок.

24. Виділений білок за п. 23, де мультиспецифічний білок являє собою біспецифічний білок.

25. Виділений білок за п. 23, де мультиспецифічний білок являє собою триспецифічний білок.

26. Виділений білок за будь-яким із пп. 1-25, який додатково містить константну ділянку імуноглобуліну (Ig) або фрагмент такої константної ділянки Ig.

27. Виділений білок за п. 26, де фрагмент константної ділянки Ig містить ділянку Fc.

28. Виділений білок за п. 26, де фрагмент константної ділянки Ig містить домен CH2.

29. Виділений білок за п. 26, де фрагмент константної ділянки Ig містить домен CH3.

30. Виділений білок за п. 26, де фрагмент константної ділянки Ig містить домен CH2 і домен CH3.

31. Виділений білок за п. 26, де фрагмент константної ділянки Ig містить щонайменше частину шарніра, домен CH2 і домен CH3.

32. Виділений білок за п. 26, де фрагмент константної ділянки Ig містить шарнір, домен CH2 і домен CH3.

33. Виділений білок за будь-яким із пп. 26-32, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, кон'югований із N-кінцем константної ділянки Ig або фрагментом константної ділянки Ig.

34. Виділений білок за будь-яким із пп. 26-32, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, кон'югований із C-кінцем константної ділянки Ig або фрагментом константної ділянки Ig.

35. Виділений білок за будь-яким із пп. 26-32, де антигензв'язувальний домен, який зв'язує CD3ε, кон'югований із константною ділянкою Ig або фрагментом константної ділянки Ig через другий лінкер (L2).

36. Виділений білок за п. 35, де L2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 31, 32, 33, 34,

35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 або 64.

37. Виділений білок за будь-яким із пп. 23-36, де мультиспецифічний білок містить антигензв'язувальний домен, який зв'язує антиген, який **відрізняється** від CD3ε.

38. Мультиспецифічне антитіло за п. 37, де антиген клітинної поверхні є пухлиноасоційованим антигеном.

39. Виділений білок за будь-яким із пп. 26-38, де константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig являє собою ізотип IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4.

40. Виділений білок за будь-яким із пп. 26-39, де константна ділянка Ig або фрагмент константної ділянки Ig містить щонайменше одну мутацію, яка призводить до послабленого зв'язування білка з Fcγ-рецептором (FcγR).

41. Виділений білок за п. 40, де щонайменше одну мутацію, яка призводить до послабленого зв'язування білка з FcγR, вибирають із групи, яка складається з F234A/L235A, L234A/L235A, L234A/L235A/D265S, V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S, F234A/L235A, S228P/F234A/L235A, N297A, V234A/G237A, K214T/E233P/L234V/L235A/G236-видаленої/A327G/-P331A/D365E/L358M, H268Q/V309L/A330S/P331S, S267E/L328F, L234F/L235E/D265A, L234A/L235A/G237A/-P238S/H268A/A330S/P331S, S228P/F234A/L235A/-G237A/P238S і S228P/F234A/L235A/G236-видаленої/G237A/P238S, де нумерація залишків відповідає індексу EU.

42. Виділений білок за будь-яким із пп. 40-41, де FcγR являє собою FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB або FcγRIII, або будь-яку їхню комбінацію.

43. Виділений білок за будь-яким із пп. 26-42, де білок містить щонайменше одну мутацію в домені CH3 константної ділянки Ig.

44. Виділений білок за п. 38, де щонайменше одну мутацію в домені CH3 константної ділянки Ig вибирають із групи, яка складається з T350V, L351Y, F405A, Y407V, T366Y, T366W, T366L, F405W, T394W, K392L, T394S, Y407T, Y407A, T366S/L368A/Y407V, L351Y/-F405A/Y407V, T366I/K392M/T394W, F405A/Y407V, T366L/K392M/T394W, T366L/K392L/T394W, L351Y/Y407A, L351Y/Y407V, T366A/K409F, T366V/K409F, T366A/-K409F, T350V/L351Y/F405A/Y407V та T350V/T366L/-K392L/T394W, де нумерація залишків відповідає індексу EU.

45. Фармацевтична композиція, яка містить виділений білок за будь-яким із пп. 1-44, та фармацевтичний прийнятний носій.

46. Полінуклеотид, який кодує виділений білок за будь-яким із пп. 1-44.

47. Вектор, який містить полінуклеотид за п. 46.

48. Клітина-хазяїн, яка містить вектор за п. 47.

49. Спосіб отримання виділеного білка за будь-яким із пп. 1-44, який включає культивування клітини-хазяїна за п. 48 в умовах, у яких білок експресується, та виділення білка, який продукується клітиною-хазяїном.

50. Спосіб лікування злоякісного новоутворення в суб'єкта, який включає введення терапевтично ефективної кількості виділеного антитіла за будь-яким із пп. 1-44 суб'єкту, який цього потребує, для лікування злоякісного новоутворення.

51. Антидіотипічне антитіло, яке зв'язується з виділеним білком за будь-яким із пп. 1-50.

52. Виділений білок, який містить антигензв'язувальний домен, який зв'язується з епітопом на CD3ε (SEQ ID NO: 1), де епітоп являє собою епітоп уривчастого типу, який містить амінокислотні послідовності із SEQ ID NO: 100, 101 і 102.

53. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотну послідовність, яку вибирають із групи, яка складається з SEQ ID NO: 747, 748, 77, 78, 749, 750, 751, 752, 753 і 754.

54. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 747.

55. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 748.

56. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 77.

57. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 78.

58. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 749.

59. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 750.

60. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 751.

61. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 752.

62. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 753.

63. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 754.

64. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 85 і 86.

65. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 85 і 88.

66. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 85 і 90.

67. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 85 і 92.

68. Виділений білок за п. 1, який містить амінокислотні послідовності з SEQ ID NO: 85 і 94.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 02**

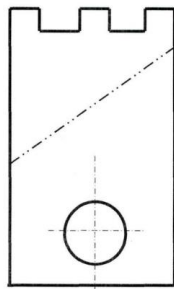
(21) а 2022 00519 (51) МПК
(22) 08.02.2022 B02C 13/28 (2006.01)

(71) КАРПЕНКО МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ (UA)

(72) Карпенко Михайло Іванович (UA)

(54) МОЛОТОК МЛИНА-ЗЕРНОДРОБАРКИ КАРПЕНКА

(57) Молоток, виготовлений з плоского продовгуватої форми матеріалу, і включає розташований на одній кінцевій частині отвір для підвішування на осі, а на другому робочому кінці виконані виступи, який **відрізняється** тим, що зона руху кожного наступного виступу зміщена в сторону від зони руху попередніх виступів за рахунок косого згину робочої частини з виступами від площини отвору підвішування.



Фиг. 1

В 65

(21) а 2022 04602 (51) МПК
(22) 11.06.2021 B65D 47/08 (2006.01)
B65D 75/58 (2006.01)

(31) 102020000017998

(32) 24.07.2020

(33) IT

(85) 24.01.2023

(86) РСТ/В2021/055160, 11.06.2021

(71) ГУАЛА ПАК С.П.А. (IT)

(72) Тамаріндо Стефано (IT), Буцці Альберто (IT)

(54) ЗАМИКАЛЬНИЙ ЕЛЕМЕНТ ДЛЯ ТОНКОСТІННОЇ
УПАКОВКИ З НОСИКОМ

(57) 1. Замикальний елемент (6) для носика (4) гнучкої тонкостінної упаковки (1), що містить:
- основний корпус (30), який невіддільно прикріплений до носика (4), що містить гарантійну стінку (60), яка незворотно піддається деформації;
- збірну деталь (70) кришки, яка містить кришку (74) і гарантійний виступ (86), який в закритій конфігура-

ції в осьовому напрямку перекидає гарантійну стінку (60);

- щонайменше один розривний місток (88), який у непошкодженій закритій конфігурації виконаний за одне ціле і з'єднує гарантійний виступ із гарантійною стінкою (60);

- гнучке шарнірне з'єднання (72), яке з'єднує основний корпус (30) зі збіркою деталлю (70) кришки для повертання збіркою деталі (70) кришки із закритої конфігурації у відкриту конфігурацію, в якій кришка від'єднується від отвору (9) носика.

2. Замикальний елемент за п. 1, який **відрізняється** тим, що основний корпус (30) забезпечений отвором (34) основи для вставляння ділянки (14) отвору носика (4), причому згаданий отвір (34) основи кільцеподібно обмежений стінкою (36) отвору, яка всередині забезпечена різьбою (38) для прикручування замикального елемента (6) до носика (4).

3. Замикальний елемент за п. 2, який **відрізняється** тим, що стінка (36) отвору в осьовому напрямку закінчується краєм (40) стінки, забезпеченою щонайменше одним зубцем (42), виконаним з можливістю замикального зачеплення з відповідним виступом (44) носика (4) у нероз'ємний спосіб.

4. Замикальний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що основний корпус (30) містить опорну стінку (58), яка має передню сторону (58а), що є увігнутою назовні, причому згадана гарантійна стінка (60) розташована на опорній стінці (58), радіально назовні останньої.

5. Замикальний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що гарантійна стінка (60) має зовнішню сторону (60а) із зубчастим виглядом, утвореним безліччю ступенів, розташованих по колу поруч, які забезпечують незворотну деформацію.

6. Замикальний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що шарнірне з'єднання (72) проходить вздовж осі (Y) шарнірного з'єднання, що лежить на уявній площині, ортогональній до осі (Z) кришки в закритій конфігурації, так що збірна деталь (70) кришки виконана з можливістю повертання відносно згаданої осі (Y) шарнірного з'єднання.

7. Замикальний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що гарантійний виступ (86) поверхнево обмежений краєм (86а) смуги, який в закритій конфігурації розташований радіально всередині уявної циліндричної поверхні, на якій вписана зовнішня сторона (60а) гарантійної стінки (60).

8. Замикальний елемент за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що збірна деталь (70) кришки містить частину (78) захоплення, яка оточує кришку (74) і містить ділянку (90) захоплення і гарантійну ділянку (92), яка утворює виїмку відносно зовнішньої поверхні ділянки (90) захоплення, причому згадана гарантійна ділянка (92) розміщена на гарантійному виступі (86).

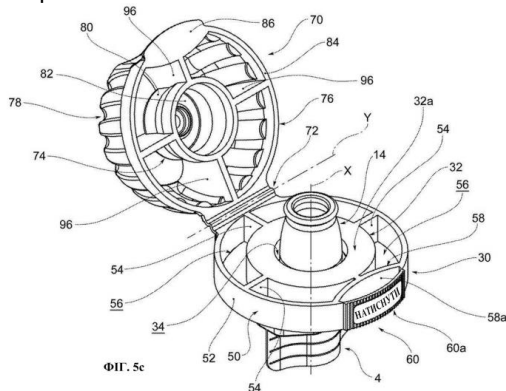
9. Блок замикального елемента, який містить:

- носик (4), забезпечений ділянкою (14) отвору, що містить першу стінку (16) отвору, яка зовні має різьбу (18), і другу стінку (20) отвору, що має зовнішню бічну поверхню (20а), яка не має виступів;

- замикальний елемент (6) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що основний кор-

пус (30) незворотно прикріплений до першої стінки (16) отвору, а друга стінка (20) отвору проходить через основний корпус (30) і в осьовому напрямку виступає з нього.

10. Блок замикального елемента за п. 9, який **відрізняється** тим, що носик (4) містить щонайменше один виступ (44) для замикального зачеплення з основним корпусом (30) замикального елемента (6) незворотним чином.



В 66

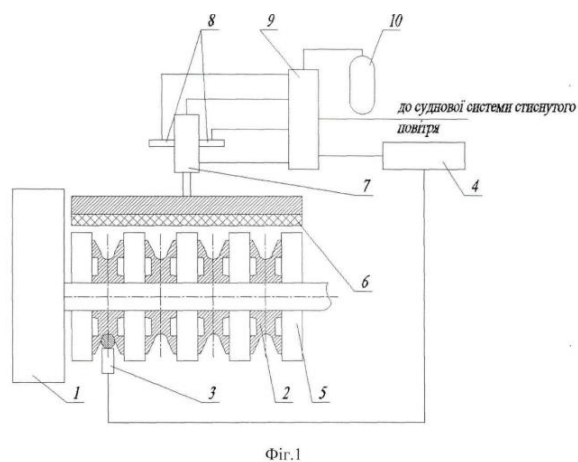
(21) а 2022 00514 (51) МПК (2023.01)
(22) 08.02.2022 В66С 15/00
В66С 15/02 (2006.01)

(71) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ОДЕСЬКА МОРСЬКА АКАДЕМІЯ" (UA), БОГАЧ ВАЛЕНТИН МИХАЙЛОВИЧ (UA), САНДЛЕР АЛЬБЕРТ КИРИЛОВИЧ (UA)

(72) Богач Валентин Михайлович (UA), Сандлер Альберт Кирилович (UA)

(54) ПРИСТРІЙ АВАРІЙНОЇ ФІКСАЦІЇ ВАНТАЖОПІДЙОМНИХ КАНАТІВ

(57) Пристрій аварійної фіксації вантажопідйомних канатів, що містить корпус, в якому розміщена обойма обвідних блоків, через жолоби яких проходять гілки вантажопідйомних канатів, датчики контролю канату сполучені з модулем обробки сигналів датчиків і управління натискним механізмом та який **відрізняється** тим, що між колесами обвідних блоків розташовані фрикційні диски з якими взаємодіють колодки натискного механізму, обладнаного пневмозамками, який сполучається з балоном стислого повітря високого тиску через блок швидкодіючої арматури сполучений з модулем обробки сигналів датчиків і управління натискним механізмом.



Розділ С:

Хімія. Металургія

С 01

(21) а 2022 00548 (51) МПК (2023.01)
(22) 09.02.2022 С01G 5/00
B82Y 40/00

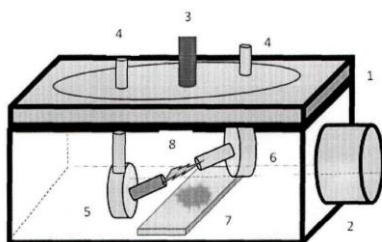
(71) ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИ-
ТЕТ" (UA)

(72) Шуайбов Олександр Камілович (UA), Миня Олександр
Йосипович (UA), Грицак Роксолана Володимирівна
(UA), Гомокі Золтан Тиберійович (UA), Бондар Іван
Іванович (UA), Суран Василь Васильович (UA)

(54) ГАЗОРОЗРЯДНИЙ СПОСІБ СИНТЕЗУ ТОНКИХ
ПЛІВОК НА ОСНОВІ НІТРАТУ СРІБЛА AgNO_3

(57) 1. Газорозрядний спосіб синтезу тонких плівок на
основі нітрату срібла AgNO_3 , що включає вплив низьковольтного високочастотного джерела, який **відрізняється** тим, що використовують явище вибухової емісії неоднорідностей на поверхні полікристалічного електрода, виготовленого з суперіонного провідника Ag_2S , у сильному електричному полі, що створює потік парів срібла, які вступають в хімічні реакції з плазмою повітря і конденсуються у формі тонкої плівки нітрату срібла на встановленій поблизу діелектричній підкладці.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що діелектрична підкладка встановлюється на відстані 6-10 мм від центру віддалі між полікристалічним електродом, виготовленим із сполуки Ag_2S , та електродом з нержавіючої сталі, при тиску повітря в реакторі - 10 Па.



Фиг.1.

(21) а 2022 00576 (51) МПК (2023.01)
(22) 09.02.2022 С01G 5/00
H01L 31/16 (2006.01)

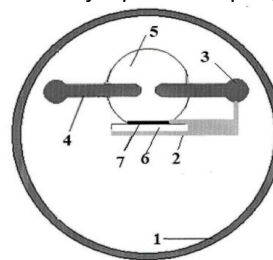
(71) ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИ-
ТЕТ" (UA)

(72) Шуайбов Олександр Камілович (UA), Миня Олександр
Йосипович (UA), Грицак Роксолана Володимирівна
(UA), Гомокі Золтан Тиберійович (UA)

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ ТОНКИХ ПЛІВОК НА ОСНОВІ
СУПЕРІОННОГО ПРОВІДНИКА Ag_2S

(57) 1. Спосіб синтезу тонких плівок на основі суперіонного провідника Ag_2S , що включає вплив біполярного джерела імпульсів високої напруги наносекундної тривалості, який **відрізняється** тим, використовують явище вибухової емісії неоднорідностей на поверхні електродів на основі суперіонного провідника Ag_2S у сильному електричному полі, що створює потік парів срібла й сірки, які конденсуються у формі тонкої плівки суперіонного провідника Ag_2S на встановленій поблизу діелектричній підкладці.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що діелектрична підкладка встановлюється на відстані 2-4 см від центру віддалі між електродами, виготовленими із полікристалічного суперіонного провідника Ag_2S .



Фиг.1.

С 07

(21) а 2023 00691 (51) МПК (2023.01)
(22) 01.11.2019 C07D 453/02 (2006.01)
A61P 1/00

(31) 16/181,177

(32) 05.11.2018

(33) US

(62) а 2021 02520(PCT/US2019/059513), 01.11.2019

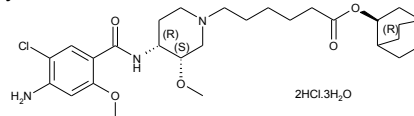
(71) РЕНЕКСКІОН, ЛЛС (US)

(72) Друзгала Паскаль Жан (US), Мілнер Пітер (US), Тіен Жієн Хех (US)

(54) МАТЕРІАЛИ І СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ШЛУНКО-
ВО-КИШКОВИХ РОЗЛАДІВ

(57) 1. Кристалічна форма (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-3-метоксипіперидин-1-іл]гексанової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3'-илового естеру дигідрохлоридної солі, де кристалічна форма характеризується піками 2-тета (2θ) пРСА при $7,74 \pm 0,5^\circ$ та $20,95 \pm 0,5^\circ$.

2. Кристалічна форма за п. 1, де кристалічна форма є тригідратної форми (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-3-метоксипіперидин-1-іл]гексанової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3'-илового естеру дигідрохлоридної солі, що має наступну формулу:



3. Кристалічна форма за п. 1 або 2, яка додатково характеризується одним або більше піками 2-тета (2 θ) пРСА, що вибрано з групи, яка складається з 10,3° \pm 0,2°, 13,6° \pm 0,2°, 14,8° \pm 0,2°, 15,0° \pm 0,2°, 15,4° \pm 0,2°, 17,5° \pm 0,2°, 18,3° \pm 0,2°, 18,6° \pm 0,2°, 19,2° \pm 0,2°, 21,3° \pm 0,2°, 22,0° \pm 0,2°, 23,6° \pm 0,2°, 24,3° \pm 0,2°, 25,2° \pm 0,2°, 26,0° \pm 0,2°, 27,2° \pm 0,2°, 30,1° \pm 0,2°, 32,4° \pm 0,2°, 33,4° \pm 0,2°, 38,2° \pm 0,2° та 39,4° \pm 0,2°.

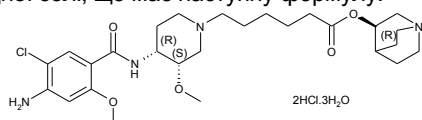
4. Кристалічна форма за п. 1 або 2, яка характеризується двома або більше піками 2-тета (2 θ) пРСА, що вибрано з групи, яка складається з 10,3° \pm 0,2°, 13,6° \pm 0,2°, 14,8° \pm 0,2°, 15,0° \pm 0,2°, 15,4° \pm 0,2°, 17,5° \pm 0,2°, 18,3° \pm 0,2°, 18,6° \pm 0,2°, 19,2° \pm 0,2°, 21,3° \pm 0,2°, 22,0° \pm 0,2°, 23,6° \pm 0,2°, 24,3° \pm 0,2°, 25,2° \pm 0,2°, 26,0° \pm 0,2°, 27,2° \pm 0,2°, 30,1° \pm 0,2°, 32,4° \pm 0,2°, 33,4° \pm 0,2°, 38,2° \pm 0,2° та 39,4° \pm 0,2°.

5. Кристалічна форма за п. 1 або 2, яка характеризується трьома або більше піками 2-тета (2 θ) пРСА, що вибрано з групи, яка складається з 10,3° \pm 0,2°, 13,6° \pm 0,2°, 14,8° \pm 0,2°, 15,0° \pm 0,2°, 15,4° \pm 0,2°, 17,5° \pm 0,2°, 18,3° \pm 0,2°, 18,6° \pm 0,2°, 19,2° \pm 0,2°, 21,3° \pm 0,2°, 22,0° \pm 0,2°, 23,6° \pm 0,2°, 24,3° \pm 0,2°, 25,2° \pm 0,2°, 26,0° \pm 0,2°, 27,2° \pm 0,2°, 30,1° \pm 0,2°, 32,4° \pm 0,2°, 33,4° \pm 0,2°, 38,2° \pm 0,2° та 39,4° \pm 0,2°.

6. Кристалічна форма за п. 1 або 2, яка характеризується піками 2-тета (2 θ) пРСА 10,3° \pm 0,2°, 30,1° \pm 0,2°, та 39,4° \pm 0,2°.

7. Кристалічна форма (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензоіламіно)-3-метоксипіперидин-1-іл]гексанової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3'-илового естеру дигідрохлоридної солі, де кристалічна форма характеризується діаграмою пРСА, по суті показаною зверху на Фіг. 3.

8. Кристалічна форма за п. 7, яка є тригідратної форми (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензоіламіно)-3-метоксипіперидин-1-іл]гексанової кислоти 1-азабіцикло[2.2.2]окт-3'-илового естеру дигідрохлоридної солі, що має наступну формулу:



9. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічну форму за будь-яким одним з пп. 1-8 та фармацевтично прийнятний ексципієнт.

10. Кристалічна форма за будь-яким одним з пп. 1-8 або фармацевтична композиція за п. 9 для застосування у поліпшенні моторики шлунково-кишкового тракту у суб'єкта, який потребує цього.

11. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 10, де суб'єкт, який потребує цього, страждає шлунково-кишковим розладом.

12. Кристалічна форма за будь-яким одним з пп. 1-8 або фармацевтична композиція за п. 9 для застосування у лікуванні шлунково-кишкового розладу у суб'єкта, який потребує цього.

13. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 11 або 12, де шлунково-кишковий розлад вибрано з групи, що складається з гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), функціональної диспепсії або функціонального порушення моторики, пареза шлунку, паралітичної непрохідності кишечника, післяопераційної непрохідності кишечника, блювоти, нудоти, печії, псевдообструкції кишечника,

синдрому подразненого кишечника (IBS), запору, непереносимості ентерального харчування (EFI) та езофагіту.

14. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 13, де:

ГЕРХ являє собою ГЕРХ, резистентну до інгібіторів протонної помпи (PPI);

запор являє собою запор, викликаний опіатами (OIC), хронічний ідіопатичний запор (CIC) або запор, пов'язаний з типом запору з синдромом подразненого кишечника (IBSc);

езофагіт являє собою ерозивний езофагіт (EE) або еозинофільний езофагіт (EoE);

IBS являє собою тип синдрому роздратованого кишечника з запором (IBSc);

гастропарез являє собою діабетичний гастропарез або ідіопатичний, або функціональний гастропарез.

15. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 11 або 12, де шлунково-кишковий розлад вибрано з групи, що складається з ГЕРХ, резистентної до інгібіторів протонної помпи (PPI), блювоти, гастропареза, запору, викликаного опіатами (OIC), хронічного ідіопатичного запору (CIC), виразкового езофагіту (EE), еозинофільного езофагіту (EoE), функціональної диспепсії (FD) або функціонального порушення моторики (FMD), кишкової псевдообструкції, типу синдрому подразненого кишечника із запором (IBSc), непереносимості ентерального харчування (EFI) і післяопераційної кишкової непрохідності.

16. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 11 або 12, де шлунково-кишковий розлад вибрано з групи, що складається з післяопераційної кишкової непрохідності, хронічної пасовищної тетаїї, запору, мегаколону, гастриту, застою шлунково-кишкового тракту і дефекту спорожнення сичуга.

17. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 16, де гастрит являє собою атрофічний гастрит.

18. Кристалічна форма за будь-яким одним з пп. 1-8 або фармацевтична композиція за п. 9 для застосування у виробництві лікарського засобу для поліпшення моторики шлунково-кишкового тракту у суб'єкта, який потребує цього.

19. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 18, де суб'єкт, який потребує цього, страждає шлунково-кишковим розладом.

20. Кристалічна форма за будь-яким одним з пп. 1-8 або фармацевтична композиція за п. 9 для застосування у виробництві лікарського засобу для лікування шлунково-кишкового розладу у суб'єкта, який потребує цього.

21. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 19 або 20, де шлунково-кишковий розлад вибрано з групи, що складається з гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), функціональної диспепсії або функціонального порушення моторики, пареза шлунку, паралітичної непрохідності кишечника, післяопераційної непрохідності кишечника, блювоти, нудоти, печії, псевдообструкції кишечника, синдрому подразненого кишечника (IBS), запору, непереносимості ентерального харчування (EFI) та езофагіту.

22. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 21, де:

ГЕРХ являє собою ГЕРХ, резистентну до інгібіторів протонної помпи (PPI);

запор являє собою запор, викликаний опіатами (OIC), хронічний ідіопатичний запор (CIC) або запор, пов'язаний з типом синдрому подразненого кишечника із запором (IBSc);

езофагіт являє собою ерозивний езофагіт (EE) або еозинофільний езофагіт (ЕоЕ);

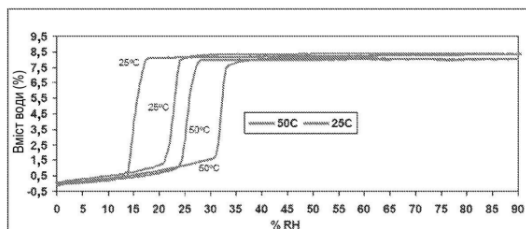
IBS являє собою тип синдрому подразненого кишечника із запором (IBSc);

гастропарез являє собою діабетичний гастропарез або ідіопатичний, або функціональний гастропарез.

23. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 19 або 20, де шлунково-кишковий розлад вибрано з групи, що складається з ГЕРХ, резистентної до інгібіторів протонної помпи (PPI), блювоти, гастропареза, запору, викликаного опіатами (OIC), хронічного ідіопатичного запору (CIC), виразкового езофагіту (EE), еозинофільного езофагіту (ЕоЕ), функціональної диспепсії (FD) або функціонального порушення моторики (FMD), кишкової псевдообструкції, типу синдрому подразненого кишечника із запором (IBSc), непереносимості ентерального харчування (EFI) і післяопераційної кишкової непрохідності.

24. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 19 або 20, де шлунково-кишковий розлад вибрано з групи, що складається з післяопераційної кишкової непрохідності, хронічної пасовищної тетанії, запору, мегаколона, гастриту, застою шлунково-кишкового тракту і дефекту спорожнення сичуга.

25. Кристалічна форма або фармацевтична композиція за п. 24, де о гастрит являє собою атрофічний гастрит.



Фіг. 1

(21) а 2023 01266

(22) 26.08.2021

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

(31) 63/071,134

(32) 27.08.2020

(33) US

(31) 63/162,283

(32) 17.03.2021

(33) US

(31) 63/215,310

(32) 25.06.2021

(33) US

(85) 27.03.2023

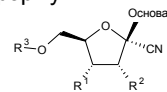
(86) PCT/US2021/047800, 26.08.2021

(71) ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК. (US)

(72) Буньян Елейн (US), Чхон Бьон-Квон (US), Демпах Касібла Е. (US), Хуї Хон Ч. (US), Калла Рав В. (US), Макман Річард Л. (US)

(54) СПОЛУКИ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

(57) 1. Сполука формули I:



Формула I

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R¹ являє собою OH, OCOR⁴ або OC(O)OR⁴; R² являє собою OH, OCOR⁵ або OC(O)OR⁵; або

R¹ і R² разом утворюють -OC(O)O- або -OCHR⁶O-; де

R⁶ являє собою H, C₁-C₆алкіл або C₆-C₁₀арил;

R³ являє собою, H, COR⁷ або COOR⁷;

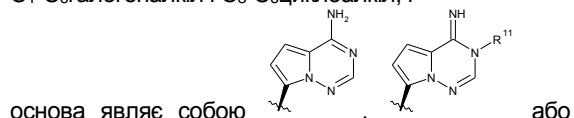
кожна R⁴, R⁵ і R⁷ незалежно являють собою C₁-C₈алкіл, C₂-C₈алкеніл, C₂-C₈алкініл, C₃-C₈карбоцикліл, C₆-C₁₀арил або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані із-поміж N, O й S;

де кожна R⁴, R⁵ і R⁷ незалежно, необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ і фенілу, необов'язково заміщеного одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано і C₁-C₆алкілу; і

кожна R⁸ незалежно являє собою H, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл і C₃-C₆циклоалкіл;

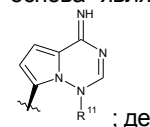
кожна R⁹ незалежно являє собою H, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл і C₃-C₆циклоалкіл;

кожна R¹⁰ незалежно являє собою H, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеналкіл і C₃-C₆циклоалкіл; і



основа являє собою

або



; де

R¹¹ являє собою C₁-C₆алкіл, заміщений -OP(O)(OH)₂;

за умови, що коли R³ являє собою H, тоді

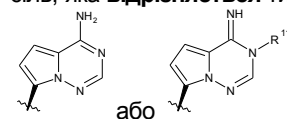
R¹ являє собою OCOR⁴ або OC(O)OR⁴; або

R² являє собою OCOR⁵ або OC(O)OR⁵; або

R¹ і R² разом утворюють -OC(O)O- або -OCHR⁶O-.

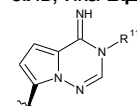
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R³ являє собою COR⁷ або COOR⁷.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що основа являє собою

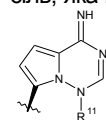


або

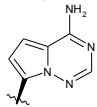
4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що основа являє собою



5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що основа являє собою



6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що основа являє собою



7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою OH , $OCOR^4$ або $OC(O)OR^4$ і R^2 являє собою OH , $OCOR^5$ або $OC(O)OR^5$.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою OH .

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою OH .

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою $OCOR^4$ або $OC(O)OR^4$.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 і 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою $OCOR^5$ або $OC(O)OR^5$.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, 10 і 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою $OCOR^4$.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 і 10-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою $OCOR^5$.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, 10 і 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^1 являє собою $OC(O)OR^4$.

15. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 і 10-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^2 являє собою $OC(O)OR^5$.

16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожна R^4 і R^5 незалежно являють собою C_1 - C_8 алкіл.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожна R^4 і R^5 , та R^7 являють собою C_1 - C_8 алкіл.

18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожна R^4 і R^5 незалежно являють собою C_1 - C_6 алкіл.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожна R^4 і R^5 незалежно являють собою C_1 - C_3 алкіл.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожна R^4 і R^5 незалежно являють собою метил, етил або ізопропіл.

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається із NR^9R^{10} і фенілу, необов'язково заміщеного одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано і C_1 - C_6 алкілу.

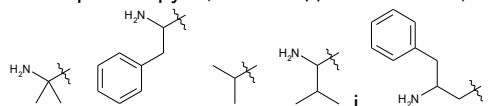
22. Сполука за будь-яким із пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається із фенілу та NR^9R^{10} .

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що

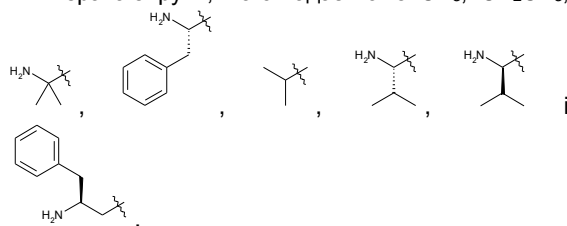
R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, необов'язково заміщений одним замісником, вибраним із групи, що складається із фенілу та NR^9R^{10} .

24. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою C_1 - C_4 алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається із фенілу й NR^9R^{10} .

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-23 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^7 вибрана з групи, яка складається з $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,



26. Сполука за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^7 вибрана з групи, яка складається з $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,



27. Сполука за будь-яким із пп. 1-25 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що кожна R^9 являє собою H і кожна R^{10} являє собою H .

28. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 і 16-26 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(O)O-$ або $-OCHR^6O-$.

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 і 16-27 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^1 і R^2 разом утворюють $-OC(O)O-$.

30. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 і 16-27 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^1 і R^2 разом утворюють $OCHR^6O-$.

31. Сполука за будь-яким із пп. 1-29 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^6 являє собою C_6 - C_{10} арил.

32. Сполука за будь-яким із пп. 1-30 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^6 являє собою феніл.

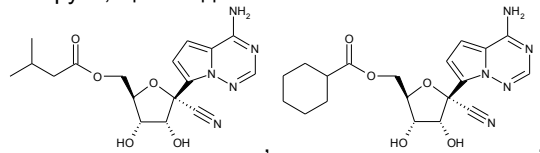
33. Сполука за будь-яким із пп. 1-31 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^{11} являє собою $-CH_2OP(O)(OH)_2$.

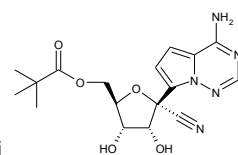
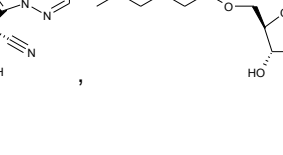
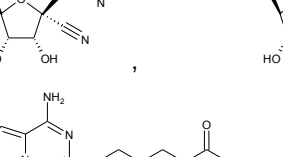
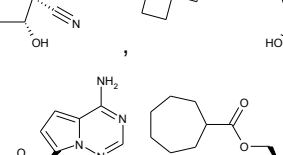
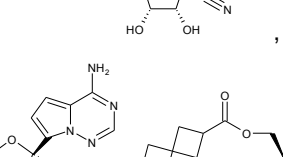
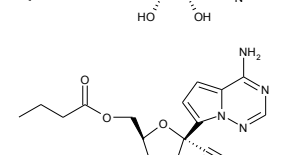
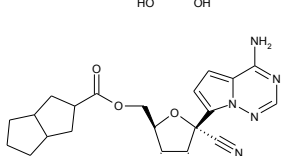
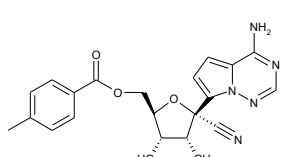
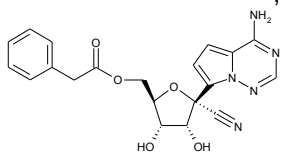
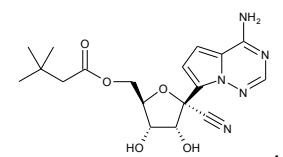
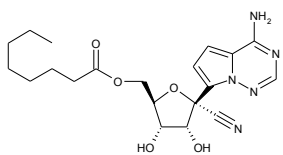
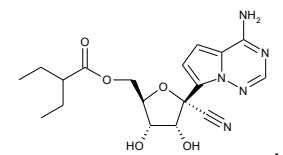
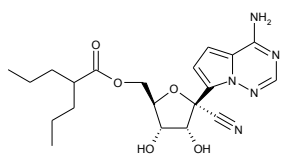
34. Сполука за будь-яким із пп. 1-32 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою COR^7 .

35. Сполука за будь-яким із пп. 1-32 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою $COOR^7$.

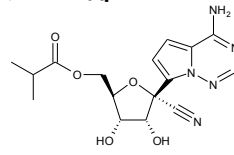
36. Сполука за будь-яким із пп. 1-32 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою H .

37. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана із групи, що складається із:



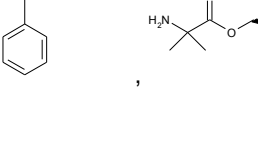
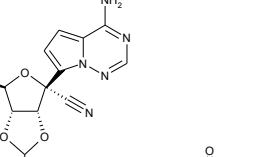
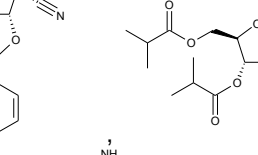
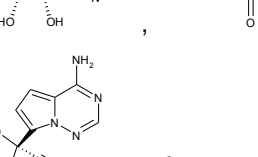
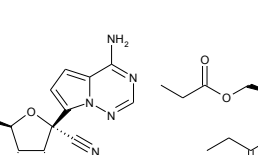
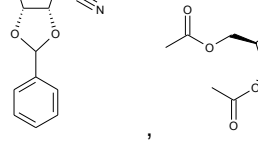
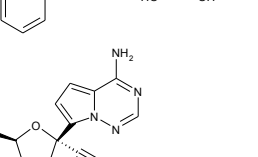
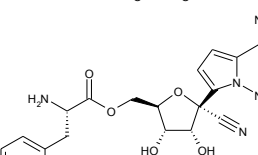
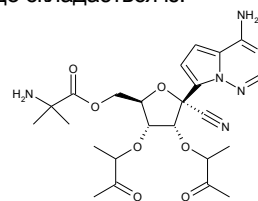


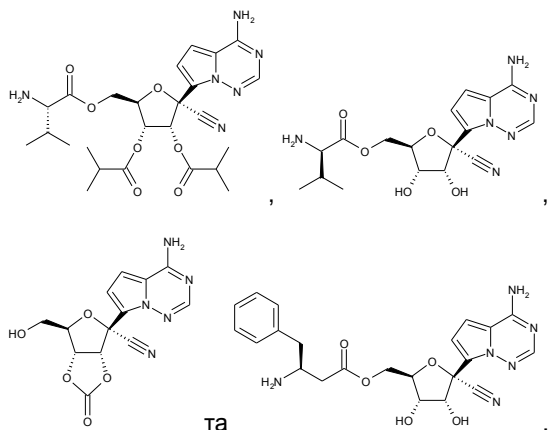
38. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнят-
на сіль, яка відрізняється тим, що сполука являє



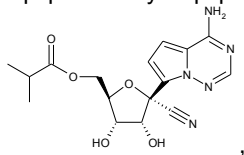
собою

39. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнят-
на сіль, яка відрізняється тим, що сполука вибрана
із групи, що складається із:





40. Кристалічна форма сполуки формули:



яка **відрізняється** рентгенограмою XRPD, що має віддзеркалення в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при приблизно $8,5^\circ$, $22,1^\circ$ і $23,8^\circ$.

41. Кристалічна форма за п. 40, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне, два або три з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ і $28,1^\circ$.

42. Кристалічна форма за п. 40 або 41, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне або два з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ і $28,1^\circ$.

43. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 40-42, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $15,4^\circ$, $16,9^\circ$ і $28,1^\circ$.

44. Кристалічна форма за п. 40 або 41, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD містить віддзеркалення в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $8,5^\circ$, $15,4^\circ$ і $16,9^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$ та $28,1^\circ$.

45. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 40-44, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне, два або три з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $10,5^\circ$, $17,5^\circ$ і $27,5^\circ$.

46. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 40-45, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне або два з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $10,5^\circ$, $17,5^\circ$ і $27,5^\circ$.

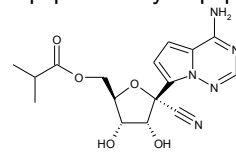
47. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 40-45, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD містить віддзеркалення в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $8,5^\circ$, $10,5^\circ$, $15,4^\circ$, $16,9^\circ$, $17,5^\circ$, $22,1^\circ$, $23,8^\circ$, $27,5^\circ$ і $28,1^\circ$.

48. Кристалічна форма за п. 40, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD по суті є такою, як показано на Фіг. 10.

49. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 40-48, яка **відрізняється** тим, що кристалічна форма характеризується термограмою диференціальної сканувальної калориметрії (DSC) по суті як показано на Фіг. 11.

50. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 40-49, яка **відрізняється** тим, що кристалічна форма характеризується термограмою термогравіметричного аналізу (TGA) по суті як показано на Фіг. 12.

51. Кристалічна форма сполуки формули:



яка **відрізняється** рентгенограмою XRPD, що має віддзеркалення в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при приблизно $6,4^\circ$, $13,7^\circ$ і $16,3^\circ$.

52. Кристалічна форма за п. 51, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне, два або три з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ і $23,3^\circ$.

53. Кристалічна форма за п. 51 або 52, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне або два з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ і $23,3^\circ$.

54. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 51-53, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ і $23,3^\circ$.

55. Кристалічна форма за п. 51 або 52, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD містить віддзеркалення в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $6,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,3^\circ$, $18,4^\circ$, $20,8^\circ$ і $23,3^\circ$.

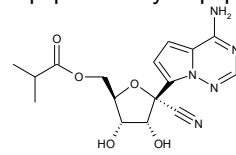
56. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 51-55, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить віддзеркалення в градусах 2θ при $25,4^\circ$.

57. Кристалічна форма за п. 51, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD по суті є такою, як показано на Фіг. 13.

58. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 51-57, яка **відрізняється** тим, що кристалічна форма характеризується термограмою диференціальної сканувальної калориметрії (DSC) по суті як показано на Фіг. 14.

59. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 51-58, яка **відрізняється** тим, що кристалічна форма характеризується термограмою термогравіметричного аналізу (TGA) по суті як показано на Фіг. 15.

60. Кристалічна форма сполуки формули:



яка **відрізняється** рентгенограмою XRPD, що має віддзеркалення в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при приблизно $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ і $25,4^\circ$.

61. Кристалічна форма за п. 60, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне, два або три з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ і $26,9^\circ$.

62. Кристалічна форма за п. 60 або 61, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне або два з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ і $26,9^\circ$.

63. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 60-62, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD додатково містить одне з віддзеркалень в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ і $26,9^\circ$.

64. Кристалічна форма за п. 60 або 61, яка **відрізняється** тим, що рентгенограма XRPD містить віддзеркалення в градусах 2θ ($\pm 0,2$ градуса 2θ) при $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $25,4^\circ$ і $26,9^\circ$.

127. Кристалічна форма за будь-яким із пп. 117-126, яка **відрізняється** тим, що кристалічна форма характеризується термограмою термогравіметричного аналізу (TGA) по суті як показано на Фіг. 33.

128. Фармацевтична композиція, що містить:

(a) (i) сполуку за будь-яким із пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятну сіль, (ii) кристалічні форми за будь-яким із пп. 40-70, 72-82 і 84-127 або (iii) сіль за п. 71 або 83; і

(b) фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

129. Фармацевтичний склад за п. 128, який **відрізняється** тим, що фармацевтичний склад призначений для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, перорального або інгаляційного введення.

130. Фармацевтичний склад за п. 128, який **відрізняється** тим, що фармацевтичний склад призначений для перорального введення.

131. Спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції в людини, яка цього потребує, який включає введення людині: (i) сполуки за будь-яким із пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятної солі, (ii) кристалічних форм за будь-яким із пп. 40-70, 72-82 і 84-127, або (iii) солі за п. 71 або 83.

132. Спосіб за п. 131, який **відрізняється** тим, що фармацевтичний склад вводять людині шляхом перорального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, підшкірного або інгаляційного введення.

133. Спосіб за п. 131 або 132, який **відрізняється** тим, що включає введення людині щонайменше одного додаткового терапевтичного або профілактичного агента.

134. Спосіб за будь-яким із пп. 131-133, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою коронавірусну інфекцію.

135. Спосіб за будь-яким із пп. 131-134, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою зоонозну коронавірусну інфекцію.

136. Спосіб за будь-яким із пп. 131-135, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція викликана вірусом, що має щонайменше 70 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2.

137. Спосіб за будь-яким із пп. 131-136, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція викликана вірусом, що має щонайменше 80 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2.

138. Спосіб за будь-яким із пп. 131-137, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція викликана вірусом, що має щонайменше 90 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2.

139. Спосіб за будь-яким із пп. 131-138, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція викликана вірусом, що має щонайменше 95 % гомології послідовності до вірусної полімерази, вибраної з групи, що складається з полімерази SARS-CoV, полімерази MERS-CoV та SARS-CoV-2.

140. Спосіб за будь-яким із пп. 131-135, який **відрізняється** тим, що вірусну інфекцію вибирають з групи, що складається з інфекції вірусу 229E, інфекції вірусу NL63, інфекції вірусу OC43 та інфекції вірусу HKU1.

141. Спосіб за будь-яким із пп. 131-135, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію SARS-CoV-2 (COVID-19).

142. Спосіб за будь-яким із пп. 131-135, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою вірусну інфекцію SARS-CoV.

143. Спосіб за будь-яким із пп. 131-135, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою вірусну інфекцію MERS-CoV.

144. Спосіб за будь-яким із пп. 131-133, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Pneumoviridae.

145. Спосіб за п. 144, який **відрізняється** тим, що інфекція, спричинена вірусом родини Pneumoviridae, являє собою інфекцію, спричинену респіраторно-синцитіальним вірусом.

146. Спосіб за п. 144, який **відрізняється** тим, що інфекція, спричинена вірусом родини Pneumoviridae, являє собою метапневмовірусну інфекцію людини.

147. Спосіб за будь-яким із пп. 131-133, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Picornaviridae.

148. Спосіб за п. 147, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою ентеровірусну інфекцію.

149. Спосіб за пп. 131-133, 147 або 148, який **відрізняється** тим, що вірусну інфекцію вибирають з групи, що складається з інфекції вірусу Коксаки А, інфекції вірусу Коксаки А, інфекції ентеровірусу D68, інфекції ентеровірусу B69, інфекції ентеровірусу D70, інфекції ентеровірусу A71 та поліовірусної інфекції.

150. Спосіб за п. 147, який **відрізняється** тим, що інфекція, спричинена вірусом родини Picornaviridae, являє собою риновірусну інфекцію людини (HRV).

151. Спосіб за п. 147 або 150, який **відрізняється** тим, що інфекція, спричинена вірусом родини Picornaviridae, являє собою інфекцію HRV-A, HRV-B або HRV-C.

152. Спосіб за будь-яким із пп. 131-133, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Flaviviridae.

153. Спосіб за п. 152, який **відрізняється** тим, що інфекція, спричинена вірусом родини Flaviviridae, являє собою вірусну інфекцію Денге, вірусну інфекцію жовтої лихоманки, вірусну інфекцію Західного Нілу, кліщовий енцефаліт, японський енцефаліт Куньджін, енцефаліт Сент-Луїс, енцефаліт долини Мюррея, Омську геморагічну лихоманку, вірусну діарею великої рогатої худоби, вірусну інфекцію Зіка або інфекцію вірусного гепатиту С (ВГС).

154. Спосіб за будь-яким із пп. 131-133, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Filoviridae.

155. Спосіб за п. 154, який **відрізняється** тим, що інфекція, спричинена вірусом родини Filoviridae, являє собою вірусну інфекцію Ебола або вірусну інфекцію Марбург.

156. Спосіб за будь-яким із пп. 131-133, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою ортоміксовірусну інфекцію.

157. Спосіб за п. 156, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом грипу.

158. Спосіб за п. 156 або 157, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом грипу А, або інфекцію, спричинену вірусом грипу В.

159. Спосіб за будь-яким із пп. 131-133, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену вірусом родини Paramyxoviridae.

160. Спосіб за п. 159, який **відрізняється** тим, що вірусна інфекція являє собою інфекцію, спричинену

вірусом паратрипу людини, вірусом Ніпах, вірусом Хендра, вірусом кору або вірусом епідемічного паротиту.

161. Спосіб виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики вірусної інфекції в людини, яка цього потребує, **відрізняється** тим, що застосовують: (i) сполуку за будь-яким із пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятну сіль, (ii) кристалічні форми за будь-яким із пп. 40-70, 72-82 і 84-127, або (iii) сіль за п. 71 або 83.

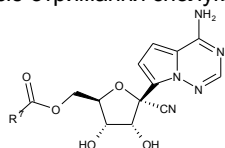
162. Застосування (i) сполуки за будь-яким із пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятної солі, (ii) кристалічних форм за будь-яким із пп. 40-70, 72-82 і 84-127 або (iii) солі за п. 71 або 83 для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики вірусної інфекції в людини, яка цього потребує.

163. Застосування за п. 162, яке **відрізняється** тим, що лікарський засіб застосовують зі щонайменше одним додатковим терапевтичним або профілактичним агентом.

164. (i) Сполука за будь-яким із пп. 1-39 або її фармацевтично прийнятна сіль, (ii) кристалічні форми за будь-яким із пп. 40-70, 72-82 і 84-127 або (iii) сіль за п. 71 або 83 для застосування в лікуванні або профілактиці вірусної інфекції в людини, яка цього потребує.

165. Сполука за п. 164, яка **відрізняється** тим, що сполука призначена для застосування зі щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом.

166. Спосіб отримання сполуки формули Ib:



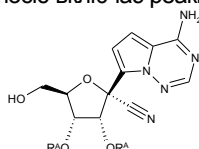
Формула Ib

де:

R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані із-поміж N, O й S; і де група R^7 необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ і фенілу, необов'язково заміщеного одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано й C_1 - C_6 алкілу;

кожна R^8 незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл і C_3 - C_6 циклоалкіл; кожна R^9 незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл і C_3 - C_6 циклоалкіл; і кожна R^{10} незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл і C_3 - C_6 циклоалкіл;

причому спосіб включає реакцію сполуки формули A:



Формула A;

де кожна R^A являє собою незалежно захисну групу для гідроксигрупи або дві групи R^A з'єднані з утворенням групи $-C(R^B)_2$, де R^B являє собою H, C_1 - C_3 алкіл, феніл або заміщений феніл;

з партнером по зв'язуванню формули B:



Формула B;

де R^X являє собою хлор, гідрокси, $-OCOR^Y$;

R^Y являє собою C_1 - C_8 алкіл, C_2 - C_8 алкеніл, C_2 - C_8 алкініл, C_3 - C_8 карбоцикліл, C_6 - C_{10} арил або 5-6-членний гетероарил, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані із-поміж N, O й S; і де група R^Y необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$ і фенілу, необов'язково заміщеного одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано та C_1 - C_6 алкілу;

кожна R^8 незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл і C_3 - C_6 циклоалкіл;

кожна R^9 незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл і C_3 - C_6 циклоалкіл; і

кожна R^{10} незалежно являє собою H, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл і C_3 - C_6 циклоалкіл.

167. Спосіб за п. 166, який **відрізняється** тим, що:

R^7 являє собою C_1 - C_8 алкіл;

R^B являє собою H або C_1 - C_3 алкіл; і

R^Y являє собою C_1 - C_8 алкіл або C_6 - C_{10} арил; і де група R^Y необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену.

168. Спосіб за п. 166 або 167, який **відрізняється** тим, що

R^7 являє собою C_1 - C_3 алкіл;

R^B являє собою H або C_1 - C_3 алкіл; і

R^Y являє собою C_1 - C_3 алкіл або феніл; і причому феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену.

169. Спосіб за будь-яким із пп. 166-168, який **відрізняється** тим, що:

R^7 являє собою C_3 алкіл; і

R^Y являє собою C_3 алкіл або феніл; і причому феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену.

170. Спосіб за будь-яким із пп. 166-169, який **відрізняється** тим, що:

R^7 являє собою ізопропіл;

R^B являє собою H або C_1 - C_3 алкіл; і

R^Y являє собою ізопропіл або феніл; і причому феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену.

171. Спосіб за будь-яким із пп. 166-169, який **відрізняється** тим, що:

R^7 являє собою ізопропіл;

R^B являє собою метил; і

R^Y являє собою ізопропіл або феніл; і причому феніл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену.

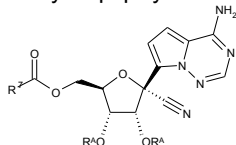
172. Спосіб за будь-яким із пп. 166-171, який **відрізняється** тим, що сполука формули A реагує з партнером по зв'язуванню формули B у присутності каталізатора.

173. Спосіб за п. 172, який **відрізняється** тим, що каталізатор являє собою нітрогеновмісний гетероцикл, азодикарбоксилат, реагент для зв'язування гуанідинієвого та уранового типу, трифенілфосфін, три-н-бутилфосфін або S, S-біс(4,6-диметил-2-піримідиніл) карбодитіоат.

174. Спосіб за п. 172 або 173, якому який відрізняється тим, що каталізатор являє собою нітрогеновмісний гетероцикл.

175. Спосіб за будь-яким із пп. 172-174, якому який відрізняється тим, що каталізатор являє собою 4-диметиламінопіридин (DMAP).

176. Спосіб за будь-яким із пп. 166-175, який відрізняється тим, що реакція сполуки формули А з партнером по зв'язуванню формули В призводить до утворення сполуки формули С:



Формула С.

177. Спосіб за п. 176, який додатково включає обробку сполуки формули С агентом для видалення захисних груп.

178. Спосіб за п. 177, який відрізняється тим, що агент для видалення захисних груп являє собою кислоту.

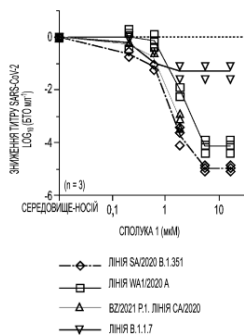
179. Спосіб за п. 177 або 178, який відрізняється тим, що агент для видалення захисних груп являє собою соляну кислоту.

180. Спосіб за будь-яким із пп. 177-179, який додатково включає обробку за допомогою основи.

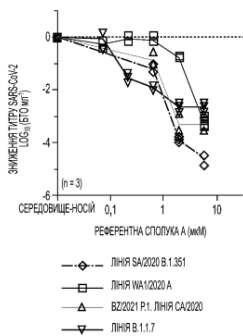
181. Спосіб за п. 180, який відрізняється тим, що основа являє собою бікарбонат, карбонат, алкоксид, гідроксид металу, двоосновний фосфат металу, триосновний фосфат металу, піридин, 2,6-лутидин, тріетиламін, N, N-діізопропілетиламін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен.

182. Спосіб за п. 180 або 181, який відрізняється тим, що основа являє собою бікарбонат літію, бікарбонат натрію або бікарбонат калію.

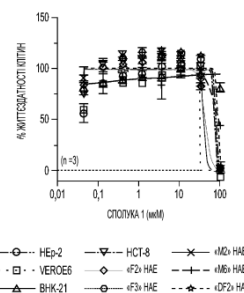
183. Спосіб за будь-яким із пп. 180-182, який відрізняється тим, що основа являє собою бікарбонат калію.



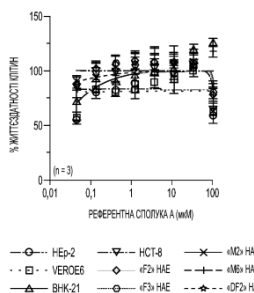
ФІГ. 1а



ФІГ. 1б



ФІГ. 1в



ФІГ. 1г

(21) а 2022 04161
(22) 05.05.2021

(51) МПК
C07D 498/16 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

(31) 20315236.8

(32) 06.05.2020

(33) EP

(31) 21305112.1

(32) 28.01.2021

(33) EP

(85) 02.11.2022

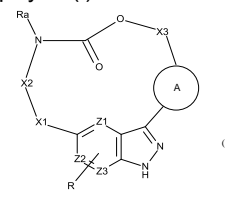
(86) PCT/EP2021/061827, 05.05.2021

(71) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬС (FR), ОНКОДІЗАЙН ПРІСІЖЕН МЕДІСІН (ОПМ) (FR)

(72) Блом Петра Марселла (BE), Хауссман Крістофер Гаетан (FR), Дугон Ален (FR), Дюмулен Одрі (FR), Ложуа Максим (FR), Деніс Алексіс (FR), Фошер Ніколас (FR), Ботес Юліана (FR), Ле Тіран Арно (FR), Крістенсен Кеннет (DK), Ламотт Янн (FR)

(54) НОВІ МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ LRRK2-КІНАЗИ

(57) 1. Сполука формули (I):



де:

- R являє собою атом водню, атом галогену або алкільну групу,

- Z1, Z2, Z3 кожен незалежно являє собою атом вуглецю або азоту, при цьому мається на увазі, що 6-членний цикл, що містить Z1, Z2 і Z3, може мати 0, 1 або 2 атоми азоту,

- X1 - відсутній або являє собою -O-, -S- або -N(R'a)-, де R'a являє собою атом водню або алкільну групу,

- X2 - являє собою алкандіільну групу, необов'язково заміщену одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, полігалогеналкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи та ціаногрупи,

при цьому мається на увазі, що атом вуглецю в альфа-положенні щодо -N(Ra), і атом вуглецю в альфа-положенні щодо -X1-, коли -X1- являє собою -O-, -S- або N(R'a), не може бути заміщений гетероатомом кисню або азоту,

- X3 - являє собою алкандіільну групу, необов'язково заміщену одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, полігалогеналкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, ціаногрупи, циклоалкільної групи та гетероциклоалкільної групи,

при цьому мається на увазі, що атом вуглецю в альфа-положенні щодо -O-, і атом вуглецю в альфа-положенні щодо A1, коли A1 являє собою атом азоту, не може бути заміщений гетероатомом кисню або азоту,

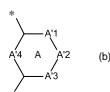
-Ra - являє собою атом водню або алкільну групу, при цьому мається на увазі, що коли Ra являє собою алкільну групу, один атом вуглецю групи Ra

може бути приєднаний до атома вуглецю групи -X2- або до атома вуглецю групи -X3- з утворенням циклічного фрагмента, що містить 5 або 6 кільцевих членів, - A являє собою ароматичну або частково гідровану циклічну групу формули (a):



де

-A1, A4 кожен незалежно являє собою атом вуглецю або атом азоту,
- A2, A3, A5 кожен незалежно являє собою атом вуглецю, атом кисню, атом сірки або атом азоту, при цьому мається на увазі, що A1, A2, A3, A4 і A5 не можуть одночасно являти собою гетероатом, або ароматичну або частково гідровану циклічну групу формули (b):



де A1, A2, A3, A4 кожен незалежно являє собою атом вуглецю або атом азоту, при цьому мається на увазі, що * означає, що цей зв'язок приєднаний до групи X3,

де ароматична або частково гідрована циклічна група A, що визначена як така, необов'язково заміщена одним або кількома замісниками, однаковими або різними, вибраними з атомів галогену, алкільної групи, алкоксигрупи, гідроксигрупи, оксогрупи, алкоксилалкільної групи, алкоксилалкоксигрупи, полігалогеналкільної групи, полігалогеналкоксигрупи, гетероциклоалкільної групи, гетероциклоалкілалкільної групи, (алкоксилалкіл)(алкіл)аміногрупи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, циклоалкільної групи, (гетероциклоалкіл)(алкіл)аміногрупи, діалкіламіноалкільної групи, гетероциклоалкілалкоксигрупи, ціаногрупи та ціаноалкільної групи, та

де гетероциклоалкільна та циклоалкільна групи, визначені як такі, можуть бути необов'язково заміщені одним або кількома замісниками, вибраними з алкільної групи, атомів галогену, полігалогеналкільної групи, полігалогеналкоксигрупи, алкоксигрупи, алкоксилалкільної групи, гідроксигрупи, ціаногрупи та оксогрупи, її енантіомери, діастереоізомери, таутомери, рацемати, гідрати, сольвати, N-оксиди, ізотопні похідні, дейтеровані похідні та їхні солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

2. Сполука за пунктом 1, де R являє собою атом водню.

3. Сполука за пунктом 1, де R являє собою атом галогену.

4. Сполука за будь-яким із пунктів 1-3, де Z1, Z2 і Z3 одночасно являють собою атом вуглецю.

5. Сполука за будь-яким із пунктів 1-3, де один із Z1 і Z2 являє собою атом азоту, а Z3 являє собою атом вуглецю.

6. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де X1-являє собою -O-.

7. Сполука за будь-яким із пунктів 1-6, де X2-являє собою лінійну або розгалужену алкандіільну групу, яка має 2, 3, 4 або 5 атоми вуглецю.

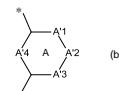
8. Сполука за пунктом 7, де X2 являє собою -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -CH₂-CHF-CH₂-, -CH₂-CF₂-CH₂- або -(CH₂)₂-CH(CH₃)-.

9. Сполука за будь-яким із пунктів 1-8, де Ra означає атом водню.

10. Сполука за будь-яким із пунктів 1-9, де X3 являє собою лінійну або розгалужену алкандіільну групу, яка має 1, 2, 3, 4 або 5 атомів вуглецю.

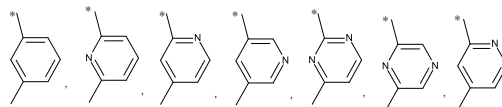
11. Сполука за пунктом 10, де X3 являє собою -(CH₂)₂-, -CH₂- або -CH(CH₃)-.

12. Сполука за будь-яким із пунктів 1-11, де A являє собою групу формули (b):



де A1, A2, A3, A4 і * є такими, як визначено в пункті 1.

13. Сполука за пунктом 12, де A являє собою:



причому визначені як такі групи A є незаміщеними або необов'язково заміщеними.

14. Сполука за пунктом 12, де A являє собою фенільну групу.

15. Сполука за пунктом 12, де A являє собою піридинільну групу.

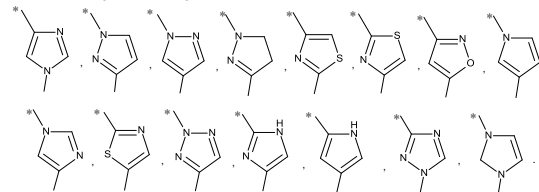
16. Сполука за пунктом 12, де A являє собою піразинільну групу.

17. Сполука за пунктами 1-11, де A являє собою групу формули (a):



де A1, A2, A3, A4, A5 і * є такими, як визначено в пункті 1.

18. Сполука за пунктом 17, де A являє собою



причому визначені як такі групи A є незаміщеними або необов'язково заміщеними.

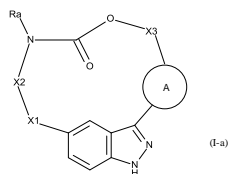
19. Сполука за пунктом 17, де A являє собою тріазолільну групу.

20. Сполука за пунктом 17, де A являє собою піразолільну групу.

21. Сполука за пунктами 12-20, де група A є незаміщеною.

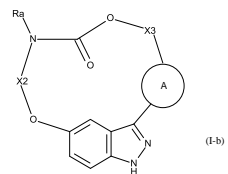
22. Сполука за пунктами 12-20, де група A заміщена однією або кількома групами, вибраними з атомів галогену, ціаногрупи, ціаноалкільної групи, оксогрупи, алкоксигрупи, алкільної групи, циклоалкільної групи та гетероциклоалкільної групи.

23. Сполука за пунктом 1, яка являє собою сполуку формули (I-a):



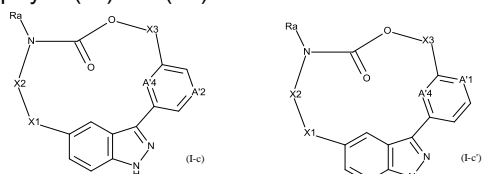
де X1, X2, X3, Ra і A є такими, як визначено в пункті 1.

24. Сполука за пунктом 23, яка являє собою сполуку формули (I-b):



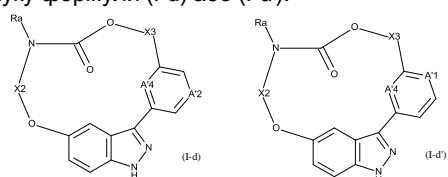
де X2, X3, Ra і A є такими, як визначено в пункті 1.

25. Сполука за пунктом 23, яка являє собою сполуку формули (I-c) або (I-c'):



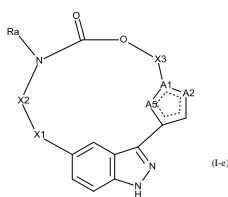
де X1, X2, X3, Ra, A'1, A'2 і A'4 є такими, як визначено в пункті 1.

26. Сполука за пунктом 23 або 25, яка являє собою сполуку формули (I-d) або (I-d'):



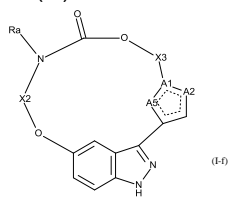
де X2, X3, Ra, A'1, A'2 і A'4 є такими, як визначено для формули (I).

27. Сполука за пунктом 23, яка являє собою сполуку формули (I-e):



де X1, X2, X3, Ra, A1, A2 і A5 є такими, як визначено для формули (I).

28. Сполука за пунктом 23 або 27, яка являє собою сполуку формули (I-f):



де X2, X3, Ra, A1, A2 і A5 є такими, як визначено для формули (I).

29. Сполука за пунктом 23, 25 або 27, де ланцюг -X1-X2-N (Ra)-C (O)O-X3-являє собою-O-(CH2)3-

NHC(O)O-CH2-, -O-CH(CH3)-(CH2)2-NHC(O)O-CH2-, -O-CH2-CHF-CH2-NHC(O)O-CH2-, -O-CH2-CF2-CH2-NHC(O)O-CH2-, -O-CH(CH3)-(CH2)2-NHC(O)O-(CH2)2- або -O-CH(CH3)-(CH2)2-NH-C(O)O-CH(CH3)-.

30. Сполука за пунктом 1, яка являє собою:

- 8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10-метил-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 10-(пропан-2-іл)-8,14-діокса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-діокса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}] трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-метокси-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-бром-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(піролідін-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(пропан-2-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[2-окса-6-азаспіро[3.4]октан-6-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(оксетан-3-іл)піперазин-1-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(морфолін-4-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 5-метокси-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 4-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло-[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;

- 4-[(піролідін-1-іл)метил]-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), -15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-[[4-метилпіперазин-1-іл)метил]-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), -15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 5-(морфолін-4-іл)-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-(діетиламіно)-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-циклопропіл-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 5-(4-метилпіперазин-1-іл)-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), -15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 13-метил-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 8, 14-діюкса-4, 5, 10, 19, 20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2(23), 3, 15(22), 16, 18(21)-гексаен-9-он;
- 4-[метил(оксетан-3-іл)аміно]-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-[(диметиламіно)метил]-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), -15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4, 10-диметил-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-(пропан-2-ілокси)-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-7-метил-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-[1-(оксетан-3-іл)-1, 2, 3, 6-тетрагідропіридин-4-іл]-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-(3-метилпіперидин-1-іл)-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), -15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-[(3S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), -15, 17, 21-гептаен-9-он;
- 4-фтор-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазапентацикло[13.5.2.1^{2,6}.1^{7,10}.0^{18,21}]тетракоза-1(20), 2(24), 3, 5, 15(22), -16, 18(21)-гептаен-9-он;
- 4-(оксолан-3-іл)-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2, 4, 6(23), 15, 17, 21-гептаен-9-он;
- (13S)-13-метил-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2(23), 3, 5, 15(22), -16, 18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8, 14-діюкса-10, 19, 20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20), 2(23), 3, 5, 15(22), -16, 18(21)-гептаен-9-он;

- 2.95

- (7R)-4-фтор-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,-21-гептаен-9-он;
- (7S)-4-фтор-7-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),-15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-метил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 7-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 6-(пропан-2-іл)-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),-16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),-3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,-17,21-гептаен-9-он;
- (7R)-7-етил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7S)-7-етил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,-21-гептаен-9-он;
- 6-(оксан-4-іл)-8,14-діюкса-4,5,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 4-етил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),15,17,21-пентаен-9-он;
- (13R)-23-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),-15,17,21-гептаен-9-он;
- 9,14-діюкса-4,5,11,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-10-он;
- 4-етил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;
- 3,9,15-тріюкса-4,11,20,21-тетраазатетрацикло[14.5.2.1^{2,5}.0^{19,22}]тетракоза-1(21),2(24),4,16,18,22-гексаен-10-он;
- (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,-6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-4-хлор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),-3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-діюкса-2,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),3,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-4-метокси-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,-6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-5-карбонітрил;
- (13r)-13-метил-4-(піролідін-1-іл)-8,14-діюкса-5,10,19,20,-23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,-4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,-6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),-15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),-15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),-15,17,21-гептаен-9-он;
- 8,14-діюкса-4-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,-5(23),15,17,21-гексаен-9-он;
- 8,14-діюкса-3-тіа-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),4,15,17,21-гексаен-9-он;
- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,-6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-4-[(3R)-3-метоксипіролідін-1-іл]-13-метил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-16-хлор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),-15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13,16-диметил-8,14-діюкса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,-21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-3,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,-17,21-гептаен-9-он;
- гідрохлорид 8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-она;
- 8-окса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-5-метокси-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-8,14-діюкса-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,6(23),15,17,21-гексаен-5,9-діон;
- 4-метил-8,14-діюкса-3,4,10,19,20-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (13R)-16-фтор-13-метил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,-6(23),15,17,21-гептаен-9-он;
- 7,13-діюкса-4-тіа-9,18,19,22-тетраазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он;
- (13R)-4,13-диметил-8,14-діюкса-5,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),-3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- 8,14-діюкса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;
- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діюкса-10,19,20,23-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,-5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;
- (13R)-13-метил-9-оксо-8,14-діюкса-5,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,-15(22),16,18(21)-гексаен-4-карбонітрил;

- 12,12-дифтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (13R)-17-фтор-13-метил-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (7S,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (7R,13R)-7,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (13S)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,19,20,22-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;

- (12R)-4,12-диметил-7,13-діокса-4,9,18,19,22-пентаазатетрацикло[12.5.2.1^{2,5}.0^{17,20}]докоза-1(19),2,5(22),14(21),15,17(20)-гексаен-8-он;

- (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;

- (13R)-13-метил-8,14-діокса-23-тіа-4,10,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,4,15,17,21-гексаен-9-он;

- (13R)-4,13-диметил-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2,5(23),15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;

- (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,16,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- 14-метил-8-окса-10,14,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;

- (13R)-13-метил-8,14-діокса-4,10,19,20,22-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;

- (13R)-13-метил-8,14-діокса-10,17,19,20-тетраазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- 8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;

- 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15(22),16,18(21)-гексаен-9-он;

- (12R)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (12S)-12-фтор-8,14-діокса-10,19,20-тріазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- 12,12-дифтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15(22),16,18(21)-гептаен-9-он;

- (12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;

- (12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,10,19,20,23-пентаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,5,15,17,21-гептаен-9-он;

- (12S)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;

- (12R)-12-фтор-8,14-діокса-4,5,10,19,20,23-гексаазатетрацикло[13.5.2.1^{2,5}.0^{18,21}]трикоза-1(20),2(23),3,15,17,21-гексаен-9-он;

- 8',14'-діокса-10',19',20'-тріазаспіро[циклопропан-1,13'-тетрацикло[13.5.2.1^{2,6}.0^{18,21}]трикозан]-1'(20'),2'(23'),3',5',15'(22'),16',18'(21')-гептаен-9'-он.

31. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пунктів 1-30 або її сіль приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, в комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами.

32. Фармацевтична композиція за пунктом 31 для застосування як інгібітор LRRK2 кіназної активності.

33. Фармацевтична композиція за пунктом 31 для застосування в лікуванні неврологічних захворювань, ендосомально-лізосомальних порушень, запальних захворювань, бактеріальних, вірусних та паразитарних інфекцій, серцево-судинних захворювань, аутоімунних захворювань та злоякісних новоутворень.

34. Фармацевтична композиція за пунктом 33, де неврологічне захворювання вибирають з хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), деменції, діабетичної нейропатії, пов'язаного з віком порушення пам'яті, помірного когнітивного порушення, захворювання, що характеризується появою аргірофільних зерен, хвороби Піка, епілепсії, таупатії, таких як прогресуючий над'ядерний параліч і кортикобазальна дегенерація, інших синуклеїнопатій, таких як множинна системна атрофія, лобово-скронева деменція, спадкова лобово-скронева деменція та паркінсонізм, зчеплений з хромосомою 17 (FTDP-17), абстинентного синдрому/рецедиву, пов'язаного з залежністю від ліків, L-дофаіндукованої дискінезії, ішемічного інсульту, травматичного ушкодження головного мозку, ушкодження спинного мозку та розсіяного склерозу.

35. Фармацевтична композиція за пунктом 34 для застосування в лікуванні хвороби Паркінсона або Альцгеймера.

36. Фармацевтична композиція за пунктом 33, де ендосомально-лізосомальне порушення вибирають із хвороби Німанна-Піка типу А, В або С, хвороби Гоше, хвороби Краббе, хвороби Фабрі та порушень, пов'язаних з мітохондріальною недостатністю.

37. Фармацевтична композиція за пунктом 33, де запальне захворювання вибирають із васкуліту, захворювань легень, таких як хронічне обструктивне захворювання легень, ідіопатичний фіброз легень, запальних міопатій, анкілозуючого спондиліту.

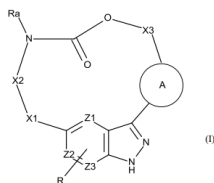
38. Фармацевтична композиція за пунктом 33, де аутоімунне захворювання вибирають з хвороби Крона, запального захворювання кишечника, ревматоїдного артриту, виразкового коліту, вовчаку, аутоімунної гемолітичної анемії, чистої червоноклітинної аплазії, ідіопатичної тромбоцитів, шкіри, синдрому Шегрена, хвороби Девіка та лепри.

39. Фармацевтична композиція за пунктом 33, де злоякісне новоутворення вибирають з раку щитовидної залози, раку нирки, раку молочної залози, гормонального раку, аденокарциноми легені та плоскоклітинного раку легені, недрібноклітинного раку легені, раку ободової кишки, раку передміхурової залози, раку шкіри, лейкемії та лімфоми.

40. Фармацевтична композиція за пунктом 33, де серцево-судинне захворювання є інсультом.

41. Фармацевтична композиція за пунктом 33, де бактеріальні або вірусні інфекції вибирають із лепри, туберкульозу, SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2, ВІЛ, вірусу Західного Нілу та вірусу чікунгунья.

42. Сполука формули (I) за будь-яким із пунктів 1 - 30 або його сіль приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою або основою для застосування в лікуванні хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу (ALS), деменції, діабетичної нейропатії, пов'язаного з віком порушення пам'яті, помірного когнітивного порушення, захворювання, що характеризується появою аргірофільних зерен, хвороби Піка, епілепсії, таупатії, таких як прогресуючий над'ядерний параліч і кортикобазальна дегенерація, інших синуклеїнопатій, таких як лобно-скронева деменція, спадкова лобно-скронева деменція і паркінсонізм, зчеплений із хромосою 17 (FTDP-17), абстинентного синдрому/рецидиву, пов'язаного з залежністю від ліків, L-дофа-індукованої дискінезії, ішемічного інсульту, травматичного пошкодження головного мозку, пошкодження спинного мозку, розсіяного склерозу, хвороби Німанна-Піка типу А, В або С, хвороби Гоше, хвороби Краббе, хвороби Фабрі, порушень, пов'язаних з мітохондріальною недостатністю, хвороби Крона, запального захворювання кишечника, ревматоїдного артриту, виразкового коліту, вовчаку, аутоімунної гемолітичної анемії, чистої червоноклітинної аплазії, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, цукрового діабету I типу, ожиріння, синдрому Еванса, бульохних порушень шкіри, синдрому Шегрена, хвороби Девіка, лепри, раку щитовидної залози, раку нирки (включно з папілярним раком нирки), раку молочної залози, гормонального раку, аденокарциноми легень та плоскоклітинного раку легень, недрібноклітинного раку легень, раку ободової кишки, раку передміхурової залози, раку шкіри, лейкомію (включно з гострою мієлобластною лейкомією), лімфоми, інсульту, лепри, туберкульозу, та інфекцій SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, ВІЛ, вірусу Західного Нілу та вірусу чікунгунья.



рон (US), Джамдере Тапіа Гамзе Озлем (US), Райлі Тімоті П. (US)

(54) МУТЕЇНИ IL-10 І ЗЛИТИ БІЛКИ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) 1. Мутеїн інтерлейкіну-10 (IL-10) людини, який містить амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, представлений під SEQ ID NO: 2, де вказаний мутеїн IL-10 має щонайменше одну мутацію, вибрану з мутації в петлі спіралей АВ, петлі спіралей CD, петлі спіралей DE, спіралі А, спіралі В, спіралі С, спіралі D, спіралі Е та/або спіралі F.

2. Мутеїн IL-10 за п. 2, де мутація являє собою одну або декілька з R27L, K34D, D41G, L46K, Q38E, Q38R, Q38D, K138L, K138D, I87A, H14Q, F15Y, M22V, K49T, K49S, F56Y, K57N, Y59T, L60Q, Q63E, Q63L, E67C, Q70E, Q70K, M77R, M77V, Q79R, Q79C, D84R, A89P, H90E, H90Q, S93E, S93Q, T100R, L103E, H109D, R110P, R110Q, L112V, E115K, N116D, A127M, K130Q, I136C, Y137C, M154V, M156C, K157N або N160D в SEQ ID NO: 2, яка необов'язково містить додавання 6 амінокислот між спіраллю D і спіраллю E.

3. Мутеїн IL-10 за п. 1 або п. 2, де мутеїн IL-10 має амінокислотну послідовність, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 3-10 або SEQ ID NO: 2138, 2140, 2142, 2144, 2146, 2148, 2150, 2152, 2154, 2156, 2158, 2160, 2162, 2164, 2166, 2168, 2170, 2172, 2174, 2176, 2178, 2180, 2182, 2360, 2362, 2364, 2366, 2368, 2370, 2372, 2374, 2376, 2378, 2380, 2382, 2384, 2386, 2388, 2390, 2392, 2394, 2396, 2398, 2400, 2402, 2404, 2406, 2408, 2410, 2412, 2414, 2416, 2418, 2420, 2422, 2424, 2426, 2428, 2430, 2432, 2434, 2436, 2438, 2440, 2442, 2444, 2446, 2448, 2450, 2452, 2454, 2456, 2458, 2460, 2462, 2464, 2466, 2468, 2470, 2472, 2474, 2476, 2478, 2480, 2482, 2484, 2486, 2488, 2490, 2492, 2494, 2496, 2500, 2502, 2504, 2506, 2508, 2510, 2512, 2514, 2516, 2518, 2520, 2522, 2524, 2526, 2528, 2530, 2532, 2534, 2536, 2538, 2540 або 2777-2791.

4. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує мутеїн IL-10 за будь-яким із пп. 1-3.

5. Виділений антигензв'язувальний білок, де антигензв'язувальний білок:

a. являє собою антитіло або фрагмент антитіла;
b. зв'язується з TREM-1 людини, який має амінокислотну послідовність, представлену під SEQ ID NO: 20;
c. містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 190, 210, 230, 250, 270, 290 і 2190;
ii. CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 31, 51, 71, 91, 111, 131, 151, 171, 191, 211, 231, 251, 271, 291 і 2191;
iii. CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 32, 52, 72, 92, 112, 132, 152, 172, 192, 212, 232, 252, 272, 292 і 2192;
d. містить варіабельний домен важкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 36, 56, 76, 96, 116, 136, 156, 176, 196, 216, 236, 256, 276, 296 і 2196;
ii. CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 37, 57, 77, 97, 117, 137, 157, 177, 197, 217, 237, 257, 277, 297 і 2197; i

(21) а 2023 00257

(22) 25.06.2021

(51) МПК

C07K 14/54 (2006.01)

A61K 38/20 (2006.01)

(31) 63/045,041

(32) 26.06.2020

(33) US

(31) 63/199,218

(32) 14.12.2020

(33) US

(85) 04.07.2023

(86) PCT/US2021/039191, 25.06.2021

(71) ЕМДЖЕН ІНК. (US)

(72) Гсу Гайлін (US), Фолтц Ян (US), Мок Марісса (US), Луна Віктор Мітч (US), Чжан Мін (US), Ваннберґ Ша-

iii. CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 38, 58, 78, 98, 118, 138, 158, 178, 198, 218, 238, 258, 278, 298 і 2198.

6. Антигензв'язувальний білок за п. 5, де антигензв'язувальний білок містить набір амінокислотних послідовностей CDR, вибраних із:

i) SEQ ID NO: 30 (LCDR1), SEQ ID NO: 31 (LCDR2), SEQ ID NO: 32 (LCDR3), SEQ ID NO: 36 (HCDR1), SEQ ID NO: 37 (HCDR2) та SEQ ID NO: 38 (HCDR3);

ii) SEQ ID NO: 50 (LCDR1), SEQ ID NO: 51 (LCDR2), SEQ ID NO: 52 (LCDR3), SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2) та SEQ ID NO: 58 (HCDR3);

iii) SEQ ID NO: 70 (LCDR1), SEQ ID NO: 71 (LCDR2), SEQ ID NO: 72 (LCDR3), SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2) та SEQ ID NO: 78 (HCDR3);

iv) SEQ ID NO: 90 (LCDR1), SEQ ID NO: 91 (LCDR2), SEQ ID NO: 92 (LCDR3), SEQ ID NO: 96 (HCDR1), SEQ ID NO: 97 (HCDR2) та SEQ ID NO: 98 (HCDR3);

v) SEQ ID NO: 110 (LCDR1), SEQ ID NO: 111 (LCDR2), SEQ ID NO: 112 (LCDR3), SEQ ID NO: 116 (HCDR1), SEQ ID NO: 117 (HCDR2) та SEQ ID NO: 118 (HCDR3);

vi) SEQ ID NO: 130 (LCDR1), SEQ ID NO: 131 (LCDR2), SEQ ID NO: 132 (LCDR3), SEQ ID NO: 136 (HCDR1), SEQ ID NO: 137 (HCDR2) та SEQ ID NO: 138 (HCDR3);

vii) SEQ ID NO: 150 (LCDR1), SEQ ID NO: 151 (LCDR2), SEQ ID NO: 152 (LCDR3), SEQ ID NO: 156 (HCDR1), SEQ ID NO: 157 (HCDR2) та SEQ ID NO: 158 (HCDR3);

viii) SEQ ID NO: 170 (LCDR1), SEQ ID NO: 171 (LCDR2), SEQ ID NO: 172 (LCDR3), SEQ ID NO: 176 (HCDR1), SEQ ID NO: 177 (HCDR2) та SEQ ID NO: 178 (HCDR3);

ix) SEQ ID NO: 190 (LCDR1), SEQ ID NO: 191 (LCDR2), SEQ ID NO: 192 (LCDR3), SEQ ID NO: 196 (HCDR1), SEQ ID NO: 197 (HCDR2) та SEQ ID NO: 198 (HCDR3);

x) SEQ ID NO: 210 (LCDR1), SEQ ID NO: 211 (LCDR2), SEQ ID NO: 212 (LCDR3), SEQ ID NO: 216 (HCDR1), SEQ ID NO: 217 (HCDR2) та SEQ ID NO: 218 (HCDR3);

xi) SEQ ID NO: 230 (LCDR1), SEQ ID NO: 231 (LCDR2), SEQ ID NO: 232 (LCDR3), SEQ ID NO: 236 (HCDR1), SEQ ID NO: 237 (HCDR2) та SEQ ID NO: 238 (HCDR3);

xii) SEQ ID NO: 250 (LCDR1), SEQ ID NO: 251 (LCDR2), SEQ ID NO: 252 (LCDR3), SEQ ID NO: 256 (HCDR1), SEQ ID NO: 257 (HCDR2) та SEQ ID NO: 258 (HCDR3);

xiii) SEQ ID NO: 270 (LCDR1), SEQ ID NO: 271 (LCDR2), SEQ ID NO: 272 (LCDR3), SEQ ID NO: 276 (HCDR1), SEQ ID NO: 277 (HCDR2) та SEQ ID NO: 278 (HCDR3);

xiv) SEQ ID NO: 290 (LCDR1), SEQ ID NO: 291 (LCDR2), SEQ ID NO: 292 (LCDR3), SEQ ID NO: 296 (HCDR1), SEQ ID NO: 297 (HCDR2) та SEQ ID NO: 298 (HCDR3);

або

xv) SEQ ID NO: 2190 (LCDR1), SEQ ID NO: 2191 (LCDR2), SEQ ID NO: 2192 (LCDR3), SEQ ID NO: 2196 (HCDR1), SEQ ID NO: 2197 (HCDR2) та SEQ ID NO: 2198 (HCDR3).

7. Антигензв'язувальний білок за п. 5 або п. 6, який містить:

а. варіабельний домен легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з:

i. послідовності, на щонайменше 80 % ідентичної амінокислотній послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 41, 61, 81, 101, 121, 141, 161, 181, 201, 221, 241, 261, 281, 301 і 2185;

ii. послідовності, що кодується поліпептидною послідовністю, яка на щонайменше 80 % ідентична амінокислотній послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 41,

61, 81, 101, 121, 141, 161, 181, 201, 221, 241, 261, 281, 301 і 2185; або

iii. послідовності, що кодується поліпептидом, який гібридизується в умовах помірної жорсткості з послідовністю, комплементарною поліпептиду, що складається з послідовності нуклеїнової кислоти, вибраної із SEQ ID NO: 39, 59, 79, 99, 119, 139, 159, 179, 199, 219, 239, 259, 279, 299 і 2183; і

б. варіабельний домен важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з:

i. послідовності, яка на щонайменше 80 % ідентична амінокислотній послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302 і 2186;

ii. послідовності, що кодується поліпептидною послідовністю, яка на щонайменше 80 % ідентична амінокислотній послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302 і 2186; або

iii. послідовності, що кодується поліпептидом, який гібридизується в умовах помірної жорсткості з послідовністю, комплементарною поліпептиду, що складається з послідовності нуклеїнової кислоти, вибраної із SEQ ID NO: 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300 і 2184.

8. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 5-7, де антигензв'язувальний білок містить:

i) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 41, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 42;

ii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 61, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 62;

iii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 81, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 82;

iv) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 101, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 102;

v) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 121, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 122;

vi) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 141, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 142;

vii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга,

представленому під SEQ ID NO: 161, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 162;

viii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 181, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 182;

ix) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 201, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 202;

x) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 221, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 222;

xi) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 241, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 242;

xii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 261, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 262;

xiii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 281, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 282;

xiv) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 301, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 302; або

xv) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 2185, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленою під SEQ ID NO: 2186.

9. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує важкий ланцюг, вказаний у будь-якому з пп. 5-8, важкий ланцюг, вказаний у будь-якому з пп. 5-8, або їх обидва.

10. Антигензв'язувальний білок, який містить антигензв'язувальний компонент і один або два компоненти, що являють собою IL-10, де:

а. антигензв'язувальний компонент являє собою антитіло або фрагмент антитіла;

б. кожний компонент, що являє собою IL-10, незалежно є моновалентним або бівалентним,

с. кожний компонент, що являє собою IL-10, незалежно вибраний з одного або декількох мутеїнів IL-

10 людини, що мають послідовності, які на 90% ідентичні SEQ ID NO: 2, і

d. щонайменше один компонент, що являє собою IL-10, ковалентно зв'язаний з антигензв'язувальним компонентом.

11. Антигензв'язувальний білок, який містить:

(а) поліпептидну послідовність, що має формулу A-L-M або M-L-A, де:

i) A являє собою важкий ланцюг імуноглобуліну з антитіла IgG, яке зв'язується з білком TREM-1, представленим під ID NO: 20,

ii) L являє собою лінійний пептид, який містить від 4 до 20 амінокислот, і

iii) M являє собою мутеїн IL-10, який характеризується щонайменше 90 % ідентичністю послідовності з IL-10 wt, представленим під ID NO: 2; і

(b) легкий ланцюг імуноглобуліну з антитіла IgG, яке зв'язується з білком TREM-1, представленим під SEQ ID NO: 20,

де важкий ланцюг імуноглобуліну з (а) і легкий ланцюг імуноглобуліну з (b) утворюють компонент, що являє собою антитіло IgG, який зв'язує TREM-1, де білок містить одну або дві молекули поліпептиду з (а) і одну або дві молекули легкого ланцюга з (b), де необов'язково тільки 1 поліпептид з (а) містить компонент M.

12. Антигензв'язувальний білок за п. 10 або п. 11, де:

а. кожний компонент, що являє собою IL-10, містить амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % ідентична амінокислотній послідовності, представленій під SEQ ID NO: 2, і

б. кожний компонент, що являє собою IL-10, незалежно містить щонайменше одну мутацію, вибрану з мутації в петлі спіралей AB, петлі спіралей CD, петлі спіралей DE, спіралі A, спіралі B, спіралі C, спіралі D, спіралі E та/або спіралі F.

13. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-12, де кожний компонент, що являє собою IL-10, незалежно містить:

i) мутацію в одному або декількох із залишків N10, H14, F15, P20, M22, L23, R24, R27, D28, K34, T35, Q38, M39, K40, D41, Q42, L43, D44, N45, L46, L47, L48, K49, F56, K57, Y59, L60, Q63, E67, Q70, M77, Q79, N82, Q83, D84, P85, D86, I87, A89, H90, S93, T100, L103, H109, R110, L112, E115, N116, A127, K130, I136, Y137, K138, S141, E142, D144, I145, E151, M154, M156, K157 або N160 в SEQ ID NO: 2 або додавання 4-8 амінокислот між спіраллю D і спіраллю E та/або

ii) одну або декілька мутацій, вибраних із групи, яка складається з N10Q, N10I, N10K, R27L, K34D, D41G, L46K, Q38E, Q38R, Q38D, K138L, K138D, I87A, H14Q, F15Y, M22V, K49T, K49S, F56Y, K57N, Y59T, L60Q, Q63E, Q63L, E67C, Q70E, Q70K, M77R, M77V, Q79R, Q79C, D84R, A89P, H90E, H90Q, S93E, S93Q, T100R, L103E, H109D, R110P, R110Q, L112V, E115K, N116D, N110Q, A127M, K130Q, I136C, Y137C, M154V, M156C, K157N, або N160D в SEQ ID NO: 2, при цьому він необов'язково містить додавання шести амінокислот між спіраллю D і спіраллю E.

14. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-13, де компонент, що являє собою IL-10, має амінокислотну послідовність, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 3-10 або SEQ ID NO: 2138, 2140, 2142, 2144, 2146, 2148, 2150, 2152, 2154, 2156, 2158, 2160, 2162, 2164, 2166, 2168, 2170, 2172, 2174, 2176,

2178, 2180, 2182, 2360, 2362, 2364, 2366, 2368, 2370, 2372, 2374, 2376, 2378, 2380, 2382, 2384, 2386, 2388, 2390, 2392, 2394, 2396, 2398, 2400, 2402, 2404, 2406, 2408, 2410, 2412, 2414, 2416, 2418, 2420, 2422, 2424, 2426, 2428, 2430, 2432, 2434, 2436, 2438, 2440, 2442, 2444, 2446, 2448, 2450, 2452, 2454, 2456, 2458, 2460, 2462, 2464, 2466, 2468, 2470, 2472, 2474, 2476, 2478, 2480, 2482, 2484, 2486, 2488, 2490, 2492, 2494, 2496, 2500, 2502, 2504, 2506, 2508, 2510, 2512, 2514, 2516, 2518, 2520, 2522, 2524, 2526, 2528, 2530, 2532, 2534, 2536, 2538, 2540 або 2777-2791.

15. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14, який містить амінокислотну послідовність важкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 863, 865, 867, 869, 871, 873, 875, 877, 879, 881, 883, 885, 887, 889, 891, 893, 895, 897, 899, 901, 903, 905, 907, 909, 911, 913, 915, 917, 919, 921, 923, 925, 927, 929, 931, 933, 935, 937, 939, 941, 943, 945, 947, 949, 951, 953, 955, 957, 959, 961, 963, 965, 967, 969, 971, 973, 975, 977, 979, 981, 983, 985, 987, 989, 991, 993, 995, 997, 999, 1001, 1003, 1005, 1007, 1009, 1011, 1013, 1015, 1017, 1019, 1021, 1023, 1025, 1027, 1029, 1031, 1033, 1035, 1037, 1039, 1041, 1043, 1045, 1047, 1049, 1051, 1053, 1055, 1057, 1059, 1061, 1063, 1065, 1067, 1069, 1071, 1073, 1075, 1077, 1079, 1081, 1083, та 1085.

16. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-15, який містить амінокислотну послідовність легкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 864, 866, 868, 870, 872, 874, 876, 878, 880, 882, 884, 886, 888, 890, 892, 894, 896, 898, 900, 902, 904, 906, 908, 910, 912, 914, 916, 918, 920, 922, 924, 926, 928, 930, 932, 934, 936, 938, 940, 942, 944, 946, 948, 950, 952, 954, 956, 958, 960, 962, 964, 966, 968, 970, 972, 974, 976, 978, 980, 982, 984, 986, 988, 990, 992, 994, 996, 998, 1000, 1002, 1004, 1006, 1008, 1010, 1012, 1014, 1016, 1018, 1020, 1022, 1024, 1026, 1028, 1030, 1032, 1034, 1036, 1038, 1040, 1042, 1044, 1046, 1048, 1050, 1052, 1054, 1056, 1058, 1060, 1062, 1064, 1066, 1068, 1070, 1072, 1074, 1076, 1078, 1080, 1082, 1084, та 1086.

17. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-16, який містить амінокислотну послідовність важкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 863, 865, 867, 869, 871, 873, 875, 877, 879, 881, 883, 885, 887, 889, 891, 893, 895, 897, 899, 901, 903, 905, 907, 909, 911, 913, 915, 917, 919, 921, 923, 925, 927, 929, 931, 933, 935, 937, 939, 941, 943, 945, 947, 949, 951, 953, 955, 957, 959, 961, 963, 965, 967, 969, 971, 973, 975, 977, 979, 981, 983, 985, 987, 989, 991, 993, 995, 997, 999, 1001, 1003, 1005, 1007, 1009, 1011, 1013, 1015, 1017, 1019, 1021, 1023, 1025, 1027, 1029, 1031, 1033, 1035, 1037, 1039, 1041, 1043, 1045, 1047, 1049, 1051, 1053, 1055, 1057, 1059, 1061, 1063, 1065, 1067, 1069, 1071, 1073, 1075, 1077, 1079, 1081, 1083, та 1085, і відповідну амінокислотну послідовність легкого ланцюга, представлену під SEQ ID NO: 864, 866, 868, 870, 872, 874, 876, 878, 880, 882, 884, 886, 888, 890, 892, 894, 896, 898, 900, 902, 904, 906, 908, 910, 912, 914, 916, 918, 920, 922, 924, 926, 928, 930, 932, 934, 936, 938, 940, 942, 944, 946, 948, 950, 952, 954, 956, 958, 960, 962, 964, 966, 968, 970, 972, 974, 976, 978, 980, 982, 984, 986, 988, 990, 992, 994, 996, 998, 1000, 1002, 1004, 1006, 1008, 1010, 1012, 1014, 1016, 1018, 1020, 1022, 1024, 1026, 1028, 1030, 1032, 1034, 1036, 1038, 1040, 1042, 1044, 1046, 1048, 1050,

1052, 1054, 1056, 1058, 1060, 1062, 1064, 1066, 1068, 1070, 1072, 1074, 1076, 1078, 1080, 1082, 1084, та 1086.

18. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14, який містить амінокислотну послідовність важкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 1883, 1885, 1887, 1889, 1891, 1893, 1895, 1897, 1899, 1901, 1903, 1905, 1907, 1909, 1911, 1913, 1915, 1917, 1919, 1921, 1923, 1925, 1927, 1929, 1931, 1933, 1935, 1937, 1939, 1941, 1943, 1945, 1947, 1949, 1951, 1953, 1955, 1957, 1959, 1961, 1963, 1965, 1967, 1969, 1971, 1973, 1975, 1977, 1979, 1981, 1983, 1985, 1987, 1989, 1991, 1993, 1995, 1997, 1999, 2001, 2003, 2005, та 2007.

19. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14 або п. 18, який містить амінокислотну послідовність легкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605.

20. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14 або пп. 18-19, який містить амінокислотну послідовність важкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 1883, 1885, 1887, 1889, 1891, 1893, 1895, 1897, 1899, 1901, 1903, 1905, 1907, 1909, 1911, 1913, 1915, 1917, 1919, 1921, 1923, 1925, 1927, 1929, 1931, 1933, 1935, 1937, 1939, 1941, 1943, 1945, 1947, 1949, 1951, 1953, 1955, 1957, 1959, 1961, 1963, 1965, 1967, 1969, 1971, 1973, 1975, 1977, 1979, 1981, 1983, 1985, 1987, 1989, 1991, 1993, 1995, 1997, 1999, 2001, 2003, 2005, та 2007, і відповідну амінокислотну послідовність легкого ланцюга, представлену під SEQ ID NO: 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605.

21. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14, який містить амінокислотну послідовність важкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 2011, 2013, 2015, 2017, 2019, 2021, 2026, 2025, 2027, 2029, 2031, 2033, 2035, 2037, 2039, 2041, 2043, 2045, 2047, 2049, 2051, 2053, 2055, 2057, 2059, 2061, 2063, 2065, 2067, 2069, 2071, 2073, 2075, 2077, 2079, 2081, 2083, 2085, 2087, 2089, 2091, 2093, 2095, 2097, 2099, 2101, 2103, 2105, 2107, 2109, 2111, 2113, 2115, 2117, 2119, 2121, 2123, 2125, 2127, 2129, 2131, 2133, та 2135.

22. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14 або п. 21, який містить амінокислотну послідовність легкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 2233, 2235, 2237, 2239, 2241, 2243, 2245, 2247, 2249, 2251, 2253, 2255, 2257, 2259, 2261, 2263, 2265, 2267, 2269, 2271, 2273, 2275, 2277, 2279, 2281, 2283, 2285, 2287, 2289, 2291, 2293, 2295, 2297, 2299, 2301, 2303, 2305, 2307, 2309, 2311, 2313, 2315, 2317, 2319, 2321, 2323, 2325, 2327, 2329, 2331, 2333, 2335, 2337,

2339, 2341, 2343, 2345, 2347, 2349, 2351, 2353, 2355, та 2357.

23. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14 або пп. 21-22, який містить амінокислотну послідовність важкого ланцюга, представлену під будь-яким із SEQ ID NO: 2011, 2013, 2015, 2017, 2019, 2021, 2026, 2025, 2027, 2029, 2031, 2033, 2035, 2037, 2039, 2041, 2043, 2045, 2047, 2049, 2051, 2053, 2055, 2057, 2059, 2061, 2063, 2065, 2067, 2069, 2071, 2073, 2075, 2077, 2079, 2081, 2083, 2085, 2087, 2089, 2091, 2093, 2095, 2097, 2099, 2101, 2103, 2105, 2107, 2109, 2111, 2113, 2115, 2117, 2119, 2121, 2123, 2125, 2127, 2129, 2131, 2133, та 2135, і відповідну амінокислотну послідовність легкого ланцюга, представлену під SEQ ID NO: 2233, 2235, 2237, 2239, 2241, 2243, 2245, 2247, 2249, 2251, 2253, 2255, 2257, 2259, 2261, 2263, 2265, 2267, 2269, 2271, 2273, 2275, 2277, 2279, 2281, 2283, 2285, 2287, 2289, 2291, 2293, 2295, 2297, 2299, 2301, 2303, 2305, 2307, 2309, 2311, 2313, 2315, 2317, 2319, 2321, 2323, 2325, 2327, 2329, 2331, 2333, 2335, 2337, 2339, 2341, 2343, 2345, 2347, 2349, 2351, 2353, 2355, та 2357.

24. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-23, де антигензв'язувальний компонент являє собою антигензв'язувальний компонент, що зв'язує TREM-1, який містить:

а. варіабельний домен легкого ланцюга, який містить:

i. послідовність CDR1 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність вибрану з SEQ ID NO: 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 190, 210, 230, 250, 270, 290 і 2190;

ii. послідовність CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 31, 51, 71, 91, 111, 131, 151, 171, 191, 211, 231, 251, 271, 291 і 2190;

iii. послідовність CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 32, 52, 72, 92, 112, 132, 152, 172, 192, 212, 232, 252, 272, 292 і 2192; і

б. варіабельний домен важкого ланцюга, який містить:

i. послідовність CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 36, 56, 76, 96, 116, 136, 156, 176, 196, 216, 236, 256, 276, 296 і 2196;

ii. послідовність CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 37, 57, 77, 97, 117, 137, 157, 177, 197, 217, 237, 257, 277, 297 і 2197; і

iii. послідовність CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 38, 58, 78, 98, 118, 138, 158, 178, 198, 218, 238, 258, 278, 298 і 2198.

25. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-24, де антигензв'язувальний компонент являє собою антигензв'язувальний компонент, що зв'язує TREM-1, який містить набір амінокислотних послідовностей CDR, вибраних із:

i) SEQ ID NO: 30 (LCDR1), SEQ ID NO: 31 (LCDR2), SEQ ID NO: 32 (LCDR3), SEQ ID NO: 36 (HCDR1), SEQ ID NO: 37 (HCDR2) та SEQ ID NO: 38 (HCDR3);

ii) SEQ ID NO: 50 (LCDR1), SEQ ID NO: 51 (LCDR2), SEQ ID NO: 52 (LCDR3), SEQ ID NO: 56 (HCDR1), SEQ ID NO: 57 (HCDR2) та SEQ ID NO: 58 (HCDR3);

iii) SEQ ID NO: 70 (LCDR1), SEQ ID NO: 71 (LCDR2), SEQ ID NO: 72 (LCDR3), SEQ ID NO: 76 (HCDR1), SEQ ID NO: 77 (HCDR2) та SEQ ID NO: 78 (HCDR3);

iv) SEQ ID NO: 90 (LCDR1), SEQ ID NO: 91 (LCDR2), SEQ ID NO: 92 (LCDR3), SEQ ID NO: 96 (HCDR1), SEQ ID NO: 97 (HCDR2) та SEQ ID NO: 98 (HCDR3);

v) SEQ ID NO: 110 (LCDR1), SEQ ID NO: 111 (LCDR2), SEQ ID NO: 112 (LCDR3), SEQ ID NO: 116 (HCDR1), SEQ ID NO: 117 (HCDR2) та SEQ ID NO: 118 (HCDR3);

vi) SEQ ID NO: 130 (LCDR1), SEQ ID NO: 131 (LCDR2), SEQ ID NO: 132 (LCDR3), SEQ ID NO: 136 (HCDR1), SEQ ID NO: 137 (HCDR2) та SEQ ID NO: 138 (HCDR3);

vii) SEQ ID NO: 150 (LCDR1), SEQ ID NO: 151 (LCDR2), SEQ ID NO: 152 (LCDR3), SEQ ID NO: 156 (HCDR1), SEQ ID NO: 157 (HCDR2) та SEQ ID NO: 158 (HCDR3);

viii) SEQ ID NO: 170 (LCDR1), SEQ ID NO: 171 (LCDR2), SEQ ID NO: 172 (LCDR3), SEQ ID NO: 176 (HCDR1), SEQ ID NO: 177 (HCDR2) та SEQ ID NO: 178 (HCDR3);

ix) SEQ ID NO: 190 (LCDR1), SEQ ID NO: 191 (LCDR2), SEQ ID NO: 192 (LCDR3), SEQ ID NO: 196 (HCDR1), SEQ ID NO: 197 (HCDR2) та SEQ ID NO: 198 (HCDR3);

x) SEQ ID NO: 210 (LCDR1), SEQ ID NO: 211 (LCDR2), SEQ ID NO: 212 (LCDR3), SEQ ID NO: 216 (HCDR1), SEQ ID NO: 217 (HCDR2) та SEQ ID NO: 218 (HCDR3);

xi) SEQ ID NO: 230 (LCDR1), SEQ ID NO: 231 (LCDR2), SEQ ID NO: 232 (LCDR3), SEQ ID NO: 236 (HCDR1), SEQ ID NO: 237 (HCDR2) та SEQ ID NO: 238 (HCDR3);

xii) SEQ ID NO: 250 (LCDR1), SEQ ID NO: 251 (LCDR2), SEQ ID NO: 252 (LCDR3), SEQ ID NO: 256 (HCDR1), SEQ ID NO: 257 (HCDR2) та SEQ ID NO: 258 (HCDR3);

xiii) SEQ ID NO: 270 (LCDR1), SEQ ID NO: 271 (LCDR2), SEQ ID NO: 272 (LCDR3), SEQ ID NO: 276 (HCDR1), SEQ ID NO: 277 (HCDR2) та SEQ ID NO: 278 (HCDR3);

xiv) SEQ ID NO: 290 (LCDR1), SEQ ID NO: 291 (LCDR2), SEQ ID NO: 292 (LCDR3), SEQ ID NO: 296 (HCDR1), SEQ ID NO: 297 (HCDR2) та SEQ ID NO: 298 (HCDR3);

або

xv) SEQ ID NO: 2190 (LCDR1), SEQ ID NO: 2191 (LCDR2), SEQ ID NO: 2192 (LCDR3), SEQ ID NO: 2196 (HCDR1), SEQ ID NO: 2197 (HCDR2) та SEQ ID NO: 2198 (HCDR3).

26. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-25, де антигензв'язувальний компонент, що зв'язує TREM-1, містить:

а. варіабельний домен легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з:

i. послідовності, на щонайменше 80 % ідентичної амінокислотній послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 41, 61, 81, 101, 121, 141, 161, 181, 201, 221, 241, 261, 281, 301 і 2185;

ii. послідовності, що кодується полінуклеотидною послідовністю, яка на щонайменше 80 % ідентична амінокислотній послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 41, 61, 81, 101, 121, 141, 161, 181, 201, 221, 241, 261, 281, 301 і 2185;

iii. послідовності, що кодується полінуклеотидом, який гібридується в умовах помірної жорсткості з послідовністю, комплементарною полінуклеотиду, що складається з послідовності нуклеїнової кислоти, вибраної із SEQ ID NO: 39, 59, 79, 99, 119, 139, 159, 179, 199, 219, 239, 259, 279, 299 і 2183; і

б. варіабельний домен важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з:

i. послідовності, яка на щонайменше 80 % ідентична амінокислотній послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302 і 2186;

ii. послідовності, що кодується полінуклеотидною послідовністю, яка на щонайменше 80 % ідентична амінокислотній послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 182, 202, 222, 242, 262, 282, 302 і 2186;

iii. послідовності, що кодується полінуклеотидом, який гібридується в умовах помірної жорсткості з послідовністю, комплементарною полінуклеотиду, що складається з послідовності нуклеїнової кислоти, вибраної із SEQ ID NO: 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300 і 2184.

27. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-26, де антигензв'язувальний компонент являє собою антигензв'язувальний компонент, що зв'язує TREM-1, який містить:

i) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 41, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 42;

ii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 61, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 62;

iii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 81, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 82;

iv) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 101, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 102;

v) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 121, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 122;

vi) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 141, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 142;

vii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 161, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 162;

viii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 181, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 182;

ix) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 201, і амінокислот-

ну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 202;

x) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 221, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 222;

xi) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 241, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 242;

xii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 261, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 262;

xiii) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 281, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 282;

xiv) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 301, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 302; або

xv) амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену легкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 2185, і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну варіабельному домену важкого ланцюга, представленому під SEQ ID NO: 2186.

28. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 24-27, де:

a. антигензв'язувальний білок містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги;

b. кожний важкий ланцюг містить компонент, що являє собою IL-10, приєднаний на С-кінці важкого ланцюга;

c. кожний антигензв'язувальний білок на основі важкого ланцюга і компонента, що являє собою IL-10, містить амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 863, 865, 867, 869, 871, 873, 875, 877, 879, 881, 883, 885, 887, 889, 891, 893, 895, 897, 899, 901, 903, 905, 907, 909, 911, 913, 915, 917, 919, 921, 923, 925, 927, 929, 931, 933, 935, 937, 939, 941, 943, 945, 947, 949, 951, 953, 955, 957, 959, 961, 963, 965, 967, 969, 971, 973, 975, 977, 979, 981, 983, 985, 987, 989, 991, 993, 995, 997, 999, 1001, 1003, 1005, 1007, 1009, 1011, 1013, 1015, 1017, 1019, 1021, 1023, 1025, 1027, 1029, 1031, 1033, 1035, 1037, 1039, 1041, 1043, 1045, 1047, 1049, 1051, 1053, 1055, 1057, 1059, 1061, 1063, 1065, 1067, 1069, 1071, 1073, 1075, 1077, 1079, 1081, 1083, та 1085; і

d. кожний продукт на основі легкого ланцюга і компонента, що являє собою IL-10, містить амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну послідовності, вибраній із SEQ ID NO: 864, 866, 868,

870, 872, 874, 876, 878, 880, 882, 884, 886, 888, 890, 892, 894, 896, 898, 900, 902, 904, 906, 908, 910, 912, 914, 916, 918, 920, 922, 924, 926, 928, 930, 932, 934, 936, 938, 940, 942, 944, 946, 948, 950, 952, 954, 956, 958, 960, 962, 964, 966, 968, 970, 972, 974, 976, 978, 980, 982, 984, 986, 988, 990, 992, 994, 996, 998, 1000, 1002, 1004, 1006, 1008, 1010, 1012, 1014, 1016, 1018, 1020, 1022, 1024, 1026, 1028, 1030, 1032, 1034, 1036, 1038, 1040, 1042, 1044, 1046, 1048, 1050, 1052, 1054, 1056, 1058, 1060, 1062, 1064, 1066, 1068, 1070, 1072, 1074, 1076, 1078, 1080, 1082, 1084, та 1086.

29. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14 або пп. 24-27, де антигензв'язувальний білок містить амінокислотну послідовність продукту на основі важкого ланцюга і компонента, що являє собою IL-10, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 2137, 2139, 2141, 2143, 2145, 2147, 2149, 2151, 2153, 2155, 2157, 2159, 2161, 2163, 2165, 2167, 2169, 2171, 2173, 2175, 2177, 2179, 2181, 2359, 2361, 2363, 2365, 2367, 2369, 2371, 2373, 2375, 2377, 2379, 2381, 2383, 2385, 2387, 2389, 2391, 2393, 2395, 2397, 2399, 2401, 2403, 2405, 2407, 2409, 2411, 2143, 2415, 2417, 2419, 2421, 2423, 2425, 2427, 2429, 2431, 2433, 2435, 2437, 2439, 2441, 2443, 2445, 2447, 2449, 2451, 2453, 2455, 2457, 2459, 2461, 2463, 2465, 2467, 2469, 2471, 2473, 2475, 2477, 2479, 2481, 2483, 2485, 2487, 2489, 2491, 2493, 2495, 2497, 2498, 2499, 2501, 2503, 2505, 2507, 2509, 2511, 2513, 2515, 2517, 2519, 2521, 2523, 2525, 2527, 2529, 2531, 2533, 2535, 2537, 2539 та 2726-2776.

30. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-14 або пп. 24-28, де антигензв'язувальний білок містить амінокислотну послідовність продукту на основі важкого ланцюга і компонента, що являє собою IL-10, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 2727-2732.

31. Антигензв'язувальний білок за п. 30, який містить амінокислотну послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 2727 або 2728 і амінокислотну послідовність легкого ланцюга, представлену під SEQ ID NO: 976 або SEQ ID NO: 2554.

32. Антигензв'язувальний білок за п. 30, який містить амінокислотну послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 2729, 2730, 2731 або 2732 і амінокислотну послідовність легкого ланцюга, представлену під SEQ ID NO: 992 або SEQ ID NO: 2555.

33. Антигензв'язувальний білок, який містить антигензв'язувальний компонент і один або два компоненти, що являють собою IL-10, де:

- a. антигензв'язувальний компонент являє собою антитіло або фрагмент антитіла;
- b. кожний компонент, що являє собою IL-10, незалежно є моновалентним або бівалентним;
- c. кожний компонент, що являє собою IL-10, незалежно вибраний з одного або декількох мутантів IL-10 людини, що мають послідовності, які на 90% ідентичні SEQ ID NO: 2;
- d. щонайменше один компонент, що являє собою IL-10, ковалентно зв'язаний з антигензв'язувальним компонентом, та/або
- e. антигензв'язувальний компонент конкурує за зв'язування з білком TREM-1 людини з антигензв'язувальним компонентом за будь-яким із пп. 24-27.

34. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує ділянку важкого ланцюга антигензв'язувального білка за будь-

яким із пп. 10-33, ділянку легкого ланцюга антигензв'язувального білка за будь-яким із пп. 10-33 або їх обидві.

35. Мутант IL-10 за будь-яким із пп. 1-3 для застосування у лікуванні запального захворювання в суб'єкта, який потребує цього.

36. Антигензв'язувальний білок, що зв'язує TREM-1, за будь-яким із пп. 5-8 для застосування у лікуванні запального захворювання в суб'єкта, який потребує цього.

37. Антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-33 для застосування у лікуванні запального захворювання в суб'єкта, який потребує цього.

38. Мутант IL-10 або антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 35-37, де запальне захворювання вибране з групи, яка складається із запального захворювання кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона, синдрому подразненого кишечника, ревматоїдного артриту, псоріазу, псоріатичного артриту та синдрому вивільнення цитокінів (CRS).

39. Композиція для застосування в лікуванні запального захворювання, яка містить:

- i) мутант IL-10 за будь-яким із пп. 1-3;
- ii) антигензв'язувальний білок, що зв'язує TREM-1, за будь-яким із пп. 5-8 або
- iii) антигензв'язувальний білок за будь-яким із пп. 10-33.

40. Виділений антигензв'язувальний білок, де антигензв'язувальний білок:

- a. являє собою антитіло або фрагмент антитіла;
- b. зв'язується з TREM-1 людини, який має амінокислотну послідовність, представлену під SEQ ID NO: 20;
- c. містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність $X_1ASQSX_2X_3X_4NLA$ (SEQ ID NO: 2199), де X_1 являє собою R або Q, де X_2 являє собою V або I, де X_3 являє собою N або S, і де X_4 являє собою S, H, I, V або A;

ii. CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність GAX_1X_2RAT (SEQ ID NO: 2200), де X_1 являє собою S або Y, і де X_2 являє собою T або I; і

iii. CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність $QX_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7T$ (SEQ ID NO: 2201); де X_1 являє собою Q, H або E, де X_2 являє собою F або Y, де X_3 являє собою K, Y або I, де X_4 являє собою N, T, L, I або M; де X_5 являє собою W, F, H або Y, де X_6 є відсутнім або являє собою P; де X_7 являє собою W, N, Y, H або L; і

d. містить варіабельний домен важкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність $X_1X_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO: 2202), де X_1 являє собою A, R, T або S, де X_2 являє собою Y або N, де X_3 являє собою A або W, і де X_4 являє собою S або N;

ii. CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9YYX_{10}X_{11}X_{12}VKG$ (SEQ ID NO: 2205), де X_1 являє собою T, E або S, де X_2 є відсутнім або являє собою M, V або I, де X_3 являє собою S, R або K, де X_4 являє собою G або Q, де X_5 являє собою S, D або H, де X_6 являє собою G, S, L або A, де X_7 являє собою S, G або R, де X_8 являє собою T, S, P або E, де X_9 являє собою T або I, де X_{10} являє собою A або V, де X_{11} являє собою D або E, і де X_{12} являє собою S або A; і

iii. CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7FX_8YYX_9$ (SEQ ID NO: 2203), де X_1 являє собою V, E, A або G, де X_2 являє собою A, F, Y або G, де X_3 являє собою G, S, Y або W, де X_4 являє собою S або R, де X_5 є відсутнім або являє собою N, де X_6 являє собою F, S, Y або є відсутнім, де X_7 являє собою L або F або є відсутнім, де X_8 являє собою D або E, і де X_9 являє собою Y, H або S.

41. Виділений антигензв'язувальний білок за п. 40, де антигензв'язувальний білок містить:

a. варіабельний домен легкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність RASQSVNSNLA (SEQ ID NO: 2212);

ii. CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність GASTRAT (SEQ ID NO: 2219);

iii. CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність QQFKNWPPT (SEQ ID NO: 2222); і

b. варіабельний домен важкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність AYAMS (SEQ ID NO: 2227);

ii. CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність TSGSGSTTYADSVKG (SEQ ID NO: 2230); і

iii. CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність VAGSNFLFDY (SEQ ID NO: 2670).

42. Виділений антигензв'язувальний білок, де антигензв'язувальний білок:

a. являє собою антитіло або фрагмент антитіла;

b. зв'язується з TREM-1 людини, який має амінокислотну послідовність, представлену під SEQ ID NO: 20;

c. містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність QASX₁DIX₂X₃X₄LN (SEQ ID NO: 2204), де X_1 являє собою R або Q, де X_2 являє собою R, S, N або F, де X_3 являє собою K або N, і де X_4 являє собою H, Y або D;

ii. CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність $X_1X_2X_3X_4LET$ (SEQ ID NO: 2206), де X_1 являє собою D, G або H, де X_2 являє собою A, V або T, де X_3 являє собою S, A або Y, і де X_4 являє собою T або N;

iii. CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність QX₁YX₃X₄XPX₆T (SEQ ID NO: 2207), де X_1 являє собою Q або H, де X_2 являє собою D, A або G, де X_3 являє собою N або K; де X_4 являє собою L або I, і де X_5 являє собою I або L; і

d. містить варіабельний домен важкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність X_1YDIN (SEQ ID NO: 2208), де X_1 являє собою R або S;

ii. CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність $X_1X_2NPX_3X_4GX_5X_6GX_7X_8X_9X_{10}FX_{11}X_{12}$ (SEQ ID NO: 2209), де X_1 являє собою W або R, де X_2 являє собою M або L, де X_3 являє собою N, Q або K, де X_4 являє собою S, A або R, де X_5 являє собою N або Q, де X_6 являє собою S, A або T, де X_7 являє собою S, Q або Y, де X_8 являє собою V або T, де X_9 являє собою Q або K, де X_{10} являє собою K або N, де X_{11} являє собою R або Q, і де X_{12} являє собою G або D; і

iii. CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}FX_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 2210); де X_1 являє собою G, L або R,

де X_2 являє собою G, I або R, де X_3 являє собою Y, R, I, G або A, де X_4 являє собою T, S, Y або V, де X_5 являє собою S або Y, де X_6 являє собою S, A, I або R, де X_7 являє собою W, A або S, де X_8 є відсутнім або являє собою S, де X_9 є відсутнім або являє собою F, W або Y, і де X_{10} являє собою R, S, H, K або E, де X_{11} являє собою W, H, Y або F, де X_{12} являє собою Y, V, A або S, де X_{13} являє собою D або Q, і де X_{14} являє собою L, Y, I або H.

43. Антигензв'язувальний білок за п. 43, де антигензв'язувальний білок містить:

a. варіабельний домен легкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність QASQDIRKHLN (SEQ ID NO: 2213);

ii. CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність DASNLET (SEQ ID NO: 2220); і

iii. CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність QHYDNLPIIT (SEQ ID NO: 2223); і

b. варіабельний домен важкого ланцюга, який містить:

i. CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність RYDIN (SEQ ID NO: 2228);

ii. CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність WMNPNSGNSSVQKFRG (SEQ ID NO: 2231); і

iii. CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність GGYTSSWRWYFDL (SEQ ID NO: 2671) або GGYTSSWSRWYFDL (SEQ ID NO: 2672).

(21) а 2023 01172

(22) 26.08.2021

(51) МПК

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 14/71 (2006.01)

(31) 63/070,440

(32) 26.08.2020

(33) US

(85) 21.03.2023

(86) PCT/IB2021/057802, 26.08.2021

(71) ЯНССЕН БАЙОТЕК, ІНК. (US)

(72) Купек Джессіка (US), Шрейер Мелісса (US), Шталь Патрік (US), Торн Сат'єн (US)

(54) СТАБІЛЬНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ БІСПЕЦИФІЧНЕ АНТИТІЛО ДО EGFR/C-MET

(57) 1. Стабільна водна фармацевтична композиція, яка містить:

a) від близько 44 мг/мл до близько 56 мг/мл біспецифічних антитіл до рецептора епідермального фактора росту (EGFR)/рецептора фактора росту гепатоцитів (c-Met), причому біспецифічне антитіло містить: перший важкий ланцюг (HC1), який містить варіабельну ділянку 1 HC1 (VH1);

перший легкий ланцюг (LC1), який містить варіабельну ділянку легкого ланцюга 1 (VL1);

другий важкий ланцюг (HC2), який містить варіабельну ділянку 2 HC2 (VH2); та

другий легкий ланцюг (LC2), який містить варіабельну ділянку легкого ланцюга 2 (VL2),

де VH1 містить амінокислотні послідовності ділянки, що визначає комплементарність важкого ланцюга 1 (HCDR1), HCDR2 і HCDR3, із SEQ ID NO: 1, 2 і 3 відповідно; VL1 містить амінокислотні послідовності ділянки, що визначає комплементарність легкого лан-

цюга 1 (LCDR1), LCDR2 і LCDR3, із SEQ ID NO: 4, 5 і 6 відповідно, VH2 містить амінокислотні послідовності HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із SEQ ID NO: 7, 8 і 9 відповідно; і VL2 містить амінокислотні послідовності LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 10, 11 і 12 відповідно;

b) від приблизно 8 мМ до приблизно 12 мМ гістидину та/або фармацевтично прийнятної солі гістидину,

c) від приблизно 6,8 % (мас./об.) до приблизно 10,2 % (мас./об.) сахарози,

d) від приблизно 0,036 % (мас./об.) до приблизно 0,084 % (мас./об.) полісорбату 80 (PS80),

e) від приблизно 0,8 мг/мл до приблизно 1,2 мг/мл метіоніну,

f) від приблизно 16 мкг/мл до приблизно 24 мкг/мл етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA), та

g) рівень рН від приблизно 5,2 до приблизно 6,2.

2. Стабільна водна фармацевтична композиція за п. 1, де біспецифічне антитіло до EGFR/cMet містить варіабельну ділянку HC1, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:13, та варіабельну ділянку LC1, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:14.

3. Стабільна водна фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, де біспецифічне антитіло до EGFR/cMet містить варіабельну ділянку HC2, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:15, та варіабельну ділянку LC2, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:16.

4. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, де HC1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:17 та LC1 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:18.

5. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-4, де HC2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:19 та LC2 містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:20.

6. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-5, де біспецифічне антитіло до EGFR/cMet являє собою амівантамаб.

7. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-6, де концентрація біспецифічного антитіла до EGFR/cMet становить приблизно 50 мг/мл.

8. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-7, де концентрація гістидину та/або фармацевтично прийнятної солі гістидину становить приблизно 10 мМ.

9. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-8, де гістидин та/або фармацевтично прийнятна сіль гістидину містить L-гістидин та L-гістидину гідрохлориду моногідрат.

10. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-9, яка містить приблизно 8,5 % (мас./об.) сахарози.

11. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-10, яка містить приблизно 0,06 % (мас./об.) PS80.

12. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-11, де концентрація метіоніну становить приблизно 1 мг/мл.

13. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-12, де концентрація EDTA становить приблизно 20 мкг/мл.

14. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-13, де рН становить приблизно 5,7.

15. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-14, яка містить 50 мг/мл біспецифічного антитіла до EGFR/cMet, 10 мМ гістидину та/або фармацевтично прийнятної солі гістидину, 8,5 % (мас./об.) сахарози, 0,06 % (мас./об.) PS80, 1 мг/мл метіоніну та 20 мкг/мл EDTA.

16. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-15, де стабільна водна фармацевтична композиція є стабільною за температури приблизно 2-8 °C протягом щонайменше двох років.

17. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-16, де стабільність визначають за кольором розчину, рН, каламутністю, кількістю невидимих неозброєним оком частинок, відсотком аглікозильованого важкого ланцюга (AGHC), відсотком нового(-их) піку(-ів), відсотком високомолекулярних сполук (BMC), відсотком низькомолекулярних сполук (HMC), відсотком суми кислотних піків, відсотком суми основних піків, концентрацією білку, відсотком активності зв'язування EGFR, відсотком активності зв'язування cMet, відсотком PS80 або будь-якою їхньою комбінацією.

18. Стабільна водна фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-17, де загальний об'єм композиції становить від приблизно 5 мл до приблизно 10 мл.

19. Спосіб лікування раку у суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 1-18.

20. Спосіб за п. 19, де введення здійснюють внутрішньовенно.

21. Спосіб одержання стабільної водної фармацевтичної композиції біспецифічного антитіла, націленого на EGFR та cMet, де біспецифічне антитіло, націлене на EGFR та cMet, містить перший важкий ланцюг (HC1), що містить варіабельну ділянку 1 HC1 (VH1); перший легкий ланцюг (LC1), який містить варіабельну ділянку легкого ланцюга 1 (VL1); другий важкий ланцюг (HC2), який містить варіабельну ділянку 2 HC2 (VH2); і другий легкий ланцюг (LC2), що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга 2 (VL2), де VH1 містить ділянку, що визначає комплементарність важкого ланцюга 1 (HCDR1), HCDR2 і HCDR3, що містить амінокислотні послідовності із SEQ ID NO: 1, 2 і 3 відповідно; VL1 містить ділянку, що визначає комплементарність легкого ланцюга 1 (LCDR1), LCDR2 і LCDR3, що містить амінокислотні послідовності із SEQ ID NO: 4, 5 і 6 відповідно; VH2 містить амінокислотні послідовності HCDR1, HCDR2 і HCDR3 із SEQ ID NO: 7, 8 і 9 відповідно; і VL2 містить амінокислотні послідовності LCDR1, LCDR2 і LCDR3 із SEQ ID NO: 10, 11 і 12 відповідно; причому спосіб включає:

поєднання композиції, що містить приблизно 50 мг/мл біспецифічного антитіла, приблизно 10 мМ гістидину та/або фармацевтично прийнятної солі гістидину, приблизно 8,5 % сахарози та приблизно 1 мг/мл L-метіоніну, з полісорбатом 80 до кінцевої концентрації приблизно 0,06 % (мас./об.) та EDTA до кінцевої концентрації приблизно 20 мкг/мл, при цьому рН стабільної водної фармацевтичної композиції становить приблизно 5,7.

22. Спосіб за п. 21, де біспецифічне антитіло до EGFR/cMet містить варіабельну ділянку HC1, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:13, та варіабельну ділянку LC1, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:14.

23. Спосіб за будь-яким із пп. 21-22, де біспецифічне антитіло до EGFR/cMet містить варіабельну ділянку HC2, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:15, та варіабельну ділянку LC2, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:16.

24. Спосіб за будь-яким із пп. 21-23, де антитіло містить важкий ланцюг 1 (HC1), що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:17, та легкий ланцюг 1 (LC1), що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:18.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 21-24, де антитіло містить HC2, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:19, та LC2, що містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO:20.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 21-25, де антитіло являє собою амівантаб.

27. Набір, що містить стабільну водну фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 1-18 та інструкцію щодо його застосування.

28. Промисловий виріб, що включає контейнер, який містить стабільну водну фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 1-18.

29. Промисловий виріб за п. 28, де контейнер являє собою флакон з пробкою, виконаною з можливістю проколювання шприцом.

30. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-18 для застосування в лікуванні раку.

31. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-18 для застосування у виготовленні ліків.

32. Застосування фармацевтичної композиції для лікування раку у суб'єкта, який цього потребує, шляхом введення фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 1-18.

33. Застосування фармацевтичної композиції за п. 32, де введення здійснюють внутрішньовенно.

причому перша і друга поліпептидні субодиниці разом утворюють перший зв'язувальний фрагмент, який зв'язується з CD3; і

(iii) третю поліпептидну субодиницю, яка зв'язується з ВСМА людини, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 58.

2. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 1, яке відрізняється тим, що перша поліпептидна субодиниця містить легкий ланцюг.

3. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 1, яке відрізняється тим, що друга поліпептидна субодиниця містить важкий ланцюг.

4. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 1, яке відрізняється тим, що третя поліпептидна субодиниця містить двовалентний важкий ланцюг.

5. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 4, яке відрізняється тим, що двовалентний важкий ланцюг містить варіабельну область тільки важкого ланцюга в двовалентній конфігурації.

6. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 4, яке відрізняється тим, що в двовалентному важкому ланцюзі відсутній домен CH1.

7. Біспецифічне моноклональне антитіло, яке зв'язується з CD3 людини і ВСМА людини, яке містить: (i) першу поліпептидну субодиницю, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 49;

(ii) другу поліпептидну субодиницю, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 75,

причому перша і друга поліпептидні субодиниці разом утворюють перший зв'язувальний фрагмент, який зв'язується з CD3; і

(iii) третю поліпептидну субодиницю, яка зв'язується з ВСМА людини, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 76.

8. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 7, яке відрізняється тим, що перша поліпептидна субодиниця містить легкий ланцюг.

9. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 7, яке відрізняється тим, що друга поліпептидна субодиниця містить важкий ланцюг.

10. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 7, яке відрізняється тим, що третя поліпептидна субодиниця містить двовалентний важкий ланцюг.

11. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 10, яке відрізняється тим, що двовалентний важкий ланцюг містить варіабельну область тільки важкого ланцюга в двовалентній конфігурації.

12. Біспецифічне моноклональне антитіло за п. 10, яке відрізняється тим, що в двовалентному важкому ланцюзі відсутній домен CH1.

13. Біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини, що містить:

(i) перше зв'язувальне плече, яке зв'язується з CD3 людини; і

(ii) друге зв'язувальне плече, яке зв'язується з ВСМА людини,

причому перше зв'язувальне плече містить перший важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:56, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49; і

при цьому друге зв'язувальне плече містить двовалентний другий важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58.

14. Біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини за п. 13, яке відрізняється тим, що друге зв'язувальне плече не містить легкий ланцюг.

(21) **а 2023 00975** (51) МПК (2023.01)
(22) 29.04.2021 **C07K 16/28** (2006.01)
A61P 35/00
A61P 35/02 (2006.01)

(31) 63/017,589
(32) 29.04.2020
(33) US
(31) 63/108,796
(32) 02.11.2020
(33) US
(62) a202204429, 29.04.2021
(71) ТЕНЕОБІО, ІНК. (US)

(72) Гарріс Кетрін (US), Шелленбергер Уте (US), Вафа Омід (US), Трінкляйн Натан (US), Ван Шутен Вім (US), Форс Олдред Шеллі (US), Фам Дуй (US), Кларк Старлінн (US)

(54) **ПОЛІСПЕЦИФІЧНІ АНТИТІЛА, ЩО МІСТЯТЬ ТІЛЬКИ ВАЖКІ ЛАНЦЮГИ, З МОДИФІКОВАНИМИ КОНСТАНТНИМИ ОБЛАСТЯМИ ВАЖКОГО ЛАНЦЮГА**

(57) 1. Біспецифічне моноклональне антитіло, яке зв'язується з CD3 людини і ВСМА людини, яке містить:
(i) першу поліпептидну субодиницю, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 49;
(ii) другу поліпептидну субодиницю, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56,

15. Біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини за п. 13, яке відрізняється тим, що двовалентний другий важкий ланцюг містить варіабельну область тільки важкого ланцюга в двовалентній конфігурації.

16. Біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини за п. 13, яке відрізняється тим, що в двовалентному другому важкому ланцюзі відсутній домен CH1.

17. Біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини, що містить:

(i) перше зв'язувальне плече, яке зв'язується з CD3 людини; і

(ii) друге зв'язувальне плече, яке зв'язується з ВСМА людини,

причому перше зв'язувальне плече містить перший важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:75, і легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:49; і при цьому друге зв'язувальне плече містить двовалентний другий важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:76.

18. Біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини за п. 17, яке відрізняється тим, що друге зв'язувальне плече не містить легкий ланцюг.

19. Біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини за п. 17, яке відрізняється тим, що двовалентний другий важкий ланцюг містить варіабельну область тільки важкого ланцюга в двовалентній конфігурації.

20. Біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини за п. 17, яке відрізняється тим, що в двовалентному другому важкому ланцюзі відсутній домен CH1.

21. Фармацевтична композиція, яка містить біспецифічне антитіло за будь-яким із пп. 1-20, і фармацевтично прийнятний носій.

22. Полінуклеотид, який кодує біспецифічне антитіло за будь-яким із пп. 1-20.

23. Вектор, який містить полінуклеотид за п. 22.

24. Клітина, яка містить полінуклеотид за п. 23.

25. Спосіб отримання біспецифічного антитіла, який включає культивування клітини за п. 24 в умовах, придатних для експресії біспецифічного антитіла, і виділення біспецифічного антитіла з клітини.

26. Набір, який містить біспецифічне антитіло за будь-яким із пп. 1-20, та інструкції із застосування.

27. Застосування біспецифічного антитіла за будь-яким із пп. 1-20 для лікування раку, що експресує ВСМА, у суб'єкта-людини, який цього потребує.

28. Біспецифічне антитіло за будь-яким із пп. 1-20 для застосування в лікуванні раку, що експресує ВСМА, у суб'єкта-людини, який потребує цього.

29. Застосування біспецифічного антитіла за будь-яким із пп. 1-20 при виготовленні лікарського препарату для лікування раку, що експресує ВСМА, у суб'єкта-людини, який потребує цього.

(86) PCT/US2021/034489, 27.05.2021

(71) ЕМДЖЕН ІНК. (US)

(72) Геймер Ендрю В. (US), Бріджес Іен Меттью (US), Ван Хуей (US), Руцц Андреа (US), Куртц Крістофер (US)

(54) ІНГІБІТОРИ PCSK9 І СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ХОЛЕСТЕРИНОМ ПОРУШЕНЬ

(57) 1. Спосіб зниження вмісту холестерину LDL (LDL-C) в сироватці крові у суб'єкта-дитини, який включає: ідентифікацію суб'єкта-дитини, у якого є гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (HeFH), де суб'єкт характеризується вихідним вмістом LDL-C, що становить приблизно 200 мг/дл або більше; і введення суб'єкту антитіла до PCSK9 у дозі від приблизно 350 до приблизно 500 мг, внаслідок чого вміст LDL-C у суб'єкта знижується.

2. Спосіб за п. 1, де вихідний вміст LDL-C становить від приблизно 200 мг/дл до приблизно 550 мг/дл.

3. Спосіб за п. 1 або п. 2, де вихідний вміст LDL-C становить 208 мг/дл або більше.

4. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 40 %, від приблизно 30 % до приблизно 50 %, від приблизно 20 % до приблизно 50 %, від приблизно 20 % до приблизно 80 %, від приблизно 30 % до приблизно 50 % або від приблизно 30 % до приблизно 80 %.

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 30 %.

6. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на від приблизно 30 % до приблизно 80 %.

7. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло до PCSK9 вводять із інтервалом від кожних двох тижнів до кожних чотирьох тижнів, кожні два тижні або кожні чотири тижні.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, де антитіло до PCSK9 вводять кожні чотири тижні, і де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 20 %.

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, де антитіло до PCSK9 вводять кожні два тижні, і де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 30 %.

10. Спосіб зниження вмісту холестерину LDL (LDL-C) в сироватці крові у суб'єкта-дитини, який включає: ідентифікацію суб'єкта-дитини, у якого є гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (HeFH), де суб'єкт характеризується вихідним вмістом LDL-C, що становить приблизно 210 мг/дл або менше; і введення суб'єкту антитіла до PCSK9 у дозі від приблизно 350 до приблизно 500 мг, внаслідок чого вміст LDL-C у суб'єкта знижується, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 40 %.

11. Спосіб за п. 10, де вихідний вміст LDL-C становить менше 208 мг/дл.

12. Спосіб за п. 10 або п. 11, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 40 %, щонайменше 50 %, щонайменше 60 %, від приблизно 40 % до приблизно 60 %, від приблизно 40 % до приблизно 80 %, від приблизно 50 % до приблизно 60 % або від приблизно 50 % до приблизно 80 %.

13. Спосіб за будь-яким із пп. 10-12, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 45 %.

14. Спосіб за будь-яким із пп. 10-13, де антитіло до PCSK9 вводять із інтервалом від кожних двох тижнів до кожних чотирьох тижнів, кожні два тижні або кожні чотири тижні.

(21) а 2022 05069

(22) 27.05.2021

(31) 63/032,451

(32) 29.05.2020

(33) US

(85) 28.12.2022

(51) МПК

C07K 16/40 (2006.01)

15. Спосіб за будь-яким із пп. 10-13, де антитіло до PCSK9 вводять кожні чотири тижні, і де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 40 %.

16. Спосіб за будь-яким із пп. 10-13, де антитіло до PCSK9 вводять кожні два тижні, і де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 50 %.

17. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло до PCSK9 містить:

варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH), яка містить: CDRH1, CDRH2 і CDRH3 із CDRH1, CDRH2 і CDRH3 відповідно VH еволюкумабу; і

амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну VH еволюкумабу; та

варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), яка містить: CDRL1, CDRL2 і CDRL3 із CDRL1, CDRL2 і CDRL3 відповідно VL еволюкумабу; і

амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну VL еволюкумабу.

18. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло до PCSK9 являє собою еволюкумаб.

19. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де доза становить приблизно 420 мг.

20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-18, де доза становить приблизно 490 мг.

21. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше тижні 20 введення антитіла до PCSK9.

22. Спосіб зниження вмісту холестерину LDL (LDL-C) в сироватці крові у суб'єкта-дитини, який включає:

ідентифікацію суб'єкта-дитини, у якого є гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (HeFH), де суб'єкт характеризується вихідним вмістом LDL-C на рівні або вище верхнього квартиля вихідних значень LDL-C серед когорти пацієнтів-дітей з HeFH; і введення суб'єкту інгібітора PCSK9 у посиленій схемі дозування,

де посилена схема дозування передбачає кількість та/або частоту введення дози, кожна з яких незалежно на від приблизно 20 % до приблизно 500 % перевищує середню кількість та/або середню частоту введення дози інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше верхнього квартиля, завдяки чому вміст LDL-C у суб'єкта знижується.

23. Спосіб за п. 22, де кількість інгібітора PCSK9 на від приблизно 5 % до приблизно 100 % перевищує середню кількість.

24. Спосіб за п. 22 або п. 23, де частота введення дози інгібітора PCSK9 на від приблизно 15 % до приблизно 400 % перевищує середню частоту введення дози.

25. Спосіб за будь-яким із пп. 22-24, де середня частота введення дози являє собою частоту введення дози інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше медіани вихідних значень LDL-C серед когорти.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 22-25, де середня кількість являє собою кількість інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше медіани вихідних значень LDL-C серед когорти.

27. Спосіб за будь-яким із пп. 22-26, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 30 %.

28. Спосіб за будь-яким із пп. 22-27, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на від приблизно 30 % до приблизно 80 %.

29. Спосіб за будь-яким із пп. 22-28, де зниження вмісту LDL-C у суб'єкта становить щонайменше 70 % від середнього зниження вмісту LDL-C, досягнутого у пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше верхнього квартиля, та одержують інгібітор PCSK9 із середньою частотою введення.

30. Спосіб за будь-яким із пп. 22-29, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше тижні 20 введення інгібітора PCSK9.

31. Спосіб лікування або попередження гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії (HeFH) або її симптомів, який включає:

ідентифікацію суб'єкта-дитини, який потребує лікування або попередження HeFH або її симптомів, де суб'єкт характеризується вихідним вмістом LDL-C на рівні або вище верхнього квартиля вихідних значень LDL-C серед когорти пацієнтів-дітей з HeFH; і введення суб'єкту інгібітора PCSK9 у посиленій схемі дозування, внаслідок чого здійснюється лікування або попередження HeFH або її симптомів,

де посилена схема дозування передбачає введення інгібітора PCSK9 у середній дозі, яка на від приблизно 20 % до приблизно 500 % перевищує еталонну середню дозу інгібітора PCSK9 для лікування або попередження HeFH або її симптомів у пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше верхнього квартиля.

32. Спосіб за п. 31, де еталонна середня доза являє собою дозу інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше медіани вихідних значень LDL-C серед когорти.

33. Спосіб за п. 31 або п. 32, де посилена схема дозування передбачає підвищення частоти введення дози та/або кількості інгібітора PCSK9, що вводиться суб'єкту.

34. Спосіб за будь-яким із пп. 22-33, де верхній квартиль перебуває в діапазоні від приблизно 190 мг/дл до приблизно 220 мг/дл.

35. Спосіб за будь-яким із пп. 22-34, де верхній квартиль становить приблизно 200 мг/дл.

36. Спосіб за будь-яким із пп. 22-35, де вихідний вміст LDL-C у суб'єкта становить приблизно 200 мг/дл або більше.

37. Спосіб за будь-яким із пп. 22-36, де вихідний вміст LDL-C становить від приблизно 200 мг/дл до приблизно 550 мг/дл.

38. Спосіб за будь-яким із пп. 22-37, де вихідний вміст LDL-C становить 208 мг/дл або більше.

39. Спосіб за будь-яким із пп. 22-38, де інгібітор PCSK9 схвалений державним регулювальним органом для зниження рівнів холестерину LDL в сироватці крові у пацієнта-людини.

40. Спосіб за будь-яким із пп. 22-39, де середня частота введення дози являє собою частоту введення дози інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше медіани вихідних значень LDL-C серед когорти.

41. Спосіб за будь-яким із пп. 22-40, де інгібітор PCSK9 являє собою антитіло, низькомолекулярний інгібітор або інгібувальну нуклеїнову кислоту.

42. Спосіб за п. 41, де інгібітор PCSK9 являє собою антитіло до PCSK9, siRNA або shRNA.

43. Спосіб за п. 41, де інгібітор PCSK9 передбачає одне або декілька з еволюмабу, алірокумабу, бокоциумабу, 1D05-IgG2, RG-7652, LGT209, REGN728, LY3015014, 1B20, інклісірану, ISIS 394814, ALN-PCS02, SX-PCSK9 і BMS-962476.

44. Спосіб за будь-яким із пп. 22-43, де середня частота введення дози перебуває в діапазоні від приблизно одного разу кожні 2 тижні до приблизно одного разу кожні 12 тижнів.

45. Спосіб за будь-яким із пп. 22-44, який додатково включає визначення квартилів вихідних значень LDL-C у когорті.

46. Спосіб за будь-яким із пп. 22-45, де когорта містить щонайменше 25 пацієнтів-дітей з HeFH.

47. Спосіб за будь-яким із пп. 22-46, де вихідні значення LDL-C серед когорти становлять щонайменше 130 мг/дл.

48. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який додатково включає вимірювання вихідного вмісту LDL-C у суб'єкта.

49. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де ідентифікація включає діагностику та/або генотипування суб'єкта щодо HeFH.

50. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, де ідентифікація включає діагностику та/або генотипування пацієнта щодо складної форми HeFH.

51. Спосіб зниження вмісту холестерину LDL (LDL-C) в сироватці крові у суб'єкта-дитини, при цьому спосіб включає:

введення суб'єкту-дитині інгібітора PCSK9 у посиленій схемі дозування,

де в суб'єкта є гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (HeFH) або її симптоми,

де посилена схема дозування інгібітора PCSK9 передбачає кількість інгібітора PCSK9, яка на від приблизно 20 % до приблизно 500 % перевищує середню кількість стандарту лікування для дорослих, у яких є HeFH, та/або

частоту введення дози інгібітора PCSK9, яка на від приблизно 20 % до приблизно 500 % перевищує середню частоту для стандарту лікування для дорослих, у яких є HeFH, завдяки чому вміст LDL-C у суб'єкта знижується.

52. Спосіб за п. 51, де посилена схема дозування приводить до зниження вмісту LDL-C у суб'єкта на щонайменше 30 %.

53. Спосіб за п. 51 або п. 52, де посилена схема дозування приводить до зниження вмісту LDL-C у суб'єкта на 30-80 %.

54. Спосіб за будь-яким із пп. 51-53, де кількість інгібітора PCSK9 підвищена на від приблизно 5 % до приблизно 100 % порівняно з кількістю стандарту лікування.

55. Спосіб за будь-яким із пп. 51-54, де частота введення дози інгібітора PCSK9 підвищена на від приблизно 15 % до приблизно 400 % порівняно з частотою введення дози стандарту лікування.

56. Спосіб за будь-яким із пп. 51-55, де посилену схему дозування продовжують доти, поки не буде досягнута терапевтично прийнятна кінцева точка для HeFH.

57. Спосіб за будь-яким із пп. 51-56, де інгібітор PCSK9 схвалений державним регулювальним органом для зниження вмісту LDL-C у пацієнта-людини.

58. Спосіб за будь-яким із пп. 51-57, де частота введення дози стандарту лікування становить від одного разу кожні 2 тижні до одного разу кожні 12 тижнів.

59. Спосіб за будь-яким із пп. 51-58, де інгібітор PCSK9 являє собою антитіло до PCSK9.

60. Спосіб за п. 59, де антитіло до PCSK9 містить: варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH), яка містить: CDRH1, CDRH2 і CDRH3 із CDRH1, CDRH2 і CDRH3 відповідно VH еволюмабу; і

амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну VH еволюмабу; та

варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), яка містить: CDRL1, CDRL2 і CDRL3 із CDRL1, CDRL2 і CDRL3 відповідно VL еволюмабу; і

амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну VL еволюмабу.

61. Спосіб за п. 59 або п. 60, де антитіло до PCSK9 являє собою еволюмаб.

62. Спосіб за будь-яким із пп. 59-61, де кількість стандарту лікування становить від 400 до 500 мг/доза.

63. Спосіб за будь-яким із пп. 59-62, де кількість та/або частота для стандарту лікування становить приблизно 420 мг/місяць.

64. Спосіб за будь-яким із пп. 51-63, де вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше тижні 20 введення інгібітора PCSK9.

65. Спосіб лікування або попередження гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії (HeFH) або її симптомів, який включає:

ідентифікацію суб'єкта-дитини, який потребує лікування або попередження HeFH або її симптомів; і

введення суб'єкту інгібітора PCSK9 у посиленій схемі дозування, внаслідок чого здійснюється лікування або попередження HeFH або її симптомів,

де посилена схема дозування передбачає введення інгібітора PCSK9 у середній дозі, яка на від приблизно 20 % до приблизно 500 % перевищує середню дозу стандарту лікування інгібітором PCSK9 для лікування або попередження HeFH або її симптомів у дорослого пацієнта.

66. Спосіб за п. 65, де посилена схема дозування передбачає більш високу частоту введення дози інгібітора PCSK9, ніж частота введення дози стандарту лікування.

67. Спосіб за п. 65 або п. 66, де посилена схема дозування передбачає більш високу кількість інгібітора PCSK9, ніж кількість стандарту лікування.

68. Спосіб за будь-яким із пп. 51-67, де інгібітор PCSK9 являє собою антитіло, низкомолекулярний інгібітор або інгібувальну нуклеїнову кислоту.

69. Спосіб за п. 68, де інгібітор PCSK9 являє собою антитіло до PCSK9.

70. Спосіб за п. 68, де інгібітор PCSK9 являє собою siRNA або shRNA.

71. Спосіб за п. 68, де інгібітор PCSK9 передбачає одне або декілька з еволюмабу, алірокумабу, бокоциумабу, 1D05-IgG2, RG-7652, LGT209, інклісірану, ISIS 394814, SX-PCSK9 і BMS-962476.

72. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, який додатково включає введення суб'єкту одного або декількох інших засобів терапії для зниження вмісту холестерину LDL.

73. Спосіб за п. 72, де інший засіб терапії для зниження вмісту холестерину LDL передбачає статин, фібрят, секвестрант жовчних кислот, ніацин, антиагрегант, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, антагоніст рецептора ангіотензину II, інгібітор ацил-CoA-холестеринацетилтрансферази (ACAT), інгібітор усмоктування холестерину, інгібітор білка-

переносника естерів холестерину (СЕТР), інгібітор мікосомального білка-переносника тригліцеридів (МТТР), модулятор холестерину, модулятор жовчних кислот, агоніст рецептора, що активується проліфераторами пероксисом (PPAR), засіб генної терапії, складений засіб для захисту судин, інгібітор глікопротеїну IIb/IIIa, аспірин або аспіриноподібну сполуку, інгібітор IBAT, інгібітор скваленсинтази або інгібітор хемоатрактантного білка моноцитів (MCP)-I.

74. Спосіб зниження вмісту холестерину LDL (LDL-C) в сироватці крові у суб'єкта-дитини, який включає: введення суб'єкту-дитині, у якого є HeFH, де суб'єкт характеризується вихідним вмістом LDL-C, що становить приблизно 200 мг/дл або більше, антитіла до PCSK9 із частотою введення дози, що становить приблизно один раз на місяць, і в кількості від приблизно 400 мг до приблизно 450 мг; щонайменше одного статину та щонайменше одного іншого засобу терапії для зниження вмісту холестерину LDL, який відрізняється від антитіла до PCSK9 і щонайменше одного статину, внаслідок чого вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 30 %.

75. Спосіб за п. 74, де антитіло до PCSK9 містить: варіабельну ділянку важкого ланцюга (VH), яка містить:

CDRH1, CDRH2 і CDRH3 із CDRH1, CDRH2 і CDRH3 відповідно VH еволюкумабу; і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну VH еволюкумабу; та варіабельну ділянку легкого ланцюга (VL), яка містить: CDRL1, CDRL2 і CDRL3 із CDRL1, CDRL2 і CDRL3 відповідно VL еволюкумабу; і амінокислотну послідовність, на щонайменше 90 % ідентичну VL еволюкумабу.

76. Спосіб за п. 74 або п. 75, де антитіло до PCSK9 являє собою еволюкумаб.

77. Спосіб за будь-яким із пп. 74-76, де кількість становить приблизно 420 мг.

78. Спосіб лікування або попередження гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії (HeFH) або її симптомів, який включає:

введення суб'єкту-дитині, у якого є HeFH і вихідний вміст холестерину LDL (LDL-C) в сироватці крові перебуває на рівні або вище верхнього квартиля вихідних значень LDL-C серед когорти пацієнтів-дітей з HeFH,

інгібітора PCSK9;

щонайменше одного статину та

щонайменше одного іншого засобу терапії для зниження вмісту холестерину LDL, який відрізняється від інгібітора PCSK9 і щонайменше одного статину, внаслідок чого здійснюється лікування або попередження HeFH або її симптомів, де інгібітор PCSK9 вводять відповідно до схеми дозування інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше верхнього квартиля.

79. Спосіб за п. 78, де верхній квартиль перебуває в діапазоні від приблизно 190 мг/дл до приблизно 220 мг/дл.

80. Спосіб за п. 78 або п. 79, де вихідний вміст LDL-C становить приблизно 200 мг/дл або більше.

81. Спосіб за будь-яким із пп. 78-80, де інгібітор PCSK9 вводять відповідно до схеми дозування інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характери-

зуються вихідним значенням LDL-C, яке менше медіани вихідних значень LDL-C серед когорти.

82. Спосіб лікування або попередження гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії (HeFH) або її симптомів, який включає:

введення суб'єкту-дитині, у якого є HeFH, інгібітора PCSK9, де інгібітор PCSK9 вводять відповідно до схеми дозування стандарту лікування для лікування або попередження HeFH або її симптомів у дорослого пацієнта;

щонайменше одного статину та

щонайменше одного іншого засобу терапії для зниження вмісту холестерину LDL, який відрізняється від інгібітора PCSK9 і щонайменше одного статину, внаслідок чого здійснюється лікування або попередження HeFH або її симптомів.

83. Спосіб за п. 82, де щонайменше один інший засіб терапії для зниження вмісту холестерину LDL вводять відповідно до посиленої схеми дозування, що передбачає середню дозу щонайменше одного іншого засобу терапії для зниження вмісту холестерину LDL, яка на від приблизно 20 % до приблизно 500 % перевищує середню дозу стандарту лікування щонайменше одним іншим засобом терапії для зниження вмісту холестерину LDL для лікування або попередження HeFH або її симптомів у пацієнта-дитини.

84. Спосіб за п. 83, де посилена схема дозування передбачає підвищення частоти введення дози та/або підвищення кількості інгібітора PCSK9.

85. Спосіб за будь-яким із пп. 78-84, де інгібітор PCSK9 являє собою антитіло, низькомолекулярний інгібітор або інгібувальну нуклеїнову кислоту.

86. Спосіб за п. 85, де інгібітор PCSK9 передбачає одне або декілька з еволюкумабу, алірокумабу, бокоцизумабу, 1D05-IgG2, RG-7652, LGT209, REGN728, LY3015014, 1B20, інклісірану, ISIS 394814, SX-PCSK9 і BMS-962476.

87. Спосіб за будь-яким із пп. 74-86, де щонайменше один інший засіб терапії для зниження вмісту холестерину LDL передбачає другий інгібітор PCSK9.

88. Спосіб за п. 87, де другий інгібітор PCSK9 являє собою низькомолекулярний інгібітор або інгібувальну нуклеїнову кислоту.

89. Спосіб за п. 88, де другий інгібітор PCSK9 передбачає одне або декілька з еволюкумабу, алірокумабу, бокоцизумабу, 1D05-IgG2, RG-7652, LGT209, REGN728, LY3015014, 1B20, інклісірану, ISIS 394814, SX-PCSK9 і BMS-962476.

90. Спосіб за будь-яким із пп. 74-89, де щонайменше один інший засіб терапії для зниження вмісту холестерину LDL передбачає статин, фібрат, секвестрант жовчних кислот, ніацин, антиагрегант, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, антагоніст рецептора ангіотензину II, інгібітор ацил-CoA-холестеринацетилтрансферази (ACAT), інгібітор усмоктування холестерину, інгібітор білка-переносника естерів холестерину (СЕТР), інгібітор мікосомального білка-переносника тригліцеридів (МТТР), модулятор холестерину, модулятор жовчних кислот, агоніст рецептора, що активується проліфераторами пероксисом (PPAR), засіб генної терапії, складений засіб для захисту судин, інгібітор глікопротеїну IIb/IIIa, аспірин або аспіриноподібну сполуку, інгібітор IBAT, інгібітор скваленсинтази або інгібітор хемоатрактантного білка моноцитів (MCP)-I.

91. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів або пп. 99-102, де вік суб'єкта становить 17 років або молодше.

92. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів або пп. 99-102, де вік суб'єкта становить від 10 до 17 років.

93. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів або пп. 99-102, де в суб'єкта є складна форма HeFH.

94. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів або пп. 99-102, де суб'єкт одержує щонайменше один інший засіб терапії для зниження вмісту холестерину LDL.

95. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів або пп. 99-102, де інгібітор PCSK9 або антитіло до PCSK9 вводять підшкірно або внутрішньовенно.

96. Набір для лікування суб'єкта-дитини, що потребує лікування або попередження гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії (HeFH) або її симптомів, який містить:

лікарську форму, яка містить інгібітор PCSK9 у кількості, достатній для введення інгібітора PCSK9 суб'єкту-дитині, у якого є HeFH, у посиленій схемі дозування, що передбачає введення суб'єкту інгібітора PCSK9 із частотою введення дози, яка в щонайменше 2 рази перевищує середню частоту введення дози інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше верхнього квартиля.

97. Набір за п. 96, де середня частота введення дози являє собою частоту введення дози інгібітора PCSK9 для пацієнтів-дітей з HeFH, які характеризуються вихідним значенням LDL-C, яке менше медіани вихідних значень LDL-C серед когорти.

98. Набір для лікування суб'єкта-дитини, що потребує лікування або попередження гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії (HeFH) або її симптомів, який містить:

лікарську форму, яка містить інгібітор PCSK9 у кількості, достатній для введення інгібітора PCSK9 суб'єкту-дитині у посиленій схемі дозування, що передбачає введення суб'єкту інгібітора PCSK9 у дозі, яка на від приблизно 20 % до приблизно 500 % перевищує дозу стандарту лікування інгібітором PCSK9 для лікування або попередження пов'язаного з холестерином порушення у дорослого пацієнта з HeFH.

99. Спосіб зниження вмісту холестерину LDL (LDL-C) в сироватці крові, який включає:

введення суб'єкту інгібітора PCSK9, де в суб'єкта є гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія,

де суб'єкт являє собою суб'єкта-дитину, де інгібітор PCSK9 вводять у кількості, яка є щонайменше так само ефективною, як 420 мг еволокумабу, де інгібітор PCSK9 вводять із частотою, що становить кожні два тижні або більше, завдяки чому вміст LDL-C у суб'єкта знижується на більше ніж 30 %.

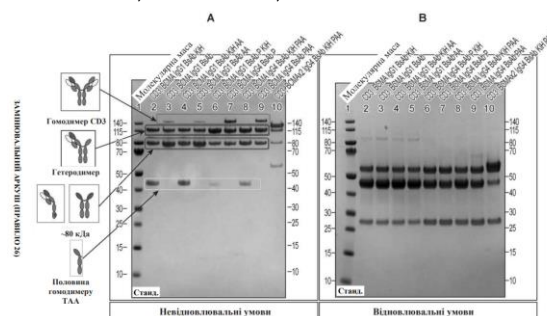
100. Спосіб зниження вмісту холестерину LDL (LDL-C) в сироватці крові у суб'єкта, який включає:

ідентифікацію суб'єкта-дитини, у якого є гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія (HeFH), де суб'єкт характеризується вихідним вмістом LDL-C, що перевищує верхній квартиль вихідних значень LDL-C серед когорти пацієнтів-дітей з HeFH; і введення суб'єкту інгібітора PCSK9 у посиленій схемі дозування,

де посилена схема дозування передбачає частоту введення дози та/або кількість, які на від 20 % до 500 % перевищують середню частоту введення дози та/або середню кількість у схваленій державним регулювальним органом інструкції із застосування інгібітора PCSK9, завдяки чому вміст LDL-C у суб'єкта знижується на щонайменше 30 %.

101. Спосіб за п. 100, де посилена схема дозування передбачає частоту введення дози, яка в щонайменше 2 рази перевищує середню частоту введення дози.

102. Спосіб за будь-яким із пп. 99-101, де інгібітор PCSK9 передбачає одне або декілька з еволокумабу, алірокумабу, бокоцизумабу, 1D05-IgG2, RG-7652, LGT209, REGN728, LY3015014, 1B20, інклісирану, ISIS 394814, ALN-PCS02, SX-PC9 і BMS-962476.



Фіг. 3

(21) а 2022 04957
(22) 24.05.2021

(51) МПК (2023.01)
C07K 17/00
C12N 15/10 (2006.01)
C12Q 1/68 (2018.01)

(31) 2020-090304

(32) 25.05.2020

(33) JP

(85) 23.12.2022

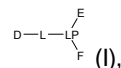
(86) РСТ/JP2021/019685, 24.05.2021

(71) НІССАН КЕМІКАЛ КОРПОРЕЙШН (JP)

(72) Ніва Масатосі (JP), Токуґава Мунефумі (JP), Хаясіда Дзун (JP), Фукано Хадзіме (JP)

(54) РОЗЩЕПЛЮВАНА ДНК-КОДОВАНА БІБЛІОТЕКА

(57) 1. Сполука, яка являє собою сполуку, представлену формулою (I)



де

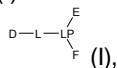
E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот, за умови, що E і F містять послідовності основ, які комплементарні одна одній і утворюють дуплексний олігонуклеотид, LP являє собою сайт петлі, L являє собою лінкер і

D являє собою реакційноздатну функціональну групу і має щонайменше один селективно розщеплюваний сайт у будь-якому зі щонайменше одного сайту E, F і LP.

2. Композиція яка застосовується для приготування головного фрагмента бібліотеки сполук, де композиція містить сполуку за п. 1.

3. Композиція яка застосовується для приготування головного фрагмента ДНК-кодованої бібліотеки, яка містить сполуку за п. 1.

4. Сполука, яка застосовується як головний фрагмент бібліотеки сполук, яка являє собою сполуку, представлену формулою (I)



де

E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот,

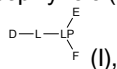
за умови, що E і F містять послідовності основ, які комплементарні одна одній і утворюють дуплексний олігонуклеотид,

LP являє собою сайт петлі,

L являє собою лінкер і

D являє собою реакційноздатну функціональну групу і має щонайменше один селективно розщеплюваний сайт у будь-якому з щонайменше одного сайту E, F і LP.

5. Сполука, яка застосовується як головний фрагмент ДНК-кодованої бібліотеки, яка являє собою сполуку, представлену формулою (I)



де

E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот,

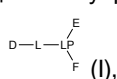
за умови, що E і F містять послідовності основ, які комплементарні одна одній і утворюють дуплексний олігонуклеотид,

LP являє собою сайт петлі,

L являє собою лінкер і

D являє собою реакційноздатну функціональну групу і має щонайменше один селективно розщеплюваний сайт у будь-якому з щонайменше одного сайту E, F і LP.

6. Головний фрагмент бібліотеки сполук, який являє собою сполуку, представлену формулою (I)



де

E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот,

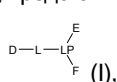
за умови, що E і F містять послідовності основ, які комплементарні одна одній і утворюють дуплексний олігонуклеотид,

LP являє собою сайт петлі,

L являє собою лінкер і

D являє собою реакційноздатну функціональну групу і має щонайменше один селективно розщеплюваний сайт у будь-якому з щонайменше одного сайту E, F і LP.

7. Головний фрагмент ДНК-кодованої бібліотеки, який являє собою сполуку, представлену формулою (I)



де

E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот,

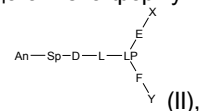
за умови, що E і F містять послідовності основ, які комплементарні одна одній і утворюють дуплексний олігонуклеотид,

LP являє собою сайт петлі,

L являє собою лінкер і

D являє собою реакційноздатну функціональну групу і має щонайменше один селективно розщеплюваний сайт у будь-якому з щонайменше одного сайту E, F і LP.

8. Сполука, представлена формулою (II)



де

X і Y являють собою олігонуклеотидні ланцюги,

E і F кожен незалежно являють собою

олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот,

за умови, що E і F містять послідовності основ, які комплементарні одна одній і утворюють дуплексний олігонуклеотид,

LP являє собою сайт петлі,

L являє собою лінкер і

D являє собою двовалентну групу, яка походить від реакційноздатної функціональної групи,

Sp являє собою зв'язувальний або біфункціональний спейсер і

An являє собою часткову структуру, що складається з щонайменше одного будівельного блока,

X і Y мають послідовність, здатну утворювати дуплекс, щонайменше його частину,

X зв'язується з E на кінці 5'-кінця,

Y зв'язується з F на кінці 3'-кінця і

має щонайменше один селективно розщеплюваний сайт у будь-якому з щонайменше одного сайту E, F і LP.

9. Сполука за п. 8, яка представлена формулою (III)

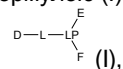
An-Sp-C-Bn (III),

де

An і Sp являють собою ті самі значення, які визначено у п. 8,

Bn являє собою дволанцюгову олігонуклеотидну мітку, утворену олігонуклеотидним ланцюгом X і олігонуклеотидним ланцюгом Y,

C представлений формулою (I)



де E, LP, L, D і F являють собою ті самі значення, як визначено у п. 8, за умови, що D безпосередньо зв'язується з An або зв'язується через біфункціональний спейсер і E і F кожен зв'язується з відповідною стороною кінця дволанцюгової олігонуклеотидної мітки Bn.

10. Сполука за п. 8 або 9, де An є тим самим, як визначено у п. 8, і являє собою часткову структуру, побудовану з n будівельних блоків від α1 до αn, де n являє собою ціле число від 1 до 10,

Bn являє собою дволанцюгову олігонуклеотидну мітку, утворену олігонуклеотидним ланцюгом X і олігонуклеотидним ланцюгом Y, і являє собою часткову структуру, що містить олігонуклеотид, який містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру An.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-10, де LP являє собою

сайт петлі, представлений (LP1)p-LS-(LP2)q,

LS являє собою часткову структуру, вибрану з групи сполук, описаної у наступних (A)-(C),

(A) нуклеотид

(B) аналог нуклеїнової кислоти

(C) C1-14 тривалентна група, яка може мати замісник(и)

LP1 кожен являє собою часткову структуру, вибрану незалежно або по-іншому з кількістю p із групи сполук, описаної у наступних (1) і (2),

(1) нуклеотид

(2) аналог нуклеїнової кислоти

LP2 кожен являє собою часткову структуру, вибрану незалежно або по-іншому з кількістю q із групи сполук, описаної у наступних (1) і (2),

(1) нуклеотид

(2) аналог нуклеїнової кислоти

і загальна кількість p і q становить від 0 до 40.

12. Сполука за п. 11, де загальна кількість p і q становить від 2 до 20.

13. Сполука за п. 11, де загальна кількість p і q становить від 2 до 10.

14. Сполука за п. 11, де загальна кількість p і q становить від 2 до 7.

15. Сполука за п. 11, де загальна кількість p і q становить 0.

16. Сполука за будь-яким із пп. 11-15, де LP1, LP2 і LS кожен являють собою структуру, незалежно або по-іншому вибрану з наступних структур:

(A) нуклеотид

або

(B) аналог нуклеїнової кислоти, який вимагає наступного (B11)-(B15)

(B11) він містить фосфорну кислоту або відповідний сайт і гідроксильну групу або її відповідний сайт

(B12) він складається з вуглецю, водню, кисню, азоту, фосфору або сірки,

(B13) молекулярна маса становить від 142 до 1500,

(B14) кількість атомів між залишками становить від 3 до 30 і

(B15) режим зв'язування атомів між залишками становить або всі одинарні зв'язки або містить від одного до двох подвійних зв'язків, і решта є одинарними зв'язками.

17. Сполука за будь-яким із пп. 11-16, де LP1, LP2 і LS кожен являють собою структуру, незалежно або по-іншому вибрану з наступних структур:

(A) нуклеотид

або

(B) аналог нуклеїнової кислоти, який вимагає наступного (B21)-(B25)

(B21) він має фосфорну кислоту і гідроксильну групу,

(B22) він складається з вуглецю, водню, кисню, азоту або фосфору,

(B23) молекулярна маса становить від 142 до 1000,

(B24) кількість атомів між залишками становить від 3 до 15 і

(B25) режим зв'язування атомів між залишками становить всі одинарні зв'язки.

18. Сполука за будь-яким із пп. 11-17, де LP1, LP2 і LS кожен являють собою структуру, незалежно або по-іншому вибрану з наступних структур:

(A) нуклеотид

або

(B) аналог нуклеїнової кислоти, який вимагає наступного (B31)-(B35)

(B31) він має фосфорну кислоту і гідроксильну групу,

(B32) він складається з вуглецю, водню, кисню, азоту або фосфору,

(B33) молекулярна маса становить від 142 до 700,

(B34) кількість атомів між залишками становить від 4 до 7 і

(B35) режим зв'язування атомів між залишками становить всі одинарні зв'язки.

19. Сполука за будь-яким із пп. 11-18, де LP1 і LP2 кожен являють собою будь-яке з наступного:

(B41) d-Спейсер,

(B5) ефір фосфорної кислоти і поліалкіленгліколю.

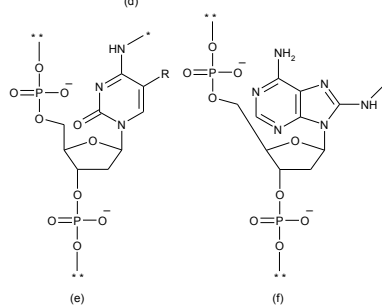
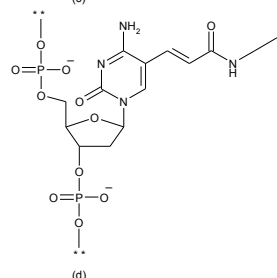
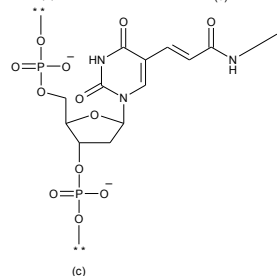
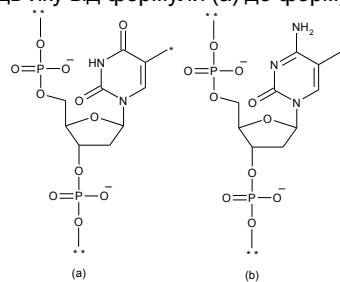
20. Сполука за будь-яким із пп. 11-19, де LP1 і LP2 кожен являють собою ефір фосфорної кислоти і діетиленгліколю або ефір фосфорної кислоти і триетиленгліколю.

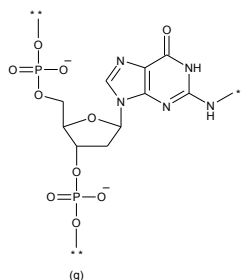
21. Сполука за будь-яким із пп. 11-20, де LP1 і LP2 кожен являють собою ефір фосфорної кислоти і триетиленгліколю.

22. Сполука за будь-яким із пп. 11-19, де LP1 і LP2 кожен являють собою d-Спейсер.

23. Сполука за будь-яким із пп. 11-18, де LP1 і LP2 кожен являють собою нуклеотид.

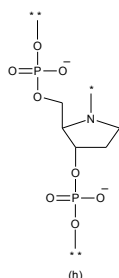
24. Сполука за будь-яким із пп. 11-23, де LS являє собою будь-яку від формули (a) до формули (g):





де * означає сайт зв'язування з лінкером, ** означає сайт зв'язування з LP1 або LP2 і R являє собою атом водню або метильну групу.

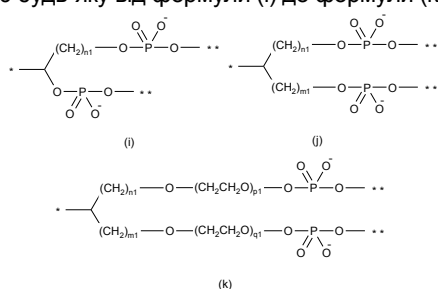
25. Сполука за будь-яким із пп. 11-23, де LS являє собою формулу (h):



де * означає сайт зв'язування з лінкером і ** означає сайт зв'язування з LP1 або LP2.

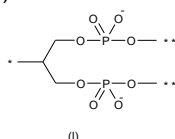
26. Сполука за будь-яким із пп. 11-23, де LS являє собою ефір фосфорної кислоти і поліалкіленгліколю.

27. Сполука за будь-яким із пп. 11-23, де LS являє собою будь-яку від формули (i) до формули (k):



де n1, m1, p1 і q1 кожен незалежно являють собою ціле число від 1 до 20, * означає сайт зв'язування з лінкером і ** означає сайт зв'язування з LP1 або LP2.

28. Сполука за будь-яким із пп. 11-23, де LS являє собою формулу (l):



де * означає сайт зв'язування з лінкером і ** означає сайт зв'язування з LP1 або LP2.

29. Сполука за будь-яким із пп. 11-23, де LS являє собою будь-який із (B42), (B43) або (B44):

(B42) Аміно C6 dT

(B43) mdC(TEG-Аміно)

(B44) Амінотифікатор Uni-Link (зареєстрована торговельна марка).

30. Сполука за будь-яким із пп. 11-23, де LS являє собою нуклеотид.

31. Сполука за будь-яким із пп. 11-15 і 19-23, де LS являє собою (C) C1-14 тривалентну групу, яка може мати замісник(и) і (C) являє собою будь-яку з наступних структур:

(1) C1-10 аліфатичний вуглеводень, який може мати замісник(и) і може бути заміщений від 1 до 3 гетероатомами,

(2) C6-14 ароматичний вуглеводень, який може мати замісник(и),

(3) C2-9 ароматичне гетероциклічне кільце, яке може мати замісник(и) або

(4) C2-9 неароматичне гетероциклічне кільце, яке може мати замісник(и).

32. Сполука за будь-яким із пп. 11-15 і 19-23, де LS являє собою (C) C1-14 тривалентну групу, яка може мати замісник(и) і (C) являє собою будь-яку з наступних структур:

(1) C1-6 аліфатичний вуглеводень, який може мати замісник(и),

(2) C6-10 ароматичний вуглеводень, який може мати замісник(и) або

(3) C2-5 ароматичне гетероциклічне кільце, яке може мати замісник(и).

33. Сполука за будь-яким із пп. 11-15 і 19-23, де LS являє собою (C) C1-14 тривалентну групу, яка може мати замісник(и) і (C) являє собою будь-яку з наступних структур:

(1) C1-6 аліфатичний вуглеводень,

(2) бензол або

(3) C2-5 азотомісне ароматичне гетероциклічне кільце

тут (1)-(3) є незаміщеними або можуть бути заміщені 1-3 замісниками, незалежно або по-іншому вибраними з групи замісників ST1, група замісників ST1 є групою, що складається з C1-6 алкільної групи, C1-6 алкоксигрупи, атома фтору та атома хлору, за умови, що коли група замісників ST1 заміщена аліфатичним вуглеводнем, алкільна група не вибрана з групи замісників ST1.

34. Сполука за будь-яким із пп. 11-15 і 19-23, де LS являє собою (C) C1-14 тривалентну групу, яка може мати замісник(и) і (C) являє собою будь-яку з наступних структур:

(1) C1-6 алкільна група і

(2) бензол, який є незаміщеним або заміщеним однією або двома C1-3 алкільною групою(групами) або C1-3 алкоксигрупою(групами).

35. Сполука за будь-яким із пп. 11-15 і 19-23, де LS являє собою (C) C1-14 тривалентну групу, яка може мати замісник(и) і (C) являє собою наступну структуру:

(1) C1-6 алкільна група.

36. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-35, де E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот, довжина ланцюга E і F кожного становить від 3 до 40.

37. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-36, де E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот, довжина ланцюга E і F кожного становить від 4 до 30.

38. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-37, де E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот, довжина ланцюга E і F кожного становить від 6 до 25.

39. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-38, де E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот, E і F містять послідовності основ, які комплементарні одна одній і утворюють дуплексний олігонуклеотид, і

дуплексний олігонуклеотид E і F являє собою липкий кінець.

40. Сполука за п. 39, де виступальна частина липкого кінця має довжину 2 основи або більше.

41. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-38, де E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів або аналогів нуклеїнових кислот, E і F містять послідовності основ, які комплементарні одна одній і утворюють дуплексний олігонуклеотид, і

дуплексний олігонуклеотид E і F являє собою тупий кінець.

42. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-41, де довжини ланцюгів послідовностей основ, які є комплементарними одна одній, що містяться в E і F, кожна становлять 3 основи або більше.

43. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-42, де довжини ланцюгів послідовностей основ, які є комплементарними одна одній, що містяться в E і F, кожна становлять 4 основи або більше.

44. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-43, де довжини ланцюгів послідовностей основ, які є комплементарними одна одній, що містяться в E і F, кожна становлять 6 основи або більше.

45. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-44, де E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з нуклеотидів.

46. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-45, де нуклеотид являє собою рибонуклеотид або дезоксирибонуклеотид.

47. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-46, де нуклеотид являє собою дезоксирибонуклеотид.

48. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-47, де нуклеотид являє собою дезоксіденозин, дезоксигуанозин, тимідин або дезоксцитидин.

49. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-44, де E і F кожен незалежно являють собою олігомер, що складається з аналогів нуклеїнових кислот.

50. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-49, де L являє собою

(1) C1-20 аліфатичний вуглеводень, який може мати замісник(и) і може бути замінений 1-3 гетероатомами, або

(2) C6-14 ароматичний вуглеводень, який може мати замісник(и).

51. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-50, де L являє собою C1-6 аліфатичний вуглеводень, який може мати замісник(и), C1-6 аліфатичний вуглеводень, який може бути замінений одним або двома атомами кисню або C6-10 ароматичний вуглеводень, який може мати замісник(и).

52. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-51, де L являє собою C1-6 аліфатичний вуглеводень, заміщений групою замісників ST1, або бензол, замінений групою замісників ST1, тут група замісників ST1 являє собою групу, що складається з C1-6 алкільної групи, C1-6 алкоксигрупи, атома фтору та атома хлору, за умови, що коли група замісників ST1 заміщена аліфатичним вуглеводнем, алкільна група не вибрана із групи замісників ST1.

53. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-52, де L являє собою C1-6 алкільну групу або бензол, який є незаміщеним або заміщеним однією або двома C1-3

алкільною групою(групами) або C1-3 алкоксигрупою(групами).

54. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-53, де L являє собою C1-6 алкільну групу.

55. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-54, де реакційноздатна функціональна група D являє собою реакційноздатну функціональну групу, яка може утворювати C-C, аміно, ефірний, карбонільний, амідний, складноєфірний, сечовинний, сульфідний, дисульфідний, сульфоксидний, сульфонамідний або сульфонільний зв'язок.

56. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-55, де реакційноздатна функціональна група D являє собою C1 вуглеводень, що має відхідну групу, аміногрупу, гідроксильну групу, прекурсор карбонільної групи, тіольну групу або альдегідну групу.

57. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-56, де реакційноздатна функціональна група D являє собою C1 вуглеводень, що містить атом(и) галогену, C1 вуглеводень, що має відхідну групу на основі сульфонові кислоти, аміногрупу, гідроксильну групу, карбоксильну групу, галогеновану карбоксильну групу, тіольну групу або альдегідну групу.

58. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-57, де реакційноздатна функціональна група D являє собою -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂OSO₂CH₃, -CH₂OSO₂CF₃, аміногрупу, гідроксильну групу або карбоксильну групу.

59. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-58, де реакційноздатна функціональна група D являє собою первинну аміногрупу.

60. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-59, де селективно розщеплюваний сайт являє собою дезоксирибонуклеозид, який не є ані дезоксіденозином, дезоксигуанозином, тимідином, ані дезоксцитидином.

61. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-60, де селективно розщеплюваний сайт являє собою дезоксіуридин, бромдезоксиуридин, дезоксіінозин, 8-гідроксидезоксигуанозин, 3-метил-2'-дезоксіденозин, N6-етено-2'-дезоксіденозин, 7-метил-2'-дезоксигуанозин, 2'-дезоксирибозин або 5,6-дигідрокси-5,6дигідрозедекситимідин.

62. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-61, де селективно розщеплюваний сайт являє собою дезоксіуридин або дезоксіінозин.

63. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-62, де селективно розщеплюваний сайт являє собою дезоксіуридин.

64. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-62, де селективно розщеплюваний сайт являє собою дезоксіінозин.

65. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-59, де селективно розщеплюваний сайт являє собою фосфодієфірний зв'язок у другому місці в 3'- напрямку від дезоксіінозину.

66. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-59, де селективно розщеплюваний сайт являє собою рибонуклеозид.

67. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-66, де селективно розщеплюваний сайт є 1.

68. Сполука за будь-яким із пп. 1, 4, 5 і 8-66, де щонайменше один розщеплюваний сайт міститься в E або (LP1)p і щонайменше один розщеплюваний сайт міститься в F або (LP2)q.

69. Сполука за п. 68, де розщеплюваний сайт, що міститься в E або (LP1)p, і розщеплюваний сайт, що

міститься в F або (LP2)q, можуть бути розщеплені за різних умов.

70. Сполука за будь-яким із пп. 8-69, де An являє собою часткову структуру, побудовану з n будівельних блоків від $\alpha 1$ до αn , де n являє собою ціле число від 1 до 10.

71. Сполука за будь-яким із пп. 8-70, де An являє собою низькомолекулярну органічну сполуку.

72. Сполука за будь-яким із пп. 8-71, де будівельний блок An являє собою сполуку, яка має молекулярну масу 500 або менше.

73. Сполука за будь-яким із пп. 8-72, де будівельний блок An являє собою сполуку, яка має молекулярну масу 300 або менше.

74. Сполука за будь-яким із пп. 8-73, де будівельний блок An являє собою сполуку, яка має молекулярну масу 150 або менше.

75. Сполука за будь-яким із пп. 8-74, де An являє собою органічну сполуку, що складається з елемента, вибраного окремо або по-іншому з групи елементів, що складається з H, B, C, N, O, Si, P, S, F, Cl, Br і I.

76. Сполука за будь-яким із пп. 8-75, де An являє собою низькомолекулярну органічну сполуку, яка має замісник, вибраний окремо або по-іншому з групи замісників, що складається з арильної групи, неароматичної циклічної групи, гетероарильної групи і неароматичної гетероциклічної групи.

77. Сполука за будь-яким із пп. 8-76, де An має молекулярну масу 5000 або менше.

78. Сполука за будь-яким із пп. 8-77, де An має молекулярну масу 800 або менше.

79. Сполука за будь-яким із пп. 8-78, де An має молекулярну масу 500 або менше.

80. Сполука за будь-яким із пп. 8-70, де An являє собою поліпептид.

81. Сполука за будь-яким із пп. 8-80, де Sp являє собою зв'язок.

82. Сполука за будь-яким із пп. 8-80, де Sp являє собою біфункціональний спейсер, біфункціональний спейсер являє собою SpD-SpL-SpX,

SpD являє собою двовалентну групу, яка походить від реакційноздатної групи, здатної утворювати C-C, аміно, ефірний, карбонільний, амідний, складноефірний, сечовинний, сульфідний, дисульфідний, сульфоксидний, сульфонамідний або сульфонільний зв'язок, SpL являє собою поліалкіленгліколь, поліетилен, C1-20 аліфатичний вуглеводень, який необов'язково може бути замінений гетероатомом(ами), пептид, олігонуклеотид або їхню комбінацію, і

SpX являє собою двовалентну групу, яка походить від реакційноздатної групи, яка утворює аміно-, карбонільний, амідний, складноефірний, сечовинний або сульфонамідний зв'язок.

83. Сполука за будь-яким із пп. 8-80, де Sp являє собою біфункціональний спейсер, біфункціональний спейсер являє собою SpD-SpL-SpX,

SpD являє собою двовалентну групу, яка походить від первинної аміногрупи,

SpL являє собою поліетиленгліколь або поліетилен і SpX являє собою двовалентну групу, яка походить від карбоксильної групи.

84. Сполука за будь-яким із пп. 8-83, де олігонуклеотидний ланцюг X і олігонуклеотидний ланцюг Y являють собою послідовності, здатні утворювати дуплекс.

85. Сполука за будь-яким із пп. 8-84, де олігонуклеотидний ланцюг X і олігонуклеотидний ланцюг Y містять комплементарну послідовність основ.

86. Сполука за будь-яким із пп. 8-85, де олігонуклеотидний ланцюг X і олігонуклеотидний ланцюг Y кожен мають довжину від 1 до 200 основ.

87. Сполука за будь-яким із пп. 8-86, де олігонуклеотидний ланцюг X і олігонуклеотидний ланцюг Y кожен мають довжину від 3 до 150 основ.

88. Сполука за будь-яким із пп. 8-87, де олігонуклеотидний ланцюг X і олігонуклеотидний ланцюг Y кожен мають довжину від 30 до 150 основ.

89. Сполука за будь-яким із пп. 8-88, де олігонуклеотидний ланцюг X і олігонуклеотидний ланцюг Y мають тупий кінець.

90. Сполука за будь-яким із пп. 8-88, де олігонуклеотидний ланцюг X і олігонуклеотидний ланцюг Y мають липкий кінець.

91. Сполука за п. 90, де виступальна частина липкого кінця має довжину від 1 до 30 основ.

92. Сполука за п. 90 або 91, де виступальна частина липкого кінця має довжину від 2 до 5 основ.

93. Сполука за будь-яким із пп. 90-92, де олігонуклеотидний ланцюг X і олігонуклеотидний ланцюг Y мають липкий кінець і послідовність ідентифікації конкретної молекули додатково зв'язана з липким кінцем.

94. Сполука за будь-яким із пп. 8-93, де функціональна молекула зв'язана з будь-яким із X та Y.

95. Сполука за будь-яким із пп. 8-93, де біотин зв'язаний з будь-яким із X і Y.

96. Бібліотека сполук, яка містить сполуку(и), описану у будь-якому з пп. 1, 4, 5 і 8-95.

97. ДНК-кодована бібліотека, яка містить сполуку(и), описану у будь-якому з пп. 1, 4, 5 і 8-95.

98. Бібліотека за п. 96 або 97, яка складається з 1000 або більше різних сполук.

99. Спосіб, який являє собою спосіб отримання сполуки An-Sp-C-Bn,

An являє собою часткову структуру, побудовану з n будівельних блоків від $\alpha 1$ до αn і n являє собою ціле число від 2 до 10,

Sp являє собою зв'язок або біфункціональний спейсер, C являє собою головний фрагмент шпилькового типу, що має щонайменше один "селективно розщеплюваний сайт" і

Bn являє собою часткову структуру, що містить олігонуклеотид, який містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру An,

який включає піддавання C наступним етапам;

(a) зв'язування $\alpha 1$ -Sp або зв'язування Sp і $\alpha 1$ і

(b) зв'язування олігонуклеотидної мітки, яка містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру $\alpha 1$,

для отримання сполуки A1-Sp-C-B1,

потім, піддавання A(m-1)-Sp-C-B(m-1), де m являє собою ціле число від 2 до n,

наступним етапам (c) і (d) шляхом повторення до m від 2 до n у порядку зростання;

(c) зв'язування αn з частиною A і

(d) зв'язування олігонуклеотидної мітки, яка містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру αn , з частиною B

для отримання сполуки Am-Sp-C-Bm,

де етапи (a) і (b) і етапи (c) і (d) можуть бути проведені в необов'язковому порядку.

100. Спосіб, який являє собою спосіб отримання $An-Sp-C-Bn$, яка являє собою сполуку за будь-яким із пп. 9-95,

An являє собою часткову структуру, побудовану з n будівельних блоків від $\alpha 1$ до αn і n являє собою ціле число від 2 до 10,

Sp являє собою зв'язувальний або біфункціональний спейсер і

C являє собою головний фрагмент шпилькового типу, що має щонайменше один "селективно розщеплюваний сайт" і

Bn являє собою часткову структуру, що містить олігонуклеотид, який містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру An ,

який включає піддавання C наступним етапам;

(a) зв'язування $\alpha 1-Sp$ або зв'язування Sp і $\alpha 1$ і

(b) зв'язування олігонуклеотидної мітки, яка містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру $\alpha 1$,

для отримання сполуки $A1-Sp-C-B1$,

потім, піддавання $A(m-1)-Sp-C-B(m-1)$, де m являє собою ціле число від 2 до n ,

наступним етапам (c) і (d) шляхом повторення до m від 2 до n у порядку зростання;

(c) зв'язування αn з частиною A і

(d) зв'язування олігонуклеотидної мітки, яка містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру αn , з частиною B

для отримання сполуки $Am-Sp-C-Bm$,

де етапи (a) і (b) і етапи (c) і (d) можуть бути проведені в необов'язковому порядку.

101. Спосіб, який являє собою спосіб отримання $An-Sp-C-Bn$, де An , Sp , C і Bn являють собою ті самі значення, як визначено вище, яка являє собою сполуку за будь-яким із пп. 9-95,

який включає піддавання C наступним етапам;

(a) зв'язування $\alpha 1-Sp$ або зв'язування Sp і $\alpha 1$ і

(b) зв'язування олігонуклеотидної мітки, яка містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру $\alpha 1$,

для отримання сполуки $A1-Sp-C-B1$,

потім, піддавання $A(m-1)-Sp-C-B(m-1)$, де m являє собою ціле число від 2 до n ,

наступним етапам (c) і (d) шляхом повторення до m від 2 до n у порядку зростання;

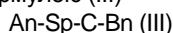
(c) зв'язування αn з частиною A і

(d) зв'язування олігонуклеотидної мітки, яка містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру αn , з частиною B

для отримання сполуки $Am-Sp-C-Bm$,

де етапи (a) і (b) і етапи (c) і (d) можуть бути проведені в необов'язковому порядку.

102. Спосіб, який являє собою спосіб оцінки бібліотеки сполук, що містить щонайменше одну сполуку, представлену формулою (III)



де

An являє собою часткову структуру, побудовану з n будівельних блоків від $\alpha 1$ до αn і n являє собою ціле число від 1 до 10,

Sp являє собою зв'язувальний або біфункціональний спейсер і

C являє собою головний фрагмент шпилькового типу, що має щонайменше один "селективно розщеплюваний сайт" і

Bn являє собою часткову структуру, що містить олігонуклеотид, який містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру An ,

який складається з наступних етапів:

(1) приведення бібліотеки сполук у контакт із біологічною мішенню в умовах, придатних для зв'язування щонайменше однієї молекули бібліотеки сполук із мішенню,

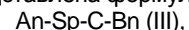
(2) видалення молекули бібліотеки, яка не зв'язується з мішенню, і вибір молекули бібліотеки, яка має афінність до біологічної мішені,

(3) розщеплення розщеплюваних сайтів селективно,

(4) ідентифікування послідовностей олігонуклеотидів, які складають Bn , і

(5) застосування послідовностей, визначених в (4), для ідентифікування структури однієї або більше сполук, які зв'язуються з біологічною мішенню.

103. Спосіб, який являє собою спосіб оцінки бібліотеки сполук, яка містить щонайменше одну сполуку за пп. 8-95 і представлена формулою (III)



де

An являє собою часткову структуру, побудовану з n будівельних блоків від $\alpha 1$ до αn і n являє собою ціле число від 1 до 10,

Sp являє собою зв'язувальний або біфункціональний спейсер і

C являє собою головний фрагмент шпилькового типу, що має щонайменше один "селективно розщеплюваний сайт" і

Bn являє собою часткову структуру, що містить олігонуклеотид, який містить послідовність основ, здатну ідентифікувати структуру An ,

який складається з наступних етапів:

(1) приведення бібліотеки сполук у контакт із біологічною мішенню в умовах, придатних для зв'язування щонайменше однієї молекули бібліотеки сполук із мішенню,

(2) видалення молекули бібліотеки, яка не зв'язується з мішенню, і вибір молекули бібліотеки, яка має афінність до біологічної мішені,

(3) розщеплення розщеплюваних сайтів селективно,

(4) ідентифікування послідовностей олігонуклеотидів, які складають Bn , і

(5) застосування послідовностей, визначених в (4), для ідентифікування структури однієї або більше сполук, які зв'язуються з біологічною мішенню.

104. Спосіб за п. 102 або 103, який включає етап ампліфікації олігонуклеотиду, що складає Bn , між етапами (3) і (4).

105. Спосіб за будь-яким із пп. 102-104, де етап селективного розрізання розщеплюваного сайту являє собою етап розрізання розщеплюваного сайту ферментом.

106. Спосіб за будь-яким із пп. 102-104, де етап селективного розрізання розщеплюваного сайту являє собою етап селективного розрізання розщеплюваного сайту за допомогою комбінації ферменту і зміни хімічних умов.

107. Спосіб за п. 105 або 106, де фермент являє собою щонайменше один, вибраний глікозилази та нуклеази.

108. Спосіб за п. 107, де фермент являє собою урацил-ДНК-глікозилазу.

109. Спосіб за п. 107, де фермент являє собою ендонуклеазу VIII.

110. Спосіб за п. 107, де фермент являє собою урацил-ДНК-глікозилазу і ендонуклеазу VIII.

111. Спосіб за п. 107, де фермент являє собою алкіладенін-ДНК-глікозилазу.

112. Спосіб за п. 107, де фермент являє собою ендонуклеазу V.

113. Спосіб за будь-яким із пп. 106-112, де зміна хімічних умов полягає в нагріванні від 50 до 100 °C у розчині, що містить воду.

114. Спосіб за будь-яким із пп. 106-113, де зміна хімічних умов полягає в нагріванні від 80 до 95 °C у розчині, що містить воду.

115. Спосіб за будь-яким із пп. 106-114, де зміна хімічних умов полягає в основній умові pH від 8 до 13.

116. Спосіб за будь-яким із пп. 106-115, де зміна хімічних умов полягає в основній умові pH від 8 до 11.

117. Спосіб за будь-яким із пп. 106-116, де зміна хімічних умов полягає в основній умові pH від 9 до 10.

118. Спосіб за будь-яким із пп. 102-117, де розщеплюваний сайт надається біля кінця ДНК-мітки, при потребі, сайт розщеплюється для утворення нового липкого кінця і послідовність ідентифікації конкретної молекули лігується до липкого кінця для ідентифікування послідовностей олігонуклеотидів, що складають Bn.

119. Спосіб за п. 118, де розщеплюваний сайт, який надається біля кінця ДНК-мітки, і розщеплюваний сайт, що міститься в C, розщеплюються за різних умов.

120. Спосіб застосування як дволанцюгової нуклеїнової кислоти, який включає застосування нуклеїнової кислоти, яка зв'язується зі сполукою, що має розщеплюваний сайт і шпилькову структуру, і розщеплення розщеплюваного сайту.

121. Спосіб за п. 120, де нуклеїнова кислота, яка є хімічно стабільною, ніж дволанцюгова нуклеїнова кислота, і зв'язується зі сполукою, що має розщеплюваний сайт і шпилькову структуру, застосовується та використовується як дволанцюгова нуклеїнова кислота шляхом розщеплення розщеплюваного сайту.

122. Спосіб за п. 120 або 121, де застосовується нуклеїнова кислота, яка зв'язується зі сполукою, що має розщеплюваний сайт і шпилькову структуру, і після піддавання сполуки перетворенню хімічної структури вона використовується як дволанцюгова нуклеїнова кислота шляхом розщеплення розщеплюваного сайту.

123. Спосіб за будь-яким із пп. 120-122, де застосовується нуклеїнова кислота, яка зв'язується зі сполукою, що має розщеплюваний сайт і шпилькову структуру, і після додаткового піддавання нуклеїнової кислоти перетворенню хімічної структури, вона використовується як дволанцюгова нуклеїнова кислота шляхом розщеплення розщеплюваного сайту.

124. Спосіб за будь-яким із пп. 120-123, де застосовується нуклеїнова кислота, яка зв'язується зі сполукою, що має розщеплюваний сайт і шпилькову структуру, і після додаткового піддавання нуклеїнової кислоти реакції подовження нуклеїнової кислоти вона використовується як дволанцюгова нуклеїнова кислота шляхом розщеплення розщеплюваного сайту.

125. Спосіб за будь-яким із пп. 120-124, який виконаний здатним використовуватись як дволанцюгова нуклеїнова кислота шляхом розщеплення розщеплюваного сайту, що застосовує нуклеїнову кислоту, яка зв'язується зі сполукою, що має розщеплю-

ваний сайт і шпилькову структуру, для проведення реакції ПЛР.

126. Спосіб за будь-яким із пп. 120-125, який застосовується для оцінки функціональності сполуки.

127. Спосіб за будь-яким із пп. 120-126, який застосовується для оцінки біологічної активності сполуки.

128. Спосіб за будь-яким із пп. 120-127, який застосовується для DEL.

129. Спосіб за будь-яким із пп. 120-124, який застосовується для отримання DEL.

130. Спосіб перетворення на DEL, що має односторонню ДНК, який включає розщеплення розщеплюваного сайту на сполуку DEL, синтезовану із застосуванням нуклеїнової кислоти, яка зв'язується зі сполукою, що має розщеплюваний сайт і шпилькову структуру.

131. Спосіб утворення подвійного ланцюга з ДНК, модифікованою крос-лінкером, який включає розщеплення розщеплюваного сайту сполуки DEL, синтезованої із застосуванням нуклеїнової кислоти, яка зв'язується зі сполукою, що має розщеплюваний сайт і шпилькову структуру, для перетворення її на DEL, що має односторонню ДНК.

132. Спосіб синтезування дволанцюгової сполуки DEL, модифікованої крос-лінкером, який включає розщеплення розщеплюваного сайту сполуки DEL, синтезованої із застосуванням нуклеїнової кислоти, яка зв'язується зі сполукою, що має розщеплюваний сайт і шпилькову структуру, додавання праймера, модифікованого крос-лінкером, і подовження доданого праймера.

C 09

(21) а 2023 00222

(22) 22.07.2021

(51) МПК (2023.01)

C09J 189/00

C09J 11/04 (2006.01)

C08K 5/053 (2006.01)

B27N 1/02 (2006.01)

(31) P.434762

(32) 22.07.2020

(33) PL

(85) 20.03.2023

(86) PCT/PL2021/050056, 22.07.2021

(71) СЕСТЕК ПОЛЬСЬКА СП. З О.О. (PL)

(72) Сєранк Анна (PL), Ковальська Паула (PL), Питлік Андржей (PL), Едельманн Ганс Йоахім (DE)

(54) ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИЙ АГЕНТ ДЛЯ ЦЕЛЮЛОЗОВІСНИХ МАТЕРІАЛІВ ТА ПРОДУКТ, ЩО МІСТИТЬ ЙОГО

(57) 1. Зв'язувальний агент для целюлозовісних матеріалів, який відрізняється тим, що він містить наступні інгредієнти:

- білковий компонент рослинного походження, краще вибраного з групи, що містить: соєвий білок, ріпаківий білок, глютен, гороховий білок та кукурудзяний глютен, у кількості від 3 до 25 %,

- багатоатомний спирт, що містить від 2 до 10 -ОН груп, краще обраних із групи, що включає у себе: сорбіт, мальтитол та гліцерин, у кількості від 5 до 45 %, особливо сорбіт у кількості від 10 % до 30 %,

- модифікатор білка, обраний з групи, що включає у себе гідроксиди металів або окисники, особливо гідроксид натрію або перекис водню, у кількості 0,05-5 %, - вода до 100 %.

2. Зв'язувальний агент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він додатково містить сечовину у кількості від 3 % до 20 %, краще у кількості від 7 % до 15 %.

3. Зв'язувальний агент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він додатково містить перекис водню у кількості від 1 % до 15 %, краще у кількості від 4 % до 8 %.

4. Зв'язувальний агент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він додатково містить казеїн у кількості від 0,5 % до 8 %, краще у кількості від 4 % до 6 %.

5. Зв'язувальний агент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він додатково містить мелясу у кількості від 2 до 20 %, краще у кількості від 5 % до 10 %.

6. Зв'язувальний агент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він додатково містить розчинне скло у кількості від 0,5 % до 30 %, краще у кількості від 2 % до 10 %.

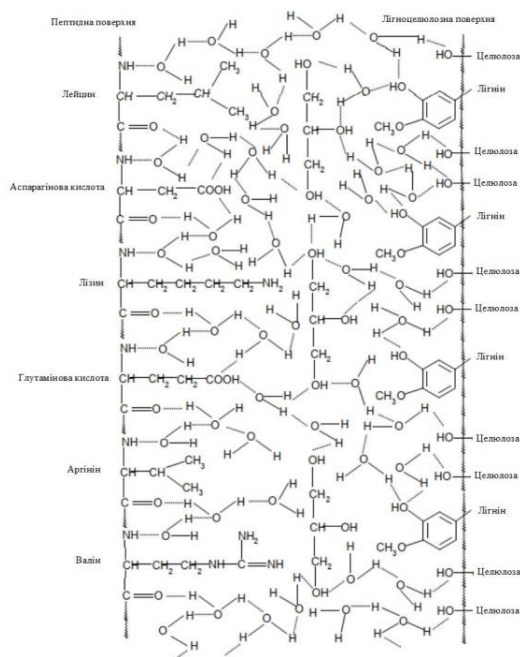
7. Зв'язувальний агент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він додатково містить глютен у кількості від 1 % до 10 %, краще у кількості від 2 % до 5 %.

8. Зв'язувальний агент за п. 1, який **відрізняється** тим, що він додатково містить модифікований лігнін, особливо отриманий з ялинової деревини, у кількості від 1 до 15 %, краще у кількості від 5 % до 10 %.

9. Продукт з композиційного матеріалу, отриманий шляхом зв'язування вихідного целюлозовмісного матеріалу зв'язувальним агентом відповідно до будь-якого з пунктів 1-8 та утворення з нього продукту.

10. Продукт з композиційного матеріалу за п. 9, який **відрізняється** тим, що вихідним матеріалом є деревина, зокрема, деревинні волокна або деревинна стружка, солом зернових культур, рис, ріпак, мак, кукурудза, льон, соняшник та/або папір.

11. Продукт з композиційного матеріалу за п. 9 або 10, який **відрізняється** тим, що становить собою плиту, краще пресовану плиту або ламінат.



C 12

(21) а 2022 04772 (51) МПК (2023.01)
(22) 16.06.2021 C12C 11/00

(31) 2020/10012

(32) 25.06.2020

(33) TR

(85) 19.12.2022

(86) PCT/TR2021/050613, 16.06.2021

(71) АНАДОЛУ ІФІС БІРАСІЛІК ВІ МАЛТ САН. А. С. (TR)

(72) Акін Серкан (TR), Анар Корей (TR)

(54) СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА ПИВА

(57) 1. Спосіб затирання для виробництва пива, який **відрізняється** тим, що він включає етапи, на яких:

а. здійснюють затирання першої частини меленого солоду в окремому чані,

б. змішують першу частину солоду, перший цикл затирання якої завершений, з іншою другою частиною солоду, піддають цю суміш другому циклу затирання та здійснюють їх спільне затирання;

причому перша частина солоду становить максимум 50 % за масою від всього меленого солоду.

2. Спосіб затирання за п. 1, який **відрізняється** тим, що частка першої частини солоду у всьому меленому солоді становить від 20 % до 45 % за масою.

3. Спосіб затирання за будь-яким із пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що він включає наступні етапи, на яких:

а. нагрівають (101) першу частину меленого солоду до температури від 60 до 65 °С,

б. витримують (102) першу частину за температури від 60 до 65 °С протягом часу t_1 для активації першого ферменту,

в. після витримування підвищують (103) температуру першої частини до значення від 70 до 75 °С,

г. витримують (104) першу частину за температури від 70 до 75 °С протягом часу t_2 для активації другого ферменту,

г. змішують першу частину, перший цикл затирання якої завершений, з іншою другою частиною солоду і повторюють (105) етапи б.-г.

4. Спосіб затирання за п. 3, який **відрізняється** тим, що температура на етапі б. становить від 62 до 64 °С.

5. Спосіб затирання за п. 3, який **відрізняється** тим, що температура на етапі в. становить від 70 до 72 °С.

6. Спосіб затирання за п. 3, який **відрізняється** тим, що час t_1 на етапі б. становить від 20 до 60 хвилин.

7. Спосіб затирання за п. 6, який **відрізняється** тим, що час t_1 на етапі б. становить від 35 до 45 хвилин.

8. Спосіб затирання за п. 3, який **відрізняється** тим, що час t_2 на етапі г. становить від 15 до 45 хвилин.

9. Спосіб затирання за п. 8, який **відрізняється** тим, що час t_2 на етапі г. становить від 20 до 30 хвилин.

10. Спосіб затирання за п. 3, який **відрізняється** тим, що він включає необов'язковий додатковий етап витримування (106) між активацією першого ферменту (етапом б.) й активацією другого ферменту (етапом г.) під час другого циклу затирання.

11. Спосіб затирання за п. 10, який **відрізняється** тим, що тривалість додаткового етапу витримування становить від 1 до 30 хвилин.

12. Спосіб затирання за п. 11, який **відрізняється** тим, що тривалість додаткового етапу витримування становить від 5 до 15 хвилин.

13. Застосування способу затирання за будь-яким із попередніх пунктів для виробництва пива.

14. Пиво, яке **відрізняється** тим, що воно одержане із застосуванням способу затирання за будь-яким із попередніх пунктів і не містить жодного комерційного ферменту.

15. Пиво, яке **відрізняється** тим, що воно одержане способом затирання за будь-яким із попередніх пунктів, причому частка поживних елементів, які можуть піддаватися бродінню під дією пивних дріжджів на етапі бродіння, загалом становить від 60 % до 70 %, при цьому пиво одержане завдяки бродінню поживних елементів і їх перетворенню у спирт.

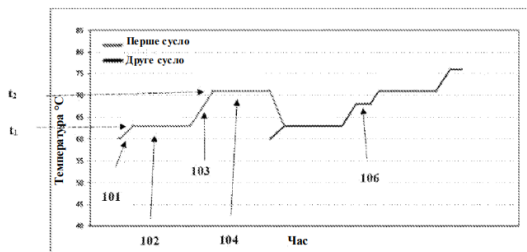


Fig. 2

(21) а 2022 04972
(22) 29.06.2021

(51) МПК
C12G 1/06 (2019.01)
C12H 1/044 (2006.01)
C12H 1/065 (2006.01)
C12H 1/07 (2006.01)

(31) FR 2006897

(32) 30.06.2020

(33) FR

(85) 23.01.2023

(86) PCT/FR2021/051196, 29.06.2021

(71) МЕЗОН ВЕССМАН (FR)

(72) Вессман Вільхем Роберт (GB)

(54) ЗАТЕНЕНЕ БІЛЕ ІГРИСТЕ ВИНО ТА СПОСІБ ЙОГО ВИРОБНИЦТВА

- (57) 1. Розлите у пляшки біле ігристе вино, яке характеризується тим, що містить дозу активованого вугілля, що не змінює органолептичні властивості вина, яка складається із суспензії в рідкому харчовому продукті тонкодисперсного енологічного активованого вугілля з розміром частинок 5 мкм або менше.
2. Біле ігристе вино за п. 1, яке відрізняється тим, що тонкодисперсне енологічне активоване вугілля має розмір частинок менше 3 мкм для 90 % частинок вугілля.
3. Біле ігристе вино за п. 1, яке відрізняється тим, що рідким харчовим продуктом є дистильована вода або виноматеріали.
4. Біле ігристе вино за п. 1, яке відрізняється тим, що концентрація тонкодисперсного енологічного активованого вугілля в дозі становить від 5 до 50 мг.
5. Спосіб виробництва білого ігристого вина, який характеризується тим, що після первинного спиртового бродіння додають дозу 0,01-1 г/л тонкодисперсного енологічного активованого вугілля (S'2) з розміром частинок 5 мкм або менше.
6. Спосіб виробництва білого ігристого вина, який відрізняється тим, що на етапі освітлення додають дозу

0,01-1 г/л тонкодисперсного енологічного активованого вугілля (S'2) з розміром частинок 5 мкм або менше.

7. Спосіб виробництва білого ігристого вина, який відрізняється тим, що на етапі тиражування вина додають дозу тонкодисперсного енологічного активованого вугілля з розміром частинок 5 мкм або менше.

8. Спосіб виробництва білого ігристого вина, який відрізняється тим, що перед остаточним закупорюванням (A6) до експедиційного лікеру (A51) додають експедиційний лікер (A52), що складається з суспензії тонкодисперсного енологічного активованого вугілля, що має розмір частинок 5 мкм або менше.

9. Спосіб отримання тонкодисперсного енологічного активованого вугілля з розміром частинок 5 мкм або менше, який складається з приготування (E1) вихідної суспензії (S1) тонкодисперсного енологічного активованого вугілля (E12) у формі порошку в рідкому харчовому продукті (E11), гомогенізації (E2) суспензії (S1) шляхом механічного перемішування для розведення тонкодисперсного енологічного активованого вугілля у формі порошку в рідкому харчовому продукті, перетворення (E3) тонкодисперсного енологічного активованого вугілля на суспензію за допомогою ультразвукової обробки, причому суспензію (S3) центрифугують тричі (E41-E43), збираючи супернатанти (S41-S42) після кожного етапу центрифугування, потім:

- збирають остаточний супернатант S4, та
- концентрують остаточний супернатант, що містить суспендоване тонкодисперсне енологічне активоване вугілля.

10. Спосіб отримання за п. 7, який відрізняється тим, що етап (E4) для відділення найдрібніших частинок шляхом центрифугування складається з

- центрифугування у три послідовні етапи (E41-E43).
- збирання супернатанту в кінці (E41-E42) етапу центрифугування та піддавання його наступному етапу центрифугування, повторюваного принаймні тричі.

11. Спосіб отримання за п. 7, який відрізняється тим, що остаточний супернатант збирають наприкінці останнього етапу випаровування (E5) і збирання концентрату (S5).

12. Спосіб отримання за п. 9, який відрізняється тим, що концентрат (S5) піддають ультразвуковій обробці (E6) в ультразвуковій ванні.

13. Спосіб отримання за п. 10, який відрізняється тим, що концентрат (S6), отриманий в результаті ультразвукової обробки (E6), фільтрують (E7) за допомогою фільтра 5 мкм.

14. Спосіб отримання лікеру за п. 11, який характеризується тим, що рідкий харчовий продукт, що складається з води або виноматеріалів, додають (E8) до відфільтрованого концентрату для отримання експедиційного лікеру в концентрації від 0,01 до 10 г/л тонкодисперсного активованого вугілля.

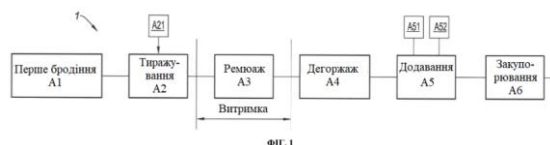
15. Енологічне активоване вугілля, яке характеризується тим, що воно складається з дрібнодисперсних частинок енологічного активованого вугілля, які мають розмір менш ніж 5 мкм.

16. Енологічне активоване вугілля за п. 13, яке відрізняється тим, що тонкодисперсне енологічне активоване вугілля має розмір частинок менше 3 мкм для 90 % частинок вугілля.

17. Суспензія тонкодисперсного енологічного активованого вугілля за п. 13, яка характеризується тим, що суспензія складається з суспензії з концентрата

цією від 1 до 100 г/л активованого вугілля в рідкому харчовому продукті.

18. Тонкодисперсне енологічне активоване вугілля, отримане способом за пп. 7 - 12.



С 21

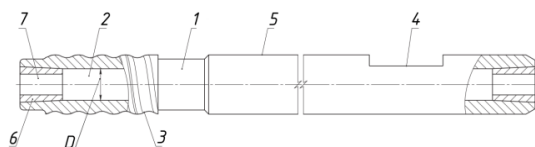
- (21) а 2022 00446 (51) МПК (2023.01)
(22) 03.02.2022 С21В 7/00
С21В 7/12 (2006.01)

(71) ВАСИЛЕНКО ДМИТРО ВАЛЕРІЙОВИЧ (UA)

(72) Василенко Дмитро Валерійович (UA)

(54) ШТАНГА БУРОВА

- (57) 1. Штанга бурова, у якій виконано кризний осьовий канал, при цьому з однієї сторони штанги на її зовнішній поверхні виконана зовнішня різьба для з'єднання штанги з руйнуючим елементом, а з протилежної сторони штанги виконано хвостовик для закріплення штанги в буровій машині, при цьому у вказаному осьовому каналі принаймні на одному кінці штанги розташовано жиклер, яка відрізняється тим, що зовнішня поверхня жиклера виконана у вигляді конуса, конусна поверхня якого вставлена у осьовий канал штанги, а зі сторони основи конуса жиклер встановлено з натягом у осьовому каналі штанги.
2. Штанга-бурова за п. 1, яка відрізняється тим, що конусність зовнішньої поверхні жиклера становить 0,1200-0,0800.
3. Штанга-бурова за п. 1, яка відрізняється тим, що коефіцієнт лінійного розширення матеріалу жиклера вище коефіцієнту лінійного розширення штанги.



Фиг. 1

- (21) а 2023 00658 (51) МПК (2023.01)
(22) 12.07.2021 С21D 1/18 (2006.01)
С21D 1/22 (2006.01)
С21D 6/00
С21D 8/02 (2006.01)
С21D 8/04 (2006.01)
С21D 9/46 (2006.01)
С21D 9/48 (2006.01)
С22С 38/04 (2006.01)
С22С 38/06 (2006.01)
С22С 38/12 (2006.01)

С22С 38/02 (2006.01)

С22С 38/18 (2006.01)

С22С 38/14 (2006.01)

(31) РСТ/В2020/057008

(32) 24.07.2020

(33) IB

(85) 20.02.2023

(86) РСТ/В2021/056245, 12.07.2021

(71) АРСЕЛОРМИТТАЛ (LU)

(72) Перлад Астрід (FR), Чжу Канін (FR), Штольц Міхаель (FR), Юнг Коралі (FR)

(54) ХОЛОДНОКАТАНИЙ, ВІДПАЛЕНИЙ І ПІДДАНИЙ ПЕРЕРОЗПОДІЛУ СТАЛЕВИЙ ЛИСТ І СПОСІБ ЙОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

(57) 1. Холоднокатаний, відпалений і підданий перерозподілу сталевий лист, виконаний із сталі, що має склад, який містить в масових відсотках:

C: 0,05-0,18 %

Mn: 6,0-11,0 %

Mo: 0,05-0,5 %

B: 0,0005-0,005 %

S ≤ 0,010 %

P ≤ 0,020 %

N ≤ 0,008 %

і, необов'язково, містить один або кілька з наступних елементів, в масових відсотках:

Al: < 3 %

Si ≤ 1,20 %

Ti ≤ 0,050 %

Nb ≤ 0,050 %

Cr ≤ 0,5 %

V ≤ 0,2 %

при цьому решта складу являє собою залізо і неминучі домішки, які утворюються при плавці,

зазначений сталевий лист має мікроструктуру, яка містить в собі, в частках поверхні,

- від 0 % до 30 % фериту, який має, за його наявності, розмір зерна менше 1,0 мкм,

- від 8 % до 40 % залишкового аустеніту, при цьому частка острівців аустеніту розміром більше 0,5 мкм не перевищує 5 %,

- від 30 до 92 % перерозподіленого мартенситу,

- менше 3 % свіжого мартенситу,

- вміст вуглецю [C]_A і марганцю [Mn]_A в аустеніті, виражений в масових відсотках, такий, що відношення $([C]_A^2 \times [Mn]_A) / (C\%^2 \times Mn\%)$ не перевищує 18,0, при цьому C% і Mn% являють собою номінальні значення вмісту вуглецю і марганцю в масових %.

2. Сталевий лист за п. 1, в якому вміст вуглецю становить від 0,08 % до 0,15 %.

3. Сталевий лист за пп. 1 або 2, в якому вміст марганцю становить від 6 % до 9 %.

4. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-3, у якому вміст алюмінію становить від 0,2 до 2,2 %.

5. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, у якому мікроструктура містить від 5 % до 25 % фериту, від 15 % до 30 % залишкового аустеніту і від 45 % до 80 % перерозподіленого мартенситу.

6. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, в якому мікроструктура не містить фериту і містить від 20 % до 30 % залишкового аустеніту і від 70 % до 80 % перерозподіленого мартенситу.

7. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-6, у якому міцність на розрив не менше 1270 МПа, однорідне подовження не менше UE становить 10,0 %, загальне

подовження TE становить не менше 14,0 %, і в якому TS, TE, а також концентрації вуглецю і кремнію задовольняють такому виразу: $(TS \times TE) / (C\% + Si\%/4) > 50\,000$ МПа%, де величини C% і Si% відносяться до номінальних значень вмісту C і Si сталі, в мас. %.

8. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-7, в якому коефіцієнт збільшення отвору становить не менше 15 %.

9. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-8, у якому границя плинності YS становить не менше 1000 МПа.

10. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-9, у якому показник схильності до LME нижче 0,36.

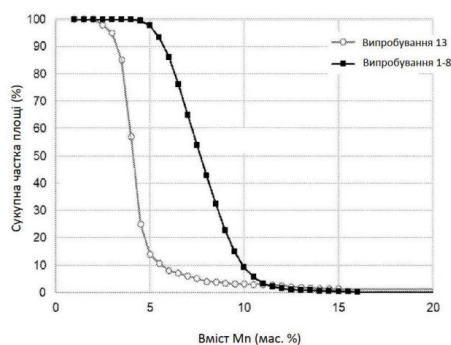
11. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-10, в якому сталь характеризується вуглецевим еквівалентом Секв нижче 0,4 %, причому вуглецевий еквівалент визначається таким чином:

Секв = $C\% + Si\%/55 + Cr\%/20 + Mn\%/19 - Al\%/18 + 2,2P\% - 3,24B\% - 0,133xMn\% \times Mo\%$

при цьому кількості елементів виражені у масових відсотках.

12. Шов контактного точкового зварювання двох сталевих деталей, виконаних з холоднокатаного, відпаленого і підданого перерозподілу сталевих листів за будь-яким з пп. 1-11, який характеризується значенням α , яке становить, щонайменше 30 даН/мм².

13. Деталь із загартованої під пресом і підданої перерозподілу сталі, склад і мікроструктура якої відповідають будь-якому з пп. 1-11.



Фіг. 3

(21) а 2023 00694
(22) 12.07.2021

(51) МПК (2023.01)
C21D 1/18 (2006.01)
C21D 1/22 (2006.01)
C21D 6/00
C21D 8/02 (2006.01)
C21D 8/04 (2006.01)
C21D 9/46 (2006.01)
C21D 9/48 (2006.01)
C22C 38/04 (2006.01)
C22C 38/06 (2006.01)
C22C 38/12 (2006.01)
C22C 38/02 (2006.01)
C22C 38/14 (2006.01)
C22C 38/18 (2006.01)
C21D 1/25 (2006.01)

(31) РСТ/ІВ2020/057004
(32) 24.07.2020
(33) ІВ

(85) 23.02.2023

(86) РСТ/ІВ2021/056244, 12.07.2021

(71) АРСЕЛОРМІТТАЛ (LU)

(72) Перлад Астрід (FR), Чжу Канін (FR), Юн' Коралі (FR), Штольц Міхаель (FR)

(54) **ХОЛДНОКАТАНИЙ, ВІДПАЛЕНИЙ СТАЛЕВИЙ ЛИСТ АБО ГАРЯЧЕПРЕСОВАНА, ВІДПАЛЕНА СТАЛЕВА ДЕТАЛЬ**

(57) 1. Холоднокатаний, відпалений і відпущений сталевий лист, виконаний зі сталі, яка характеризується границею плинності YS, не менше 1000 МПа, і має склад, який містить в масових відсотках:

C: 0,03-0,18 %
Mn: 6,0-11,0 %
Mo: 0,05-0,5 %
B: 0,0005-0,005 %
S ≤ 0,010 %
P ≤ 0,020 %
N ≤ 0,008 %

і, необов'язково, містить один або кілька з наступних елементів, в масових відсотках:

Al < 3 %
Si ≤ 1,20 %
Ti ≤ 0,050 %
Nb ≤ 0,050 %
Cr ≤ 0,5 %
V ≤ 0,2 %

при цьому решта складу є залізом і немінучими домішками, що утворюються при плавці, зазначений сталевий лист має мікроструктуру, яка містить у собі, в частках поверхні,

- від 0 % до 30 % фериту, що має розміром зерна менше 1,0 мкм,
- від 3 % до 30 % залишкового аустеніту,
- від 40 до 95 % відпущеного мартенситу,
- менше 5 % свіжого мартенситу,
- вміст вуглецю [C]_A і марганцю [Mn]_A в аустеніті, виражений в масових відсотках, такий, що відношення $([C]_A^2 \times [Mn]_A) / (C\%^2 \times Mn\%)$ не перевищує 7,80, при цьому C% і Mn% являють собою номінальні значення вмісту вуглецю і марганцю в масових %.

2. Сталевий лист за п. 1, в якому вміст вуглецю становить від 0,05 % до 0,15 %.

3. Сталевий лист за пп. 1 або 2, в якому вміст марганцю становить від 6 % до 9 %.

4. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-3, в якому вміст алюмінію становить від 0,2 % до 2,2 %.

5. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, мікроструктура якого містить від 5 % до 25 % фериту, від 10 % до 25 % залишкового аустеніту і від 50 % до 85 % відпущеного мартенситу.

6. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, мікроструктура якого не містить фериту і містить від 5 % до 15 % залишкового аустеніту і від 85 % до 95 % відпущеного мартенситу.

7. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-6, в якому міцність на розрив становить не менше 1450 МПа, однорідне подовження UE становить не менше 6,5 %, а загальне подовження TE становить не менше 9 %.

8. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-7, в якому TS і TE задовольняють такому виразу: $TS \times TE > 13700$ МПа %.

9. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-8, в якому показник схильності до LME нижче 0,36.

10. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-9, в якому сталь характеризується вуглецевим еквівалентом Секв

нижче 0,4 %, причому вуглецевий еквівалент визначається таким чином:

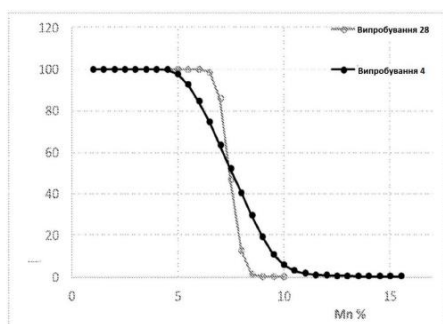
$$\text{Секв} = \text{C}\% + \text{Si}\%/55 + \text{Cr}\%/20 + \text{Mn}\%/19 - \text{Al}\%/18 + 2,2\text{P}\% - 3,24\text{B}\% - 0,133 \times \text{Mn}\% \times \text{Mo}\%$$

при цьому кількості елементів виражені у масових відсотках.

11. Шов контактного точкового зварювання двох сталевих деталей, виконаних з холоднокатаного, відпаленого і відпущеного сталевих листа за будь-яким з пп. 1-10, який характеризується значенням α , яке становить, щонайменше 30 даН/мм².

12. Загартована під пресом і відпущена сталеві деталі, склад і мікроструктура якої відповідають будь-якому з пп. 1-10.

Фір. 2



(21) а 2023 00720
(22) 12.07.2021

(51) МПК (2023.01)
C21D 1/26 (2006.01)
C21D 8/02 (2006.01)
C22C 38/04 (2006.01)
C22C 38/06 (2006.01)
C22C 38/12 (2006.01)
C22C 38/14 (2006.01)
C21D 6/00
C21D 9/46 (2006.01)

(31) РСТ/В2020/056999

(32) 24.07.2020

(33) ІВ

(85) 24.02.2023

(86) РСТ/В2021/056241, 12.07.2021

(71) АРСЕЛОРМІТТАЛ (LU)

(72) Перлад Астрід (FR), Чжу Канінь (FR), Кеґель Фредерік (FR)

(54) **ХОЛДНОКАТАНИЙ І ПІДДАНИЙ ПОДВІЙНОМУ ВІДПАЛУ СТАЛЕВИЙ ЛИСТ**

(57) 1. Холоднокатаний і підданий подвійному відпалу сталевий лист, виконаний із сталі, що має склад, який містить у масових відсотках:

C: 0,03-0,18 %

Mn: 6,0-11,0 %

$0,2 \leq \text{Al} < 3$ %

Mo: 0,05-0,5 %

B: 0,0005-0,005 %

S \leq 0,010 %

P \leq 0,020 %

N \leq 0,008 %

і, необов'язково, що містить один або кілька з наступних елементів, у масових відсотках:

Si \leq 1,20 %

Nb \leq 0,050 %

Ti \leq 0,050 %

Cr \leq 0,5 %

V \leq 0,2 %

при цьому решта складу є залізом і неминучими домішками, що утворюються при плавлі, зазначений сталевий лист має мікроструктуру, яка містить у собі, в частках поверхні:

від 0 % до 45 % фериту,

від 20 % до 50 % залишкового аустеніту,

від 5 до 80 % відпаленого мартенситу,

менше 5 % свіжого мартенситу,

вміст вуглецю [C]_A і марганцю [Mn]_A в аустеніті, виражений у масових відсотках, такий, що відношення $([\text{C}]_A \times [\text{Mn}]_A) / (\text{C}\% \times \text{Mn}\%)$ становить від 4,5 до 11,0, при цьому C% і Mn% являють собою номінальні значення вмісту C і Mn в сталі у масових % і щільність карбідів нижчу за $4 \times 10^6 / \text{мм}^2$.

2. Сталевий лист за п. 1, в якому вміст вуглецю становить від 0,05 % до 0,15 %.

3. Сталевий лист за пп. 1 або 2, в якому вміст марганцю становить від 6,0 % до 9 %.

4. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-3, в якому вміст алюмінію становить від 0,2 % до 2,2 %.

5. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, в якому мікроструктура містить від 5 % до 25 % фериту, від 25 % до 50 % залишкового аустеніту і від 25 % до 70 % відпаленого мартенситу.

6. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-5, в якому ферит є наявним і рівновисним.

7. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-5, в якому мікроструктура не містить фериту і містить від 25 % до 45 % залишкового аустеніту і від 55 % до 75 % відпаленого мартенситу.

8. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-7, в якому міцність на розрив становить 900 МПа або вище, однорідне подовження UE становить 11 % або більше, границя плинності YS становить 700 МПа або вище, а загальне подовження TE, YS, UE, TS є такими, що значення відношення $[(\text{YS}-200) \times \text{UE} + (\text{TS}-300) \times \text{TE}] / (\text{C}\% \times \text{Mn}\%)$ перевищує 29 000.

9. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-8, в якому показник схильності до LME менше 0,36.

10. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-9, в якому сталь характеризується вуглецевим еквівалентом Секв, який становить менше 0,4 %, причому вуглецевий еквівалент визначається таким чином:

$$\text{Секв} = \text{C}\% + \text{Si}\%/55 + \text{Cr}\%/20 + \text{Mn}\%/19 - \text{Al}\%/18 + 2,2\text{P}\% - 3,24\text{B}\% - 0,133 \times \text{Mn}\% \times \text{Mo}\%$$

при цьому кількості елементів виражені у масових відсотках.

11. Шов контактного точкового зварювання двох сталевих деталей, виготовлених із холоднокатаного і підданого подвійному відпалу сталевих листа за будь-яким з пп. 1-10, який характеризується значенням α , що становить, щонайменше 30 даН/мм².

(21) а 2022 04644
(22) 12.07.2021

(51) МПК (2023.01)
C21D 6/00
C21D 9/46 (2006.01)
C21D 1/26 (2006.01)
C21D 8/02 (2006.01)

C22C 38/02 (2006.01)
C22C 38/04 (2006.01)
C22C 38/06 (2006.01)
C22C 38/12 (2006.01)
C22C 38/14 (2006.01)
C22C 38/32 (2006.01)
C22C 38/38 (2006.01)

10. Контактний точковий зварний шов двох сталевих деталей, виконаних із гарячекатаного і термообробленого сталевих листа за будь-яким з пп. 1-9, причому зазначений контактний точковий зварний шов має значення α не менше 30 даН/мм².

(31) РСТ/ІВ2020/057009

(32) 24.07.2020

(33) ІВ

(85) 08.12.2022

(86) РСТ/ІВ2021/056247, 12.07.2021

(71) АРСЕЛОРМІТТАЛ (LU)

(72) Перлад Астрід (FR), Жу Кангін (FR), Ремі Бландін (FR), Кеґель Фредерік (FR)

(54) ГАРЯЧЕКАТАНИЙ І ТЕРМООБРОБЛЕНИЙ СТАЛЕВИЙ ЛИСТ І СПОСІБ ЙОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

(57) 1. Гарячекатаний і термооброблений сталевий лист, виконаний із сталі, що має склад, який містить у масових відсотках:

C: 0,03-0,18 %

Mn: 6,0-11,0 %

Mo: 0,05-0,5 %

B: 0,0005-0,005 %

S ≤ 0,010 %

P ≤ 0,020 %

N ≤ 0,008 %

і необов'язково містить один або більше з наступних елементів у масових відсотках:

Al < 3 %

Si ≤ 1,20 %

Ti ≤ 0,050 %

Nb ≤ 0,050 %

Cr ≤ 0,5 %

решта складу є залізом і неминучими домішками, які утворюються в результаті плавки, зазначений сталевий лист має мікроструктуру, яка містить в частках поверхні:

- 10-60 % залишкового аустеніту,

- 40-90 % фериту,

- менше 5 % мартенситу,

- менше 0,8 % карбідів,

неоднорідний розподіл марганцю, який характеризується кривою розподілу марганцю з нахилом не меншим -40.

2. Сталевий лист за п. 1, в якому сталь містить не більше 0,6 % карбідів.

3. Сталевий лист за п. 2, в якому сталь містить не більше 0,5 % карбідів.

4. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1 або 3, в якому вміст вуглецю становить 0,05-0,15 %.

5. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, в якому вміст марганцю становить 6,0-9,0 %.

6. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-5, в якому вміст алюмінію становить 0,2-2,5 %.

7. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-6, в якому енергія руйнування за Шарпі при 20 °C перевищує 0,4 Дж/мм².

8. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-7, в якому індекс LME не перевищує 0,36.

9. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-8, в якому сталь має вуглецевий еквівалент Seq нижче 0,4, при цьому вуглецевий еквівалент визначається як $Seq = C\% + Si\%/55 + Cr\%/20 + Mn\%/19 - Al\%/18 + 2,2P\% - 3,24B\% - 0,133xMn\%xMo\%$, де вміст елементів виражено в масових відсотках.

C 22

(21) а 2023 00674

(22) 12.07.2021

(51) МПК (2023.01)

C22C 38/04 (2006.01)

C22C 38/06 (2006.01)

C22C 38/12 (2006.01)

C22C 38/00

C22C 38/02 (2006.01)

C22C 38/14 (2006.01)

C21D 9/46 (2006.01)

C21D 8/02 (2006.01)

C21D 6/00

C22C 38/22 (2006.01)

C22C 38/32 (2006.01)

C22C 38/38 (2006.01)

(31) РСТ/ІВ2020/056994

(32) 24.07.2020

(33) ІВ

(85) 21.02.2023

(86) РСТ/ІВ2021/056235, 12.07.2021

(71) АРСЕЛОРМІТТАЛ (LU)

(72) Перлад Астрід (FR), Чжу Канінь (FR), Юнг Коралі (FR)

(54) ХОЛОДНОКАТАНИЙ І ВІДПАЛЕНИЙ СТАЛЕВИЙ ЛИСТ ТА СПОСІБ ЙОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

(57) 1. Холоднокатаний і відпалений сталевий лист, виконаний із сталі, що має склад, який містить в масових відсотках:

C: 0,03-0,18 %

Mn: 6,0-11,0 %

Al: 0,2-3 %

Mo: 0,05-0,5 %

B: 0,0005-0,005 %

S ≤ 0,010 %

P ≤ 0,020 %

N ≤ 0,008 %

і, необов'язково, містить один або кілька з наступних елементів, в масових відсотках:

Si ≤ 1,20 %

Ti ≤ 0,050 %

Nb ≤ 0,050 %

Cr ≤ 0,5 %

V ≤ 0,2 %

при цьому решта складу є залізом і неминучими домішками, що утворюються при плавці, зазначений сталевий лист має мікроструктуру, що містить, в частках поверхні, від 25 % до 54 % залишкового аустеніту,

від 46 % до 75 % фериту,

менше 8 % свіжого мартенситу,

кількості вуглецю [C]_A і марганцю [Mn]_A в аустеніті, виражені в масових відсотках, при цьому [C]_A*√[Mn]_A становить від 0,48 до 1,8,

і неоднорідне повторне виділення марганцю, яке характеризується розподілом марганцю з відхиленням, не менше -50.

2. Сталевий лист за п. 1, в якому вміст вуглецю становить від 0,05 % до 0,15 %.
3. Сталевий лист за пп. 1 або 2, в якому вміст марганцю становить від 6,5 % до 9,0 %.
4. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-3, в якому вміст алюмінію становить від 0,7 % до 2,2 %.
5. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, в якому мікроструктура містить карбіди із щільністю, що становить не більше $0,8 \times 10^6/\text{мм}^2$.
6. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-5, в якому міцність на розрив становить не менше 980 МПа, або однорідне подовження UE становить не менше 15 %, а загальне подовження TE становить не менше 20,0 %.
7. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-6, в якому границя плинності становить не менше 800 МПа.
8. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-7, в якому показник схильності до LME нижче 0,36.
9. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-8, у якому коефіцієнт збільшення отвору HE становить не менше 25 %.
10. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-9, в якому загальне подовження TE, виражене в %, і коефіцієнт збільшення отвору HE, виражений в %, задовольняють такий умові:

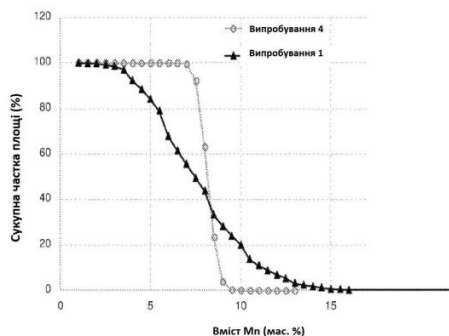
$$TE \times HE > 670$$

11. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-10, в якому сталь характеризується вуглецевим еквівалентом Секв нижче 0,4 %, причому вуглецевий еквівалент визначається таким чином:

$$\text{Секв} = C\% + \text{Si}\%/55 + \text{Cr}\%/20 + \text{Mn}\%/19 - \text{Al}\%/18 + 2,2P\% - 3,24B\% - 0,133\text{Mn}\% \times \text{Mo}\%$$

при цьому кількості елементів виражені у масових відсотках.

12. Шов контактного точкового зварювання двох сталевих деталей із холоднокатаного і відпаленого сталевих листа за будь-яким з пп. 1-11, який характеризується значенням α , яке становить, щонайменше 30 даН/мм².



Фіг. 2

C21D 6/00

C22C 38/22 (2006.01)

C22C 38/32 (2006.01)

C22C 38/38 (2006.01)

(31) PCT/IB2020/056993

(32) 24.07.2020

(33) IB

(85) 23.02.2023

(86) PCT/IB2021/056233, 12.07.2021

(71) АРСЕЛОРМИТТАЛ (LU)

(72) Перлад Астрід (FR), Чжу Канін (FR), Керель Фредерік (FR), Ремі Бландін (FR)

(54) **ХОЛОДНОКАТАНИЙ ТА ВІДПАЛЕНИЙ СТАЛЕВИЙ ЛИСТ І СПОСІБ ЙОГО ВИГОТОВЛЕННЯ**

(57) 1. Холоднокатаний і відпалений сталевий лист, виконаний із сталі, що має склад, який містить у масових відсотках:

C: 0,03-0,18 %

Mn: 6,0-11,0 %

Al: 0,2-3 %

Mo: 0,05-0,5 %

B: 0,0005-0,005 %

S ≤ 0,010 %

P ≤ 0,020 %

N ≤ 0,008 %

і, необов'язково, містить один або кілька з наступних елементів, у масових відсотках:

Si ≤ 1,20 %

Ti ≤ 0,050 %

Nb ≤ 0,050 %

Cr ≤ 0,5 %

V ≤ 0,2 %

при цьому решта складу є залізом і немінучими домішками, що утворюються при плавці, зазначений сталевий лист має мікроструктуру, яка містить в собі, в частках поверхні, від 30 % до 55 % залишкового аустеніту, від 45 % до 70 % фериту, менше 5 % свіжого мартенситу концентрації вуглецю $[C]_A$ і марганцю $[Mn]_A$ в аустеніті, виражені у масових відсотках, задовольняють такий умові:

$$[C]_A \times [Mn]_A / ((0,1 + C\%) \times (Mn\% + 2)) \geq 1,10$$

при цьому C% і Mn% є номінальними значеннями вмісту вуглецю і марганцю у масових відсотках, і неоднорідне повторне виділення марганцю характеризується розподілом марганцю з відхиленням, яке не менше -30.

2. Сталевий лист за п. 1, в якому вміст вуглецю становить від 0,05 % до 0,15 %.

3. Сталевий лист за пп. 1 або 2, в якому вміст марганцю становить від 6,5 % до 9,0 %.

4. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-3, в якому вміст алюмінію становить від 0,5 % до 1,5 %.

5. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-4, в якому мікроструктура має щільність карбідів, не більше $1 \cdot 10^6/\text{мм}^2$.

6. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-5, у якому міцність на розрив не менше 1050 МПа, границя плинності становить не менше 780 МПа, однорідне подовження UE не менше 13 %, а загальне подовження TE не менше 15 %.

7. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-6, в якому показник схильності LME нижче 0,36.

8. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-7, у якому коефіцієнт збільшення отвору HE становить не менше 15 %.

(21) а 2023 00718
(22) 12.07.2021

(51) МПК (2023.01)
C22C 38/04 (2006.01)
C22C 38/06 (2006.01)
C22C 38/12 (2006.01)
C22C 38/00
C22C 38/02 (2006.01)
C22C 38/14 (2006.01)
C21D 9/46 (2006.01)
C21D 8/02 (2006.01)

9. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-8, в якому сталь характеризується вуглецевим еквівалентом $C_{екв}$ нижче 0,4 %, причому вуглецевий еквівалент визначається таким чином:

$$C_{екв} = C\% + Si\%/55 + Cr\%/20 + Mn\%/19 - Al\%/18 + 2,2P\% - 3,24B\% - 0,133 \cdot Mn\% \cdot Mo\%$$

при цьому кількості елементів виражені у масових відсотках.

10. Сталевий лист за будь-яким з пп. 1-9, в якому міцність на розрив TS, виражена в МПа, границя плинності YS, виражена в МПа, однорідне подовження UE, виражене в %, і загальне подовження TE, виражене в %, задовольняють такій умові:

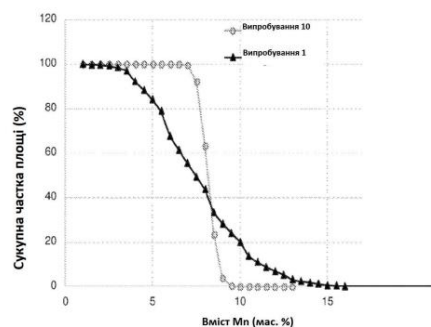
$$\frac{[(TS-800) \times (YS-300) \times UE \times TE]}{[(0,1+C\%) \times Mn\%]} > 3,3 \times 10^7$$

де C% і Mn% відповідають вмісту вуглецю і марганцю в об'ємі, у масових відсотках.

11. Шов контактного точкового зварювання двох сталевих деталей із холоднокатаного і відпаленого сталевих листів за будь-яким з пп. 1-10, який характе-

ризується значенням α , яке становить, щонайменше 30 даН/мм².

Fig. 2



Розділ Е:

Будівництво

Е 02

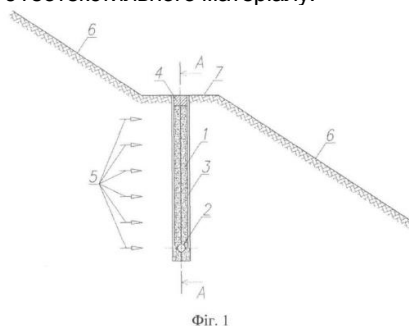
(21) а 2022 03441 (51) МПК
(22) 19.09.2022 E02B 11/02 (2006.01)

(71) ОДЕСЬКА ДЕРЖАВНА АКАДЕМІЯ БУДІВНИЦТВА
ТА АРХІТЕКТУРИ (UA)

(72) Анісімов Костянтин Іванович (UA), Великий Денис Ігорович (UA), Дмитрієв Сергій Володимирович (UA), Коломієць Сергій Петрович (UA), Осадчий Володимир Степанович (UA), Синиця Роман Валерійович (UA), Слободянюк Володимир Прокопійович (UA), Якушев Дмитро Ігорович (UA)

(54) ДРЕНАЖНА СИСТЕМА НА ЗСУВНИХ СХИЛАХ

(57) 1. Дренажна система на зсувних схилах, що включає улаштовані на бермі зсувного схилу, у поздовжньому її напрямку, дренажні колодці, дренажний колектор, сполучений з дренажним колодязем, який має найбільшу глибину, вертикальні циліндричні дрени, кожна з яких забезпечена захисним шаром, розміщеним на її зовнішній поверхні, дренажну трубу, яка з'єднує нижні частини дренажних колодязів і вертикальних циліндричних дренажів, а також глиняні замки, розташовані на верхніх частинах вертикальних циліндричних дренажів.
2. Дренажна система за п. 1, яка відрізняється тим, що дренажна труба виконана у обмотці геотекстильного матеріалу.
3. Дренажна система за п. 1, яка відрізняється тим, що захисний шар кожної дрени, виконаний у вигляді полотна з геотекстильного матеріалу.



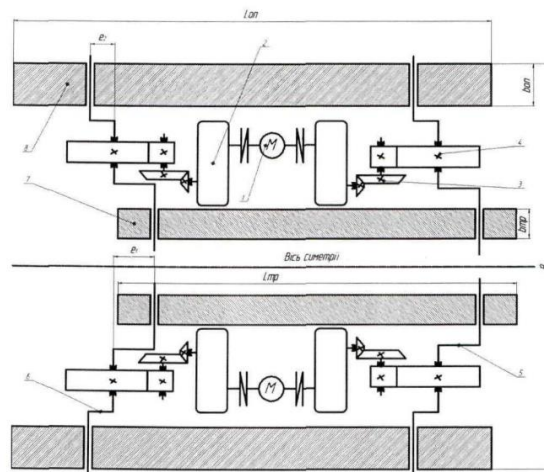
(21) а 2022 00437 (51) МПК (2023.01)
(22) 03.02.2022 E02F 3/00
E02F 9/04 (2006.01)

(71) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "МЕТІНВЕСТ ПОЛІТЕХНІКА" (UA)

(72) Крупко Ігор Валерійович (UA), Фесенко Едуард Вікторович (UA), Павлов Євген Євгенійович (UA), Новак Анатолій Іванович (UA)

(54) КРОКУЮЧИЙ РУШІЙ ДЛЯ ПОТУЖНИХ ТЕХНОЛОГІЧНИХ МАШИН

(57) Крокуючий механізм пересування, до складу якого входять привідні губчасті колеса, кожне з яких має на вихідних валах, діаметрально протилежні два ексцентрика повернуті один всередину, а другий назовні, та з'єднані через важелі з опорними лижами, який відрізняється тим, що функції опорних елементів - лиж розділені, так як у кожному з чотирьох попарно сполучених у площині руху ексцентрикових приводів величина ексцентриситету для зовнішніх опорних лиж менша ніж для внутрішніх транспортних лиж, причому геометричні параметри внутрішніх транспортних лиж менше ніж параметри зовнішніх опорних лиж, які створюють опорний контур і опорну поверхню в процесі роботи машини.



Фіг. 1 Кінематична схема привода крокуючого рушія

Розділ F:

Машинобудування.

Освітлювання. Опалювання.

Зброя. Підrivні роботи

F 16

(21) а 2023 00172 (51) МПК
(22) 18.06.2021 F16L 55/105 (2006.01)
E03B 7/07 (2006.01)

(31) 2050734-9
(32) 18.06.2020
(33) SE
(85) 18.01.2023
(86) РСТ/IB2021/000407, 18.06.2021
(71) ШЕБЕРГ СТЕФАН (SE)
(72) Шеберг Стефан (SE)

(54) **ВСТАВКА ТРУБОПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ, ЩО МАЄ ПЕРЕХІДНИК ДЛЯ ЗАСОБУ ДОСТУПУ ДО ТРУБОПРОВОДУ, ТА СПОСІБ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ РОБОТИ НА ТРУБОПРОВОДІ**

(57) 1. Вставка (1) трубопроводу, що має перехідник (10), який має вхід (11) для рідини та вихід (12) для рідини, а між ними камеру (13), що має першу пласку торцеву стінку (14), в якій відкривається вхід (11) для рідини, і протилежну другу пласку торцеву стінку (15), яка паралельна першій торцевій стінці (14) і в якій відкривається вихід (12) для рідини, і отвір (16) доступу, що простягається від першої пласкої торцевої стінки (14) камери (13) до другої пласкої торцевої стінки (15) камери, в якій передбачений засіб (20) доступу до трубопроводу, що виконаний з можливістю бути ковзним вставлений всередину камери (13) та вийманий з неї крізь отвір (16) доступу та має першу пласку торцеву поверхню (24) і протилежну другу пласку торцеву поверхню (25), яка паралельна першій пласкій торцевій поверхні (24), причому перша пласка торцева поверхня (24) з допомогою еластичного кільцевого ущільнювача (26), розміщеного в кільцевій канавці (28) на першій пласкій торцевій поверхні (24), розташована так, що щільно прилягає до першої пласкої торцевої стінки (14) камери (1) навколо входу (11) для рідини, а друга пласка торцева поверхня (25) з допомогою еластичного кільцевого ущільнювача (27), розміщеного в кільцевій канавці (29) на другій пласкій торцевій поверхні (25), розташована так, що щільно прилягає до другої пласкої торцевої стінки (15) камери (1) навколо виходу (12) для рідини, причому еластичні кільцеві ущільнювачі (26, 27) міцно закріплені у кільцевих канавках (28, 29), що робить можливим введення та виймання засобу (20) доступу до трубопроводу, хоча рідина (8) під тиском надходить у перехідник (10) та його камеру (13) крізь вхід (11) для рідини.

2. Вставка (1) за п. 1, в якій еластичні кільцеві ущільнювачі (26, 27) постійно закріплені в кільцевих канавках (28, 29) на торцевих поверхнях (24, 25) з допомогою кільцевих канавок (29), які є виточеними і

мають більш вузький кільцевий отвір (30) у відповідній торцевій поверхні (24, 25), а під відповідними торцевими поверхнями (24, 25) є більш широкий кільцевий простір (31), в який еластичні кільцеві ущільнювачі (26, 27) вдавнені у відповідні кільцеві канавки (28, 25) крізь більш вузькі кільцеві отвори (30) кільцевих канавок (28, 29), щоб постійно утримуватися в більш широких кільцевих просторах (31) кільцевих канавок (28, 29).

3. Вставка (1) за п. 2, в якій еластичні кільцеві ущільнювачі (26, 27) являють собою ущільнювальні кільця, які мають більший поперечний переріз, ніж ширина отвору (30) кільцевої канавки (28, 29).

4. Вставка (1) за п. 3, в якій, якщо дивитися в поперечному перерізі, кільцева канавка (28, 29) є трапецієподібною з вузьким кільцевим отвором (30) угорі та пласким дном нижче, яке є ширшим, ніж поперечний переріз ущільнювального кільця.

5. Вставка (1) за будь-яким із пп. 1-4, в якій камера (13) перехідника (10) має першу пласку бічну стінку (17), що простягається між двома торцевими стінками (14, 15) камери (13), і протилежну другу пласку бічну стінку (18), яка простягається між двома торцевими стінками (14, 15) камери (13) і паралельна першій бічній стінці (18),

і отвір (16) доступу, що простягається від першої пласкої бічної стінки (17) камери (13) до другої пласкої бічної стінки (18) камери (13),

в якій засіб (20) доступу до трубопроводу має першу пласку бічну частину (32) стінки, що простягається від першої торцевої поверхні (24) засобу (20) доступу до трубопроводу до другої торцевої поверхні (25) засобу (20) доступу до трубопроводу, і протилежну другу пласку бічну частину (33) стінки, що простягається від першої торцевої поверхні (24) засобу (20) доступу до трубопроводу до другої торцевої поверхні (25) засобу (20) доступу до трубопроводу і паралельна першій бічній частині (32) стінки, в якій на відповідній бічній стінці (17, 18) камери (13) біля торцевих стінок (14, 15) розташовані кулькові посадкові елементи (19), які простягаються від отвору (16) доступу до камери (13) і розташовані таким чином, що вони, при введенні засобу (20) доступу до трубопроводу в камеру (13), контактують з бічними частинами (32, 33) стінки засобу (20) доступу до трубопроводу так, що направляють засіб (20) доступу до трубопроводу на місце в камері (13).

6. Вставка (1) за будь-яким із пп. 1-5, в якій перехідник (10) розташований у землі (2) і щільно з'єднаний з трубою (3) в свердловині, яка простягнена над рівнем землі та має діаметр (d1), який перевищує найбільший горизонтальний розмір засобу (20) доступу до трубопроводу.

7. Вставка (1) за п. 6, в якій патрубок (4), який збоку має випускну трубку (5) для рідини, розташований над землею (2) і може бути з'єднаний з трубою (3) в свердловині.

8. Вставка (1) за п. 6 або п.7, в якій пластина (6) з теплоізоляційного матеріалу виконана з можливістю вставлення в трубу (3) в свердловині та виймання з неї над засобом (20) доступу до трубопроводу.

9. Вставка (1) за будь-яким із пп. 6-8, в якій засіб (20) доступу до трубопроводу має прохід (34), що простягається між двома торцевими поверхнями (24, 25) засобу (20) доступу до трубопроводу, причому, в проході (33) передбачено зворотний клапан (37) для про-

пуску або запобігання пропуску потоку рідини від входу (11) для рідини перехідника (10) до виходу (12) для рідини перехідника (10) в залежності від поворотного положення засобу (20) доступу до трубопроводу.

10. Вставка (1) за будь-яким із пп. 6-8, в якій засіб (20) доступу до трубопроводу має закрити частину (35) стінки, розташовану в проході (34), що простягається між обома торцевими поверхнями (24, 25) засобу (20) доступу до трубопроводу і блокує його, в якій засіб (20) доступу до трубопроводу має з'єднувальні елементи (36), що з'єднують прохід (34) з трубою або шлангом (38) для направлення потоку рідини від входу (11) для рідини перехідника (10) до виходу (12) для рідини перехідника (10).

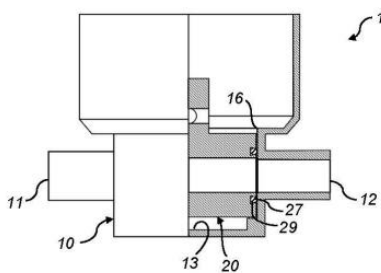
11. Вставка (1) за п. 10, в якій витратомір (39), який вставлений в трубу (3) в свердловині, приєднаний до труби або шланги (38).

12. Вставка (1) за п. 11, в якій труба або шланг (38) є гнучким шлангом, який має таку довжину, що витратомір (39) може бути піднятий з труби (3) в свердловині без від'єднання гнучкого шланга.

13. Вставка (1) за будь-яким із пп. 10-12, в якій зворотний клапан приєднаний до труби або шланга (38), щоб дозволити або запобігти потоку рідини з входу (11) для рідини перехідника (10) до виходу (12) для рідини перехідника (10) в залежності від поворотного положення засобу (20) доступу до трубопроводу.

14. Спосіб роботи на трубопроводі із застосуванням вставки (1) трубопроводу за п. 1, яка розташована в землі (2) і має трубу (3) в свердловині за п. 6, який **відрізняється** тим, що роботи на трубопроводі, що включають введення у камеру (13) перехідника (10) та виймання з неї засобу (20) доступу до трубопроводу, виконують, коли рідина (8) під тиском надходить у перехідник (10) та його камеру (13) крізь вхід (11) для рідини.

15. Спосіб за п. 14, в якому трубу (3) в свердловині, коли засіб (10) доступу до трубопроводу було вставлено в камеру (13) перехідника (10), звільняють від рідини (8) зверху.



Фіг. 4

F 41

(21) а 2023 01104
(22) 25.08.2021

(51) МПК
F41G 1/033 (2006.01)
F41G 1/04 (2006.01)
F41G 1/06 (2006.01)
F41G 1/18 (2006.01)

(31) 63/070,357

(32) 26.08.2020

(33) US

(85) 16.03.2023

(86) PCT/US2021/047522, 25.08.2021

(71) МЕГПУЛ ІНДАСТРІЗ КОРП. (US)

(72) Фрімен Закарі (US), Накаяма Ерік (US), Робертс Тімоті Ерік (US)

(54) РЕЗЕРВНІ ПРИЦІЛИ З КОМПАКТНОЮ АПЕРТУРОЮ, ЦЕНТРУВАЛЬНИМ СТРИЖНЕМ МУШКИ І МІНІАТЮРИЗОВАНИМ ФІКСУВАЛЬНИМ МЕХАНІЗМОМ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО РЕГУЛЮВАННЯ ПРИЦІЛУ

(57) 1. Прицільна система для вогнепальної зброї, яка містить:

мушку;

цілик;

при цьому мушка додатково містить:

першу основу;

першу відкидну частину, при цьому перша відкидна частина містить два передніх плеча та горизонтальний з'єднувач, який з'єднує два передні плеча, причому горизонтальний з'єднувач містить апертуру; маховичок, який містить одну або більше виїмок на першій стороні маховичка;

стрижень мушки, який відходить від другої сторони маховичка, при цьому стрижень мушки має форму та розмір, щоб щонайменше частково проходити через апертуру;

щонайменше один фіксатор і один або більше виступів, причому щонайменше один фіксатор і один або більше виступів розташовані так, щоб вони були звернені до однієї або більше виїмок, і при цьому одна або більше виїмок мають форму та розмір для взаємодії з одним або більше зі щонайменше одного фіксатора і одного або більше виступів; причому маховичок виконаний із можливістю обертання навколо першої осі, при цьому обертання призводить до одного або більше з:

переміщення стрижня мушки в першому напрямку вздовж першої осі;

нахилу маховичка у другому напрямку, причому нахил заснований щонайменше частково на одному або більше зі щонайменше одного фіксатора та одного або більше виступів, які взаємодіють з однією або більше виїмками; і

нахилу стрижня мушки у другому напрямку, при цьому нахил стрижня мушки у другому напрямку змушує щонайменше частину стрижня мушки притискатися до апертури.

2. Прицільна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кожне із стрижня мушки та апертури містить декілька граней під кутом, і при цьому нахил стрижня мушки в другому напрямку змушує одну або більше граней під кутом стрижня мушки притискатися до однієї або більш граней під кутом апертури.

3. Прицільна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що апертура є апертурою у формі ромба.

4. Прицільна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перша відкидна частина додатково містить: перший отвір і другий отвір, при цьому перший і другий отвори розташовані між двома плечима і розділені горизонтальним з'єднувачем, причому маховичок розташований із можливістю обертання в першому отворі, і при цьому стрижень мушки частково проходить через апертуру у другий отвір.

5. Прицільна система за п. 4, яка **відрізняється** тим, що щонайменше один фіксатор розташований під маховичком та біля передньої або задньої частини першого отвору, і при цьому нахил маховичка та стрижня мушки в другому напрямку включає:

нахил вперед, коли щонайменше один фіксатор розташований біля задньої частини першого отвору, або нахил назад, коли щонайменше один фіксатор розташований біля передньої частини першого отвору, при цьому нахил вперед або назад заснований щонайменше частково на щонайменше одному фіксаторі, який натискає на маховичок.

6. Прицільна система за п. 5, яка **відрізняється** тим, що одна або більше виїмок містять щонайменше дві виїмки, розташовані навколо зовнішнього кола маховичка, і при цьому суміжні виїмки щонайменше двох виїмок розділені частиною без виїмок, де частини без виїмок маховичка мають форму та розмір, щоб проходити та притискатися до щонайменше одного фіксатора, при обертанні маховичка.

7. Прицільна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що апертура є апертурою у формі ромба, яка містить чотири кути та один або більше круглих вирізів, по одному круглому вирізу на кут.

8. Прицільна система за п. 7, яка **відрізняється** тим, що стрижень мушки має поперечний переріз у формі ромба, і при цьому апертура містить чотири грані під кутом, і при цьому нахил стрижня мушки включає: застосування зміщення до стрижня мушки, при цьому зміщення виконується так, щоб розділити дві з чотирьох граней під кутом апертури та вклинити або примусити стрижень мушки перейти в центральне положення відносно площини, яка містить вісь ствола та паралельна осі ствола вогнепальної зброї.

9. Прицільна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перша вісь проходить через одне або більше з центру маховичка та центру стрижня мушки, та друга вісь проходить через центр апертури у формі ромба.

10. Прицільна система за п. 9, яка **відрізняється** тим, що перша вісь і друга вісь нахилиються відносно одна одної щонайменше частково на основі нахилу стрижня мушки, нахилу маховичка або їх комбінації.

11. Прицільна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що цілик містить другу основу та другу відкидну частину, при цьому друга відкидна частина додатково містить:

два задніх плеча;

третій отвір, розташований між двома задніми плечима; і

апертурний механізм, при цьому апертурний механізм містить перший кінець, що має першу задню апертуру, і другий кінець, що має другу задню апертуру, причому перша задня апертура має інший розмір, ніж друга задня апертура, і при цьому перша апертура та друга апертура вирівняні вздовж першої вертикальної осі.

12. Прицільна система за п. 11, яка **відрізняється** тим, що додатково містить:

гвинт горизонтального регулювання прицілу, причому гвинт горизонтального регулювання прицілу проходить через кожне з двох задніх плечей другої відкидної частини;

маховичок горизонтального регулювання прицілу, з'єднаний із гвинтом горизонтального регулювання прицілу, при цьому маховичок горизонтального регулювання прицілу розташований на зовнішній пове-

рхні одного з двох задніх плечей другої відкидної частини; і

при цьому апертурний механізм виконаний із можливістю перевертатися навколо гвинта горизонтального регулювання прицілу при обертанні маховичка горизонтального регулювання прицілу.

13. Прицільна система за п. 12, яка **відрізняється** тим, що додатково містить: першу лапку і другу лапку, і при цьому апертурний механізм з'єднаний із можливістю ковзання з гвинтом горизонтального регулювання прицілу за допомогою щонайменше однієї з першої лапки та другої лапки.

14. Прицільна система за п. 13, яка **відрізняється** тим, що додатково містить:

третю лапку, розташовану між першою лапкою і другою лапкою, причому третя лапка є лапкою з нарізю, виконаною з можливістю бічного переміщення вздовж гвинта горизонтального регулювання прицілу при обертанні одного або більше з маховичка горизонтального регулювання прицілу та гвинта горизонтального регулювання прицілу.

15. Прицільна система за п. 14, яка **відрізняється** тим, що обертання маховичка горизонтального регулювання прицілу додатково призводить до одного або більше з:

натискання третьої лапки на внутрішній край однієї з першої лапки та другої лапки; і

бічного переміщення апертурного механізму за допомогою третьої лапки.

16. Прицільна система за п. 1, яка **відрізняється** тим, що цілик містить другу основу та другу відкидну частину, при цьому друга відкидна частина додатково містить:

два задніх плеча;

третій отвір, розташований між двома задніми плечима; і

апертурний механізм, який містить перший кінець, що має першу задню апертуру, і другий кінець, що має другу задню апертуру, причому перша задня апертура має інший розмір, ніж друга задня апертура, і при цьому перша вертикальна вісь проходить через центр першої апертури, та друга вертикальна вісь проходить через центр другої апертури, і при цьому перша вертикальна вісь відрізняється від другої вертикальної осі.

17. Відкидний приціл для використання з вогнепальною зброєю, причому відкидний приціл розташований біля дальнього кінця вогнепальної зброї, при цьому відкидний приціл містить:

основу для кріплення до вогнепальної зброї;

перше плече і друге плече, причому перше плече і друге плече розташовані на протилежних сторонах поздовжньої площини вогнепальної зброї;

горизонтальний з'єднувач для з'єднання першого плеча і другого плеча, причому горизонтальний з'єднувач містить першу апертуру, при цьому перша апертура має декілька граней під кутом;

другу апертуру, причому друга апертура утворена першим плечем, другим плечем і горизонтальним з'єднувачем;

маховичок, розташований всередині другої апертури, при цьому маховичок містить:

одну або більше виїмок на першій стороні маховичка;

стрижень мушки, причому стрижень мушки відходить від другої сторони маховичка, і при цьому щонаймен-

ше частина стрижня мушки проходить через першу апертуру;
при цьому друга апертура містить щонайменше один фіксатор і один або більше виступів, причому щонайменше один фіксатор і один або більше виступів мають форму та розмір для взаємодії з однією або більше виїмками при обертанні маховичка;
причому маховичок виконаний із можливістю обертання навколо першої вертикальної осі, при цьому обертання призводить до одного або більше з:
нахилу маховичка, заснованого щонайменше частково на щонайменше одному фіксаторі, який сполучається з однією з однієї або більше виїмок; і
нахилу стрижня мушки в напрямку вздовж поздовжньої осі через вогнепальну зброю, при цьому нахил стрижня мушки змушує стрижень мушки притискатися до однієї або більше граней під кутом першої апертури.

18. Відкидний приціл за п. 17, який **відрізняється** тим, що перша вертикальна вісь проходить через одне або більше з центру маховичка та центру стрижня мушки, та друга вертикальна вісь проходить через центр першої апертури, і при цьому перша вертикальна вісь і друга вертикальна вісь нахилиються відносно одна одної щонайменше частково на основі нахилу стрижня мушки, нахилу маховичка або їх комбінації.

19. Відкидний приціл для використання з вогнепальною зброєю, причому відкидний приціл розташований біля ближнього кінця вогнепальної зброї, при цьому відкидний приціл містить:

основу для кріплення до вогнепальної зброї;
перше плече і друге плече, причому перше плече і друге плече розташовані на протилежних сторонах поздовжньої площини вогнепальної зброї;
перший отвір, розташований між першим плечем і другим плечем;

апертурний механізм, розташований у першому отворі, при цьому апертурний механізм містить:

перший кінець, який має першу апертуру, і другий кінець, який має другу апертуру, причому перша апертура більша за другу апертуру;

першу вертикальну вісь, що проходить через центр першої апертури; і

при цьому перша вертикальна вісь проходить через центр другої апертури;

гвинт горизонтального регулювання прицілу, причому гвинт горизонтального регулювання прицілу проходить через перше плече та друге плече;

маховичок горизонтального регулювання прицілу, з'єднаний із гвинтом горизонтального регулювання прицілу, причому маховичок горизонтального регулювання прицілу розташований на зовнішній поверхні одного з першого плеча або другого плеча;

при цьому маховичок горизонтального регулювання прицілу виконаний із можливістю обертання навколо горизонтальної осі, що проходить через гвинт горизонтального регулювання прицілу, і при цьому при обертанні маховичка горизонтального регулювання прицілу апертурний механізм виконаний із можливістю перевертання або повороту на 180 градусів навколо горизонтальної осі.

20. Відкидний приціл за п. 19, який **відрізняється** тим, що додатково містить:

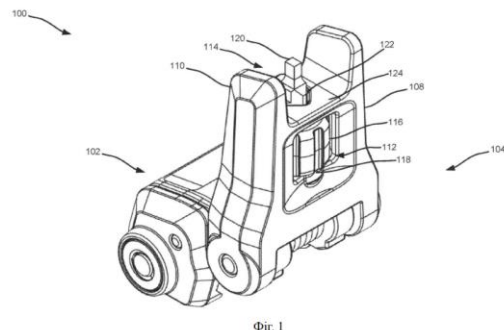
першу лапку;

другу лапку;

третю лапку, розташовану між першою лапкою і другою лапкою, причому третя лапка виконана з можливістю бічного переміщення уздовж гвинта горизонтального регулювання прицілу при обертанні одного або більше з гвинта горизонтального регулювання прицілу та маховичка горизонтального регулювання прицілу, і при цьому обертання маховичка горизонтального регулювання прицілу додатково призводить до одного або більше з:

натискання третьої лапки на внутрішній край однієї з першої лапки та другої лапки; і

бічного переміщення апертурного механізму за допомогою третьої лапки.



Фиг. 1

Розділ G:

Фізика

G 01

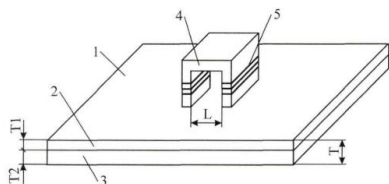
- (21) а 2022 00518 (51) МПК (2023.01)
(22) 08.02.2022 G01N 1/00
G01N 27/90 (2021.01)

(71) ФІЗИКО-МЕХАНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. Г.В. КАРПЕНКА НАН УКРАЇНИ (UA)

(72) Учанін Валентин Миколайович (UA), Рибачук Володимир Георгійович (UA), Мінаков Сергій Миколайович (UA), Соломаха Роман Миколайович (UA)

(54) МІРА КОЕРЦИТИВНОЇ СИЛИ ДЛЯ МЕТРОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КОЕРЦИТИМЕТРІВ З ПРИСТАВНИМИ ДАВАЧАМИ

- (57) 1. Міра коерцитивної сили для метрологічного забезпечення коерцитиметрів з приставними давачами, яка складається з двох з'єднаних впритул однорідних частин з матеріалів з різними магнітними властивостями, який відрізняється тим, що дві однорідні частини виконано у вигляді двох пластин, які з'єднані впритул своїми поверхнями, утворюючи двошарову конструкцію, коерцитивну силу першої пластини H_C^1 і коерцитивну силу другої пластини H_C^2 вибирають згідно з співвідношенням $H_C^1 > H_C^2 > H_C^M$, де H_C^M - задане значення міри коерцитивної сили, відношення товщини першої пластини T_1 до товщини другої пластини T_2 вибирають із співвідношення $T_1/T_2 = H_C^1 B_r^2 (H_C^M - H_C^2) / H_C^2 B_r^1 (H_C^1 - H_C^M)$ де B_r^1 і B_r^2 залишкова індукція матеріалів першої і другої пластин відповідно.
2. Міра коерцитивної сили для метрологічного забезпечення коерцитиметрів з приставними давачами за п. 1, у якій розміри пластин вибирають щонайменше в 1,2 рази більшими від розмірів робочої поверхні приставного давача коерцитиметра,
3. Міра коерцитивної сили для метрологічного забезпечення коерцитиметрів з приставними давачами за п. 1, у якій сумарна товщина двох пластин не перевищує значення 0,31, де L - відстань між полюсами П-подібного осердя системи намагнічування приставного давача.



Фіг. 1.

- (21) а 2022 00458 (51) МПК
(22) 04.02.2022 G01N 21/17 (2006.01)

G01N 21/05 (2006.01)

G01N 21/55 (2014.01)

(71) МАСЛОВ ВОЛОДИМИР ПЕТРОВИЧ (UA), КАЧУР НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА (UA), ДОРОЖИНСЬКИЙ ГЛІБ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ (UA), ДОРОЖИНСЬКА ГАННА ВАСИЛІВНА (UA), ФЕДОРЕНКО АРТЕМ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ (UA)

(72) Маслов Володимир Петрович (UA), Качур Наталія Володимирівна (UA), Дорожинський Гліб Вячеславович (UA), Дорожинська Ганна Василівна (UA), Федоренко Артем Вячеславович (UA)

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ЧУТЛИВОГО ЕЛЕМЕНТУ ПОВЕРХНЕВОГО ПЛАЗМОННОГО РЕЗОНАНСУ

- (57) Спосіб виготовлення чутливого елемента сенсора поверхневого плазмонного резонансу, за яким на поверхню полірованої скляної підкладки наносять плівку хрому і плівку золота, що нанесена на плівку хрому, який відрізняється тим, що виготовлений чутливий елемент з боку скла сканують сфокусованим до діаметру 2-4 мм лазерним випромінюванням потужністю 200-500 мВт з довжиною хвилі з діапазону 808...1064 нм зі швидкістю сканування 2-4 мм/с.

- (21) а 2022 00574 (51) МПК (2023.01)
(22) 09.02.2022 G01S 15/00
G01V 1/38 (2006.01)

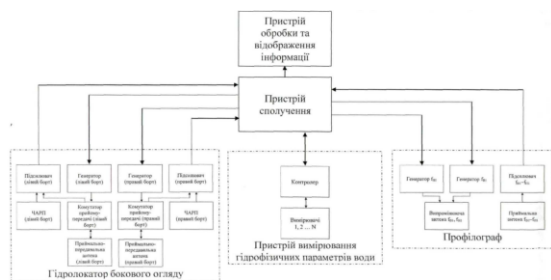
(71) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАУКОВИЙ ГІДРОФІЗИЧНИЙ ЦЕНТР НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ" (UA)

(72) Шипцов Олександр Анатолійович (UA), Гордєєв Антон Юрійович (UA), Федосєєнков Сергій Геннадійович (UA), Шундель Олексій Іванович (UA), Неверова Світлана Іванівна (UA)

(54) ГІДРОФІЗИЧНИЙ МОДУЛЬНИЙ СУДНОВИЙ КОМПЛЕКС

- (57) Гідрофізичний модульний судновий комплекс, що складається з лівого і правого бортів гідролокатора бокового огляду, профілографа, пристрою сполучення й пристрою обробки та відображення інформації, причому гідролокатор бокового огляду містить приймально-передавальну антену лівого борта та приймально-передавальну антену правого борта, комутатор прийому-передачі лівого борта і комутатор прийому-передачі правого борта, генератор лівого та генератор правого борта, підсилювач лівого та підсилювач правого бортів і пристрої часового автоматичного регулювання підсилення лівого та правого бортів, при цьому приймально-передавальні антени лівого та правого бортів гідролокатора бокового огляду через комутатори прийому-передачі лівого та правого бортів підключені до виходів генераторів лівого та правого бортів і перших входів підсилювачів лівого та правого бортів відповідно, другі входи підсилювачів лівого та правого бортів з'єднані з виходами пристрою часового автоматичного регулювання підсилення, керуючий вхід генератора лівого борта та керуючий вхід генератора правого борта з'єднані з першим та другим керуючими виходами пристрою сполучення відповідно, профілограф містить у собі двочастотну приймально-передавальну антену, передавальний тракт, який складається з першого та другого генераторів, приймальну антену та підсилювач різницевої частоти, приймальна антена з'єднана із входом підсилювача, вихід якого з'єднаний із третім входом

пристрою сполучення, вхід першого генератора та вхід другого генератора профілографа з'єднані із третім і четвертим виходами пристрою сполучення відповідно, п'ятий вихід пристрою сполучення з'єднаний із входом пристрою обробки та відображення інформації, який **відрізняється** тим, що у Гідрофізичний модульний судновий комплекс введені: пристрій вимірювання гідрофізичних параметрів води, у складі контролера та певної кількості вимірювачів; а в гідролокатор бокового огляду додатково введені суматор лівого борта, суматор правого борта та суматор часового автоматичного регулювання посилення, а у профілограф - перший підсилювач, другий підсилювач, перший комутатор прийому-передачі, другий комутатор прийому-передачі, суматор огибаючих високочастотних сигналів, причому вихід підсилювача лівого борта та вихід підсилювача правого борта гідролокатора бокового огляду з'єднані із другим входом суматора лівого борта та другим входом суматора правого борта гідролокатора бокового огляду відповідно, одночасно вихід пристрою часового автоматичного регулювання посилення лівого борта та вихід пристрою тимчасового автоматичного регулювання посилення правого борта з'єднані з першим і другим входом суматора часового автоматичного регулювання посилення відповідно, вихід суматора лівого борта та вихід суматора правого борта з'єднані з першим і другим входом пристрою сполучення, вихід першого генератора та вихід другого генератора профілографа через перший комутатор прийому-передачі та другий комутатор прийому-передачі профілографа з'єднані із приймально-передавальною антеною профілографа відповідно, одночасно приймально-передавальна антена профілографа через перший комутатор прийому-передачі і другий комутатор прийому-передачі з'єднано із другим входом першого підсилювача та другим входом другого підсилювача профілографа відповідно, перший керуючий вхід першого підсилювача та перший керуючий вхід другого підсилювача профілографа з'єднані з виходом суматора часового автоматичного регулювання посилення гідролокатора бокового огляду, вихід першого підсилювача та вихід другого підсилювача профілографа з'єднані з першим і другим входом суматора огибаючих високочастотних сигналів профілографа, вихід суматора огибаючих високочастотних сигналів профілографа з'єднаний з першим входом суматора лівого борта та першим входом суматора правого борта гідролокатора бокового огляду.



Фіг. 2

G 06

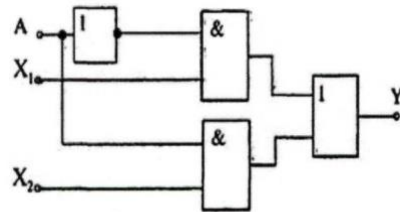
(21) а 2022 00481 (51) МПК (2023.01)
(22) 07.02.2022 G06F 7/00

(71) ГРИГА ВОЛОДИМИР МИХАЙЛОВИЧ (UA), НИКОЛАЙЧУК ЯРОСЛАВ МИКОЛАЙОВИЧ (UA), ГРИГА ЛЮДМИЛА ПЕТРІВНА (UA)

(72) Грига Володимир Михайлович (UA), Николайчук Ярослав Миколайович (UA), Грига Людмила Петрівна (UA)

(54) БАГАТОРОЗРЯДНИЙ ДВІЙКОВИЙ МУЛЬТИПЛЕКСОР

(57) Багаторозрядний двійковий мультиплексор, який містить першу вхідну інформаційну шину (X_n, X_{n-1}, \dots, X_1), другу вхідну інформаційну шину (Y_n, Y_{n-1}, \dots, Y_1), третю вихідну інформаційну шину (Z_n, Z_{n-1}, \dots, Z_1), у якому керуючий вхід (P) з'єднаний з першими входами логічних елементів "І-НІ", другі входи яких з'єднані з відповідними розрядними виходами першої інформаційної шини (X_n, X_{n-1}, \dots, X_1), виходи яких є відповідними розрядними входами вихідної шини (Z_n, Z_{n-1}, \dots, Z_1), який **відрізняється** тим, що додатково містить у кожному розряді логічні елементи "АБО", перші входи яких додатково з'єднані з відповідними розрядними виходами другої вхідної інформаційної шини (Y_n, Y_{n-1}, \dots, Y_1), другі входи логічних елементів "АБО" додатково з'єднані з керуючим входом (P), а їх виходи, у кожному розряді, додатково з'єднані з виходами логічних елементів "І-НІ" та відповідними розрядними входами вихідної шини (Z_n, Z_{n-1}, \dots, Z_1).



Фіг. 1.

(21) а 2022 00524 (51) МПК
(22) 08.02.2022 G06F 7/52 (2006.01)

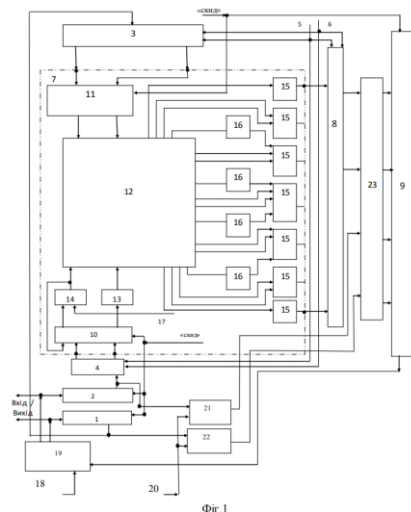
(71) ЧЕРКАСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (UA)

(72) Лукашенко Володимир Андрійович (UA), Григор Олег Олександрович (UA), Лукашенко Андрій Германович (UA), Гардер Дмитро Андрійович (UA), Зубко Ігор Анатолійович (UA), Бернацький Артемій Володимирович (UA), Лукашенко Валентина Максимівна (UA)

(54) ОБЧИСЛЮВАЧ ДЛЯ МНОЖЕННЯ ТА ДОДАВАННЯ N- РОЗРЯДНИХ ЧИСЕЛ

(57) Обчислювач для множення та додавання n- розрядних чисел, що містить n- розрядні регістри множеного й множника, перший та другий комутатори груп k розрядів множеного й множника, керуючі входи яких підключені до першого й другого керуючих входів пристрою відповідно, а виходи першого та другого

комутаторів груп k розрядів підключені до відповідних входів блоку перемножування k розрядних чисел (k - розрядність груп множеного й множника), причому виходи регістрів множеного й множника, які згруповані по k розрядів, підключені до інформаційних входів першого та другого комутаторів груп k розрядів відповідно, комутатор часткових добутоків, інформаційні входи якого підключені до відповідних виходів блоку перемножування k розрядних чисел, а керуючі входи третього комутатора, підключені до першого й другого керуючих виходів пристрою відповідно, накопичуючий суматор, при цьому блок перемножування k - розрядних чисел містить: перший та другий буферні регістри, матрицю елементів "І", вузли, що диференціюють елементи "І", "АБО" й затримки, причому входи першого й другого буферних регістрів з'єднані з входами блоку перемножування k розрядних чисел відповідно, керуючий вхід скидання "скид" пристрою підключено до відповідних керуючих входів n -розрядних регістрів множеного й множника, накопичуючого суматора, першого та другого буферних регістрів, вихід i -го розряду другого буферного регістру ($i=1, \dots, k$) підключений до перших входів елементів "І" i -го рядка матриці, прямий вихід i -го розряду першого буферного регістру з'єднаний з першим входом i -го елемента "І", другий вхід якого підключено до тактового входу пристрою, а вихід - до других входів елементів "І" i -го стовпця матриці, що перебувають у парних рядках матриці та підключено до входу скидання i -го розряду першого буферного регістру, інверсний вихід якого через i -ий вузол диференціювання підключений до других входів елементів "І" i -го стовпця матриці, що перебувають у непарних її рядках, виходи елементів "І" j -ої діагоналі матриці ($j=1, \dots, 2k-1$) з'єднані з входами j -го елемента "АБО", причому виходи перших двох елементів "І" кожної l -ої діагоналі матриці ($l=2, \dots, 2k-2$) підключені до входів 1-го елемента "АБО" безпосередньо, а виходи інших елементів "І" l -ої діагоналі матриці з'єднані з відповідними входами 1-го елемента "АБО" через елементи затримки, виходи елементів "АБО" є виходами блоку перемножування k -розрядних чисел, третій керуючий вхід пристрою, який з'єднаний з керуючим входом блоку МДН-ключів, інформаційні входи блоку МДН-ключів з'єднані з відповідними виходами накопичуючого суматора, а виходи МДН-ключів з'єднані всередині кристалу з відповідними входами регістрів множеного і множника, що є входом/виходом обчислювача, який відрізняється тим, що з метою розширення функціональних можливостей в нього додатково введено четвертий керуючий вхід $K_{кер}$ пристрою, який з'єднаний з об'єднаними керуючими входами додатково введених першого та другого блоків вентилів, інформаційні входи першого блоку вентилів підключено до виходу регістру множника, а інформаційні входи другого блоку вентилів підключено до виходу регістру множеного, виходи першого, другого додатково введених блоків вентилів й виходи третього блоку комутаторів часткових добутоків підключено до відповідних входів додатково введеного другого блоку елементів "АБО", виходи якого підключено до відповідних входів накопичуючого суматора.



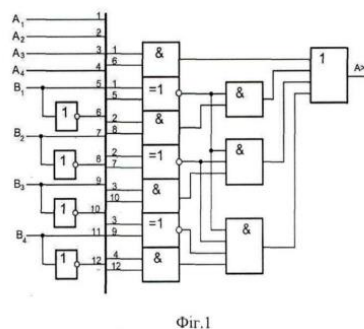
(21) а 2022 00483 (51) МПК
(22) 07.02.2022 G06F 7/501 (2006.01)

(71) ГРИГА ВОЛОДИМИР МИХАЙЛОВИЧ (UA), НИКОЛАЙЧУК ЯРОСЛАВ МИКОЛАЙОВИЧ (UA), ГРИГА ЛЮДМИЛА ПЕТРІВНА (UA)

(72) Грига Володимир Михайлович (UA), Николайчук Ярослав Миколайович (UA), Грига Людмила Петрівна (UA)

(54) ПРИСТРІЙ ПОРІВНЯННЯ БАГАТОРОЗРЯДНИХ ДВІЙКОВИХ ДАНИХ

(57) Пристрій порівняння багаторозрядних двійкових даних, який містить $2n$ -розрядну вхідну шину A (A_n, \dots, A_2, A_1) та B (B_n, \dots, B_2, B_1) з прямими виходами, які з'єднані з відповідними входами відповідних (n) однорозрядних сумуючих елементів, які містять логічні елементи "Провідне-І", виходи яких з'єднані з відповідними першими входами лінійки відповідних логічних елементів І-НІ, другий вхід логічного елемента І-НІ, наймолодшого розряду пристрою, з'єднаний з логічною "1", інверсні виходи логічних елементів І-НІ з'єднані між собою та вихідним каналом пристрою ($\overline{P_+}$) з ознакою порівняння ($A > B$), який відрізняється тим, що додатково введений ($n+1$)-ий логічний елемент І-НІ, інверсний вихід якого додатково з'єднаний з вихідним каналом пристрою ($\overline{P_+}$), а відповідні входи (n) логічних елементів І-НІ у кожному розряді, додатково з'єднані з відповідними розрядними виходами вхідної шини пристрою.



G 08

(21) а 2023 00014 (51) МПК
(22) 03.01.2023 G08G 3/02 (2006.01)

(71) МАЛЬЦЕВ АНАТОЛІЙ СИДОРОВИЧ (UA), ШУМІЛОВА КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА (UA), ШУМІЛОВ ДМИТРО ІГОРОВИЧ (UA), МУРАВИЙОВ ГЛЕБ МИКОЛАЙОВИЧ (UA)

(72) Мальцев Анатолій Сидорович (UA), Шумілова Катерина Володимирівна (UA), Шумілов Дмитро Ігорович (UA), Муравійов Глеб Миколайович (UA)

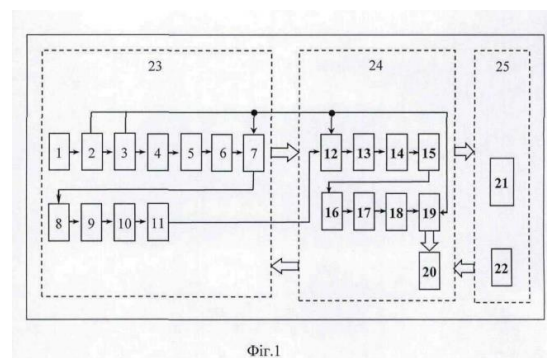
(54) СИСТЕМА УПРАВЛІННЯ КІБЕРБЕЗПЕКОЮ МАНЕВРУВАННЯ МОРСЬКОГО СУДНА ПРИ РЕЙСОВОМУ ЦИКЛІ

(57) Система управління кібербезпекою маневрування морського судна на рейсовому циклі, що містить сполучені між собою послідовно контур первинної обробки 23, контур вторинної обробки 24, блок органів керування 25, при цьому, блок первинної обробки 23 включає блок підбору карт по координатам порту відходу і приходу судна за каталогом карт переходу 1, блок підбору книг-лоцій та необхідних посібників, та визначення координати шляхових точок, які заносяться в таблицю 2, блок визначення маневрених характеристик гальмування і поворотності по водотоннажності судна, під час рейсового циклу 3, блок визначення координат початку та закінчення повороту для кожної шляхової точки і координати траєкторних точок криволінійного руху, траєкторії, і оформлення у вигляді матриць координат $M_{\text{вп}}$ траєкторних точок повороту 4, блок обчислювання координати траєкторних точок прямолінійних відрізків шляху у вигляді матриць координат $M_{\text{пн}}$ траєкторних точок 5, блок підсумовування матриці прямолінійних і криволінійних відрізків шляху і отримання сумарної матриці координат траєкторних точок рейсового циклу $M_{\text{рц}}$ 6, блок графічного прокладання шляху на генеральній карті по координатах шляхових точок рейсового циклу і визначення курсу і відстані між ними 7, а блок органів керування 25 включає електронно обчислювальну машину 21 та індикатор електронно обчислювальної машини 22, яка **відрізняється** тим, що контур первинної обробки 23 додатково містить блок визначення способів контролю процесу маневрування шляхом числення та координат місця астрономічними, супутниковими та візуальними методами для аварійно небезпечних ділянок і складання узагальненої таблиці кібербезпечних та кібернебезпечних способів 8, блок розподілу шляхових точок на кібербезпечні і кібернебезпечні по навігаційному способу контролю місця судна 9, блок визначення можливого виду кібератак в кожній кібернебезпечній шляховій точці та вибору способів їх нейтралізації 10, блок готування вхідних даних про шляхові точки портової акваторії, на підставі яких автоматично розраховується сумарна матриця координат руху судна по ним при виході з порту та/або заходу в нього 11, а контур вторинної обробки 24 включає блок складання графічної схеми руху на ділянці карти при вході/виході із порту 12, блок розрахування координат абсциси центра ваги судна 13, блок розрахування координати абсциси полюсу повороту судна 14, блок перерахування координати ан-

тени супутникового приймача на центр ваги судна 15, блок визначення координати місця судна астрономічними чи візуальними способами і перерахування на центр ваги судна 16, блок порівняння координат антени супутникового приймача на центрі ваги судна, астрономічними чи візуальними способами і прийняти рішення про наявність кібератак 17, блок розрахування ширини маневрової полоси по значенню абсциси полюсу повороту й аналізу безпечного проходження повороту 18, блок аналізу та формування, як показано на фіг. 2, ізолюваного від кібератак інформаційного кластера ручного управління маневруванням, на генеральній карті шляху рейсового циклу і карті масштабу 1:25000 шляху і схеми руху при заході/виході із порту 19, блок складання переліку необхідних технічних навігаційних пристроїв, які не реагують на кібератаки, та систем підтримки прийняття рішень, які необхідно використовувати при проходженні кібербезпечних ділянок шляху для організації безаварійного плавання 20, при цьому, перелічені елементи системи сполучені між собою у наступному порядку: в контурі первинної обробки 23 вихід блока підбору карт по координатам порту відходу і приходу судна за каталогом карт переходу 1 сполучено з першим входом блока підбору книг-лоцій та необхідних посібників, та визначення координати шляхових точок, які заносяться в таблицю 2, перший вихід якого сполучено з входом блока визначення маневрених характеристик гальмування і поворотності по водотоннажності судна, під час рейсового циклу 3, а другий вихід сполучено з другим входом блока графічного прокладання шляху на генеральній карті по координатах шляхових точок рейсового циклу і визначення курсу і відстані між ними 7 контуру первинної обробки 23 і другим входом блока складання графічної схеми руху на ділянці карти при вході/виході із порту 12 та другим входом блока аналізу та формування ізолюваного від кібератак інформаційного кластера ручного управління маневруванням, на генеральній карті шляху рейсового циклу і карті масштабу 1:25000 шляху і схеми руху при заході/виході із порту 19, контуру вторинної обробки 24, вихід блока визначення маневрених характеристик гальмування і поворотності по водотоннажності судна, під час рейсового циклу 3 сполучено з входом блока визначення координат початку та закінчення повороту для кожної шляхової точки і координати траєкторних точок криволінійного руху, траєкторії, і оформлення у вигляді матриць координат $M_{\text{вп}}$ ТТ повороту 4, вихід якого сполучено з входом блока обчислювання координати ТТ прямолінійних відрізків шляху у вигляді матриць координат $M_{\text{пн}}$ ТТ 5, вихід блока обчислювання координати ТТ прямолінійних відрізків шляху у вигляді матриць координат $M_{\text{пн}}$ ТТ 5 сполучено з входом блока підсумовування матриці прямолінійних і криволінійних відрізків шляху і отримання сумарної матриці координат ТТ рейсового циклу $M_{\text{рц}}$ 6, вихід якого сполучено з першим входом блока графічного прокладання шляху на генеральній карті по координатах шляхових точок рейсового циклу і визначення курсу і відстані між ними 7, вихід блока графічного прокладання шляху на генеральній карті по координатах шляхових точок рейсового циклу і визначення курсу і відстані між ними 7 сполучено з

входом блока визначення способів контролю процесу маневрування шляхом числення та координат місця астрономічними, супутниковими та візуальними методами для аварійно небезпечних ділянок і складання узагальненої таблиці кібербезпечних та кібернебезпечних способів 8, вихід якого сполучено з входом блока розподілу шляхових точок на кібербезпечні і кібернебезпечні по навігаційному способу контролю місця судна 9, вихід блока розподілу шляхових точок на кібербезпечні і кібернебезпечні по навігаційному способу контролю місця судна 9 сполучений з входом блока визначення можливого виду кібератак в кожній кібернебезпечній шляховій точці та вибору способів їх нейтралізації 10, вихід якого сполучено з входом блока готування вхідних даних про шляхові точки портової акваторії, на підставі яких автоматично розраховується сумарна матриця координат руху судна по ним при виході з порту та/або заходу в нього 11, вихід блока готування вхідних даних про шляхові точки портової акваторії, на підставі яких автоматично розраховується сумарна матриця координат руху судна по ним при виході з порту та/або заходу в нього 11, контуру первинної обробки 23, сполучено з першим входом блока складання графічної схеми руху на ділянці карти при вході/виході із порту 12, контуру вторинної обробки 24, вихід блока складання графічної схеми руху на ділянці карти при вході/виході із порту 12, сполучено з входом блока розрахування координат абсциси центра ваги судна 13, вихід блока розрахування координат абсциси центра ваги судна 13 сполучено з входом блока розрахування координати абсциси полюсу повороту судна 14, вихід якого сполучено з входом блока перерахування координати антени супутникового приймача на центр ваги судна 15, вихід блока перерахування координати антени супутникового приймача на центр ваги судна 15 сполучено з входом блока визначення координати місця судна астрономічними чи візуальними способами і перерахування на центр ваги судна 16, вихід якого сполучено з входом блока порівняння координат антени супутникового приймача на центр ва-

ги судна, астрономічними чи візуальними способами і прийняти рішення про наявність кібератак 17, вихід блока порівняння координат антени супутникового приймача на центр ваги судна, астрономічними чи візуальними способами і прийняти рішення про наявність кібератак 17 сполучено з входом блока розрахування ширини маневрової полоси по значенню абсциси полюсу повороту й аналізу безпечного проходження повороту 18, вихід якого сполучено з першим входом блока аналізу та формування, як показано на фіг. 2, ізолюваного від кібератак інформаційного кластера ручного управління маневруванням, на генеральній карті шляху рейсового циклу і карті масштабу 1:25000 шляху і схеми руху при заході/виході із порту 19, а вихід блока аналізу та формування, як показано на фіг. 2, ізолюваного від кібератак інформаційного кластера ручного управління маневруванням, на генеральній карті шляху рейсового циклу і карті масштабу 1:25000 шляху і схеми руху при заході/виході із порту 19 сполучено з блоком складання переліку необхідних технічних навігаційних пристроїв, які не реагують на кібератаки, та систем підтримки прийняття рішень, які необхідно використовувати при проходженні кібербезпечних ділянок шляху для організації безаварійного плавання 20.



Фіг.1

Розділ Н:

Електрика

Н 01

(21) а 2022 04627 (51) МПК
 (22) 06.05.2021
H01M 4/38 (2006.01)
H01M 4/52 (2010.01)
H01M 10/24 (2006.01)
H01M 12/08 (2006.01)
H01M 4/24 (2006.01)

(31) 63/021,610
 (32) 07.05.2020
 (33) US
 (85) 23.01.2023
 (86) PCT/US2021/031182, 06.05.2021

(71) ФОРМ ЕНЕРДЖІ, ІНК. (US)

(72) Гібсон Майкл Ендрю (US), Чіан Йєт-Мін (US), Вудфорд Уільям Генрі (US)

(54) ЗАЛІЗОВМІСНІ ЕЛЕКТРОДИ ДЛЯ ЕЛЕКТРОХІМІЧНИХ КОМІРОК

(57) 1. Батарея, яка містить:
 перший електрод;
 електроліт і
 другий електрод,
 причому один або обидва з першого електрода та другого електрода містять залізо.
 2. Батарея за п. 1, в якій залізо знаходиться у формі залізної руди.
 3. Батарея за п. 1, в якій залізо знаходиться у формі концентрату.
 4. Батарея за п. 1, в якій залізо знаходиться у вигляді щонайменше однієї форми, яка вибрана з гру-

пи, що складається з котунів, котунів рівня "доменної печі", котунів рівня прямого відновлення, гематиту, магнетиту, вюститу, мартиту, гетиту, лимоніту, сидериту, піриту, ільменіту та марганцевого фериту зі структурою шпінелі.

5. Батарея за будь-яким із пп. 2-4, в якій залізо додатково містить щонайменше 0,1 % SiO_2 за масою.

6. Батарея за будь-яким із пп. 2-4, в якій залізо додатково містить щонайменше 0,25 % SiO_2 за масою.

7. Батарея за будь-яким із пп. 2-4, в якій залізо додатково містить щонайменше 0,5 % SiO_2 за масою.

8. Батарея за будь-яким із пп. 2-4, в якій залізо додатково містить щонайменше 0,1 % CaO за масою.

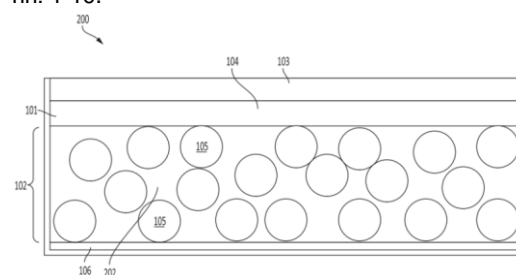
9. Батарея за будь-яким із пп. 2-4, в якій залізо додатково містить щонайменше 0,25 % CaO за масою.

10. Батарея за будь-яким із пп. 2-4, в якій залізо додатково містить щонайменше 0,5 % CaO за масою.

11. Великомасштабна система зберігання енергії, яка містить:

одну або більше батарей за будь-яким із пп. 1-10.

12. Система тривалого зберігання енергії, яка виконана з можливістю втримання електричного заряду протягом щонайменше 24 годин, при цьому система містить одну або більше батарей за будь-яким із пп. 1-10.



Фіг. 2

ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВИНАХОДІВ

Розділ А:

Життєві потреби людини

A 01

- (11) **127394** (51) МПК
A01C 7/10 (2006.01)
A01C 7/20 (2006.01)
A01C 7/04 (2006.01)
- (21) а **2020 07039** (22) **11.06.2019**
(24) **10.08.2023**
(31) **18305820.5**
(32) **27.06.2018**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2019/065103, 11.06.2019**
(72) Годар Люк (FR), Боневе Патрік (FR), Бертонно Бруно (FR)
(73) **РІБУЛО МОНОСЕМ**
12 rue Edmond Riboulet, 79240 Largeasse, France (FR)
(54) **ВУЗОЛ ДЛЯ ВИДАЧІ ЗЕРНОПОДІБНИХ ПРОДУКТІВ**
(57) 1. Розподільний вузол (1) для розподілу зерноподібних продуктів, які підлягають розподілу, на землі, який містить розподільний засіб (3) для розподілу вказаних зерноподібних продуктів поодиноці, транспортувальний засіб (4) для транспортування вказаних відокремлених зерноподібних продуктів на землю, засіб (5) перенесення для перенесення вказаних відокремлених зерноподібних продуктів із розподільного засобу (3) на транспортувальний засіб (4), який **відрізняється** тим, що вказаний засіб (5) перенесення синхронізований за швидкістю і за положенням із вказаним розподільним засобом (3), і причому вказаний засіб (5) перенесення захоплює вказані зерноподібні продукти поодиноці й обмежує їхню рухливість всередині вказаного засобу (5) перенесення таким чином, щоб утримувати кожний зерноподібний продукт рознесеним на визначену і постійну відстань від іншого у вказаному засобі (5) перенесення і під час перенесення вказаних зерноподібних продуктів на транспортувальний засіб (4), при цьому засіб (5) перенесення містить одне або декілька відокремлювальних коліс (100, 200, 300), кожне з яких здатне обертатися навколо осі (106, 206, 306) і містить порожнини (101, 201, 301), здатні вміщати один зерноподібний продукт за раз, при цьому відокремлювальне колесо або колеса (200) містять стінки (203), здатні переміщатися між радіальним положенням і коловим положенням навколо осі (204) шарнірного зчленування, яка розташована

на периферії вказаного колеса або коліс (200) і паралельна осі (206) вказаного колеса або коліс (200).
2. Розподільний вузол (1) за п. 1, який **відрізняється** тим, що транспортувальний засіб (4) підтримує постійною відстань між кожним відокремленим зерноподібним продуктом, причому ця відстань була зафіксована засобом (5) перенесення, доти, доки вони не досягнуть землі.
3. Розподільний вузол (1) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що засіб (5) перенесення синхронізований за положенням із транспортувальним засобом (4).
4. Розподільний вузол (1) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що відстань між кожним відокремленим зерноподібним продуктом у засобі (5) перенесення є регульованою.
5. Розподільний вузол (1) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що відокремлювальне колесо або колеса (300) містять зафіксовані радіальні стінки (303) і рухливі перегородки (304), які містять проксимальний кінець (307), близький до їхньої осі (305) шарнірного зчленування, і дистальний кінець (308), який є кінцем, протилежним вказаному проксимальному кінцю (307), причому вказана вісь (305) шарнірного зчленування паралельна осі (306) вказаного відокремлювального колеса або коліс (300) і розташована на периферії вказаного відокремлювального колеса або коліс (300), причому вказані рухливі перегородки (304) переміщуються з положення, яке називається "закритим", у якому вказаний дистальний кінець (308) знаходиться в продовженні проксимального кінця (307) суміжної порожнини (301), в положення, яке називається "відкритим", у якому дистальний кінець (308) проходить радіально у напрямку до вказаної осі (306) обертання вказаного відокремлювального колеса або коліс (300).
6. Розподільний вузол (1) за п. 5, який **відрізняється** тим, що рухливі перегородки (304) переміщуються із "закритого" положення у "відкрите" положення під дією кулачка (309), що працює з подоланням опору пружини (310), і з "відкритого" положення в "закрите" положення за рахунок розслаблення вказаної пружини (310).
7. Розподільний вузол (1) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що розподільний засіб (3) для розподілу зерноподібних продуктів поодиноці містить один або декілька дисків-розподільників (7), які здатні обертатися і містять дві поверхні, щонайменше перша поверхня (8) з яких містить розташовані на її периферії порожнини (9), здатні вміщати вказані зерноподібні продукти поодиноці.
8. Розподільний вузол (1) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що транспортувальний засіб (4) являє собою скребковий конвеєр (17) або містить його.

9. Висівний елемент (16), який містить один або декілька розподільних вузлів (1) для розподілу зерноподібних продуктів на землі за будь-яким із попередніх пунктів.

10. Сівалка, яка містить один або декілька висівних елементів (16) за п. 9.

11. Спосіб розподілу зерноподібних продуктів на землі, який включає наступні етапи:

- забір декількох зерноподібних продуктів поодиноці з розподільного засобу (3) і укладання їх в засобі (5) перенесення синхронізованим за положенням і за швидкістю чином;

- захоплення зерноподібних продуктів поодиноці з вказаного розподільного засобу (3) і обмеження їхньої рухливості всередині засобу (5) перенесення таким чином, щоб утримувати кожний зерноподібний продукт рознесеним на визначену і постійну відстань від іншого у вказаному засобі (5) перенесення;

- перенесення вказаних відокремлених зерноподібних продуктів на транспортувальний засіб (4), підтримуючи при цьому постійною вказану відстань між послідовними відокремленими зерноподібними продуктами;

- транспортування послідовних відокремлених зерноподібних продуктів до самої землі з використанням транспортувального засобу (4), підтримуючи при цьому постійною вказану відстань між вказаними послідовними відокремленими зерноподібними продуктами доти, доки вони не досягнуть землі.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що реалізує один або декілька розподільних вузлів (1) для розподілу зерноподібного продукту на землі за будь-яким із пп. 1-8, висівний елемент (16) за п. 9 або сівалку за п. 10.

ляє собою похилу у напрямку нахилу сит та обмежену направляючою стінкою поверхню, кожен вертикальний канал має в поперечному перерізі гострий кут, який спрямований назустріч потоку зерна, а найближчі до стінок ситового кузова канали прилягають до них.

- (11) **127397** (51) МПК
A01F 12/44 (2006.01)
B07B 1/28 (2006.01)
B07B 1/46 (2006.01)
- (21) а 2021 01630 (22) 29.03.2021
(24) 10.08.2023
- (72) Верещинський Олександр Павлович (UA)
(73) **ВЕРЕЩИНСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ**
вул. Контр-адмірала Луніна, 7-а, кв. 83, м. Одеса,
65049 (UA)
- (54) **СИТОВИЙ СЕПАРАТОР**
(57) Ситовий сепаратор, що містить станину, до якої на гнучких підвісах закріплено ситовий кузов з перепускними дверима, патрубком для подачі вихідного зерна, лотком для випуску очищеного зерна, патрубками для випуску відходів і розміщеними всередині ситового кузова один над одним парної кількості груп сит, кожна з яких містить сортувальне, а під ним підсівне сита, при цьому під кожним ситом розташований перфорований піддон, під перфорованим піддоном кожного підсівного сита розташований суцільний піддон, сортувальні та підсівні сита, а також суцільні піддони підсівних сит оснащені жолобами з вертикальними каналами, а між парами груп сит розташовано дебалансний механізм приводу ситового кузова, який **відрізняється** тим, що кожен жолоб сортувальних сит і суцільних піддонів підсівних сит яв-

- (11) **127391** (51) МПК (2023.01)
A01K 79/00
A01K 79/02 (2006.01)
A01K 75/02 (2006.01)
- (21) а 2020 03623 (22) 22.11.2018
(24) 10.08.2023
(31) 20171870
(32) 22.11.2017
(33) NO
(31) 18152728.4
(32) 22.01.2018
(33) EP
(31) 18172075.6
(32) 14.05.2018
(33) EP
(86) РСТ/EP2018/082154, 22.11.2018
- (72) Тофтен Рішард Йохан (NO), Морана Ханс Крістіан (NO), Кобельтведт Рольф (NO)
- (73) **НОРВІДЖАН ІННОВЕЙШН ТЕКНОЛОДЖІ ГРУП АС**
Fjosangerveien 215, 5073 Bergen, Norway (NO)
- (54) **УДОСКОНАЛЕНА ПІДВОДНА СИСТЕМА ВІДЛОВУ**
(57) 1. Система відлову для лову зоопланктону або мезопелагічних риб, яка включає:
- підводну пастку, яку занурюють та буксирують в морі, причому зазначена підводна пастка має корпус, обладнаний одним або декількома входами, пристосованими для надходження води, що містить зоопланктон або мезопелагічних риб, причому зазначений корпус містить один або кілька колекторів; вказана підводна пастка додатково містить один або кілька джерел світла, які забезпечують привабливання зоопланктону в напрямку до освітленої області;
- трубопровідне з'єднання, яке гідравлічно сполучає вказану підводну пастку з надводним судном; причому зазначений один або кілька впускних отворів є входами до зазначеного одного або декількох колекторів і зазначений один або кілька колекторів сходяться у зазначеному гідравлічному сполученні, і де зазначене одне або кілька джерел світла розташовані біля одного або декількох входів;
- насосні засоби для переміщення води, яка містить згаданий зоопланктон або мезопелагічних риб, через згаданий один або кілька впускних отворів до зазначеного надводного судна;
- захисну рамку навколо вказаної підводної пастки; де вказані насосні засоби розташовані на зазначеній захисній рамці, яка оточує зазначену підводну пастку.
2. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена захисна рамка, яка оточує зазначену підводну пастку, є каркасом типу клітки.
3. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказане одне або кілька джерел світла є світлодіодами (LED), і вказане одне або кілька джерел світла прикріплені до зазначеного одного або декількох входів.

4. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказане одне або кілька джерел світла знаходяться на певній, попередньо встановленій відстані від отвору вказаного одного або декількох впускних входів.
5. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що один або кілька впускних отворів мають пристосування для фільтрації для сепарації розміру зоопланктону або мезопелагічних риб, які надходять до одного або кількох впускних отворів.
6. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначене одне або кілька джерел світла випромінюють світло із заданою довжиною хвилі між 400-550 нм.
7. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить засоби для акустичної ідентифікації зоопланктону або мезопелагічних риб.
8. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить засоби для візуальної ідентифікації зоопланктону або мезопелагічних риб.
9. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить один або кілька елементів регулювання плавучості для контролю плавучості зазначеної підводної пастки.
10. Система відлову за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначений один або кілька елементів регулювання плавучості є знімними елементами.
11. Система відлову за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначені елементи регулювання плавучості є поплавками.
12. Система відлову за п. 9, яка **відрізняється** тим, що вказаний один або кілька елементів регулювання плавучості розташовані на зовнішній поверхні зазначеної підводної пастки.
13. Система відлову за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначені один або кілька елементів регулювання плавучості з'єднані з даною підводною пасткою і розташовані на заздалегідь визначеній відстані від зазначеної підводної пастки.
14. Система відлову за п. 9, яка **відрізняється** тим, що зазначений один або кілька елементів регулювання плавучості прикріплені до згаданої захисної рамки.
15. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаними насосними засобами є один або кілька насосів, які переміщують воду, разом з згаданими зоопланктоном або мезопелагічними рибами, шляхом механічного впливу.
16. Система відлову за п. 15, яка **відрізняється** тим, що вказаний один або кілька насосів є підводними насосами.
17. Система відлову за п. 15, яка **відрізняється** тим, що вказаний один або декілька насосів є відцентровими насосами.
18. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначені насосні засоби кріпляться до зазначеного гідравлічного сполучення.
19. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений насосний засіб має елементи демпфування звуку.
20. Система відлову за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить джерела світла, розташовані під зазначеними отворами зазначеного одного або декількох входів для освітлення ділянки під підводною пасткою під час роботи.

(11) 127387

(51) МПК (2023.01)
A01N 25/04 (2006.01)
 A01N 63/12 (2020.01)
C12N 9/54 (2006.01)
 A01P 3/00
 A01P 5/00

(21) а 2018 12926

(22) 02.06.2017

(24) 10.08.2023

(31) 62/345,420

(32) 03.06.2016

(33) US

(86) PCT/US2017/035594, 02.06.2017

(72) Хуанг Жєнгую (US), Белкінд Бенджамін А. (US), Гангаварапу Венкат (US), Жєнг Зуоксінг (US), Мейхеу Тодд Джеймс (US), Алкала Ана Віда С. (US)

(73) ВАЛЕНТ БИОСАЕНС ЛЛС

870 Technology Way, Libertyville, IL 60048, United States of America (US)

(54) БЕЗВОДНА, БЕЗОЛІЙНА РІДКА КОМПОЗИЦІЯ *BACILLUS AMYLOLIQUEFACIENS* ДЛЯ БОРОТЬБИ З НЕМАТОДАМИ

- (57) 1. Безводна, безолійна рідка композиція для боротьби з нематодами, яка містить живу *Bacillus amyloliquefaciens*, полімер вінілпіролідону, неіонний блок-співполімер та рідкий носій, вибраний з групи, що містить поліетиленгліколь, гліцерин та суміш поліетиленгліколю і гліцерину.
2. Композиція за п. 1, де композиція є у формі концентрату суспензії.
3. Композиція за п. 1, яка додатково містить рідкий носій, вибраний з групи, що складається з етиленгліколю, дипропіленгліколю, пропіленкарбонату та їх сумішей.
4. Композиція за п. 1, у якій рідкий носій являє собою суміш поліетиленгліколю та гліцерину.
5. Композиція за п. 3, у якій концентрація рідкого носія становить від близько 15 % мас. до близько 99 % мас., де масові відсотки рахуються від повної маси композиції і де близько визначається як ± 10 % від вказаного значення.
6. Композиція за п. 1, у якій концентрація живої *Bacillus amyloliquefaciens* становить від близько 1 % мас. до близько 50 % мас., причому масові відсотки рахуються від повної маси композиції і де близько визначається як ± 10 % від вказаного значення.
7. Композиція за п. 3, яка також містить принаймні один активатор, вибраний з поверхнево-активних речовин, суспензієутворювачів, модифікаторів текучості, в'язучих, диспергаторів, стабілізаторів та консервантів.
8. Безводна, безолійна рідка композиція для боротьби з нематодами, яка містить:
- живу *Bacillus amyloliquefaciens* штаму ВА-1 в концентрації від близько 20 % мас. до близько 30 % мас., гліцерин у концентрації від близько 5 % мас. до близько 10 % мас., полімер вінілпіролідону в концентрації від близько 0,1 % мас. до близько 5 % мас., неіонний блок-співполімер у концентрації від близько 0,1 % мас. до близько 5 % мас. та поліетиленгліколь у концентрації до 100 % мас., причому масові відсотки рахуються від повної маси композиції і де близько визначається як ± 10 % вказаного значення.
9. Безводна, безолійна рідка композиція для боротьби з нематодами, яка містить:

близько 22,5 % мас. живої *Bacillus amyloliquefaciens* штаму ВА-1,
близько 7 % мас. гліцерину,
близько 0,5 % мас. модифікованого поліалкіленоксидом гептаметилтрисилоксану,
близько 1,5 % мас. полімеру вінілпіролідону,
близько 1 % мас. неіонного блок-співполімеру та до 100 % мас. поліетиленгліколю,
причому масові відсотки рахуються від повної маси композиції і де близько визначається як ± 10 % вказаного значення.

10. Спосіб боротьби з нематодами, у якому наносять ефективну кількість композиції за будь-яким з пп. 1-9 на поверхню, що потребує видалення нематод.

11. Спосіб за п. 10, у якому поверхня, що потребує видалення нематод, знаходиться у місці вирощування рослин.

A 23

(11) 127395 (51) МПК
A23K 10/26 (2016.01)
B03C 1/02 (2006.01)

(21) а 2020 07098 (22) 05.11.2020

(24) 10.08.2023

(72) Заблудський Микола Миколайович (UA), Марченко Олексій Андрійович (UA), Ковальчук Станіслав Ігорович (UA), Радько Іван Петрович (UA)

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ

вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)

(54) ЕЛЕКТРИЧНА ШНЕКОВА УСТАНОВКА ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ПРОТЕЇНОВОЇ КОРМОВОЇ ДОБАВКИ З ПУХО-ПЕРОВОЇ СИРОВИНИ

(57) Електрична шнекова установка для виготовлення протеїнової кормової добавки з пухо-перової сировини, яка містить завантажувальний пристрій, робочу частину шнекової установки, що виконана з двох поздовжньо з'єднаних шнеків, що встановлені в корпусі, із змонтованими в їх центральних ділянках конусами, які розділяють робочу частину шнекової установки на ущільнюючу і реакційну порожнини, за конусами, по ходу переміщення сировини, на початку реакційної порожнини робочої частини шнекової установки витки шнеків виконані меншого розміру, а зовні корпусу реакційної порожнини робочої частини встановлено обігрівальний пристрій, на виході з порожнини шнеків змонтовано технологічну герметичну ємність з вузлом вивантаження готового продукту, яка за допомогою трубопроводу з швидкодіючим клапаном з'єднана з ресивером, сполученим з вакуумним насосом, а у нижній точці ресивера встановлено кран для зливу рідини, що накопичилася в ресивері, яка відрізняється тим, що завантажувальний пристрій містить бункер-живильник, стрічковий транспортер з встановленими на ньому магнітним і електродинамічним сепараторами, при цьому магнітний сепаратор розміщується в зоні завантаження стрічкового транспортера, а електродинамічний сепаратор встановлений під верхньою гілкою стрічкового транспортера і виконаний з можливістю створювати біжучі електромагнітні поля з протилеж-

ними напрямками відносно осі стрічки транспортера, стрічковий вакуум-фільтр, що складається з приводного і натяжного барабанів, вакуумної камери, перфорованої гумотканинної стрічки з завантажувальною і вивантажувальною ділянками, бортів і шкребка, при цьому вивантажувальна ділянка гумотканинної стрічки і шкребок розташовані безпосередньо у порожнині бункера-живильника, шнеки складаються з вала у вигляді феромагнітної труби, на зовнішній поверхні якого жорстко закріплені витки, а у внутрішній порожнині вала розташовані циліндричні індуктори обертового магнітного поля, які нерухомо закріплені на осі у вигляді труби, і давач вимірювання швидкості обертання шнека, при цьому осі жорстко закріплені на корпусі шнекової установки, обігрівальний пристрій виконано у вигляді індуктора з жаростійкого, нагрівального кабелю, в корпус шнекової установки на ділянці ущільнюючої порожнини робочої частини встановлено камеру деаерації пухо-перової сировини з двома входами вздовж каналу робочої частини шнекової установки, в одному з яких розташовані постійні магніти, другий вхід камери деаерації розташований напроти індукторів обертового магнітного поля, а виходи камери деаерації з'єднані з пристроєм вакуумування і відведення газоповітряної суміші.

(11) 127399 (51) МПК
A23L 3/3463 (2006.01)
A23L 5/41 (2016.01)
A23L 19/12 (2016.01)

(21) а 2021 04238 (22) 20.07.2021

(24) 10.08.2023

(72) Дубова Галина Євгенівна (UA)

(73) ПОЛТАВСЬКА ДЕРЖАВНА АГРАРНА АКАДЕМІЯ вул. Сковороди, 1/3, м. Полтава, 36003 (UA)

(54) СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ ФЕРМЕНТАТИВНОМУ ПОТЕМНІННЮ СВІЖОГО КАРТОПЛЯНОГО СОКУ

(57) Спосіб запобігання ферментативному потемнінню свіжого картопляного соку, що передбачає використання речовин-інгібіторів ферментів рослинного походження, який відрізняється тим, що як речовини-інгібітори ферментів використовують коріння хрону, гриби гливи, суспензію гірчиного порошку, при цьому спочатку проводять попередню обробку картоплі шляхом очищення і промивання, подрібнення у блендері або в подрібнюючих машинах разом з промитим, очищеним та нарізаним коренем хрону не менше 7 % або промитими та нарізаними свіжими грибами гливи не менше 12 %, або водною суспензією гірчиного порошку в кількості не менше 5 % до загальної маси картоплі, додавання до отриманої маси охолодженої кип'яченої води для полегшення подальшого відокремлення соку та відпресовування.

A 24

(11) 127393 (51) МПК (2023.01)
A24F 47/00
A24B 15/16 (2020.01)
A61M 15/06 (2006.01)

A24D 3/04 (2006.01)*A24D 3/06* (2006.01)*A24D 3/08* (2006.01)

- (21) а 2020 04869 (22) 06.11.2017
 (24) 10.08.2023
 (31) 10-2016-0172889
 (32) 16.12.2016
 (33) KR
 (31) 10-2017-0046938
 (32) 11.04.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0055756
 (32) 28.04.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0068665
 (32) 01.06.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0077586
 (32) 19.06.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0101343
 (32) 09.08.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0100888
 (32) 09.08.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0101350
 (32) 09.08.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0101348
 (32) 09.08.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0113954
 (32) 06.09.2017
 (33) KR
 (31) 10-2017-0146623
 (32) 06.11.2017
 (33) KR
 (62) а 2019 07939, 06.11.2017
 (72) Хан Чон Хо (KR), Лі Чан Юк (KR), Лім Хун Іл (KR), Лі Чон Суб (KR), Хан Де Нам (KR), Юн Чін Йон (KR), Кім Йон Лі (KR), Чан Чі Су (KR), Лім Ванг Сон (KR), Лі Мун Пон (KR), Чу Сон Хо (KR), Парк Ду Чін (KR), Юн Сон Вон (KR)
 (73) КТ & Г КОРПОРЕЙШОН
 71, Beotkkot-gil, Daedeok-gu, Daejeon 34337, Korea (KR)
 (54) СИСТЕМА ГЕНЕРУВАННЯ АЕРОЗОЛЮ ТА МУНДШТУК, ЩО ВСТАВЛЯЄТЬСЯ У ВНУТРІШНІЙ ПРОСТІР СИСТЕМИ ГЕНЕРУВАННЯ АЕРОЗОЛЮ
 (57) 1. Система генерування аерозолі, що містить: мундштук (1), який містить кінцеву ділянку (141) і отвір для вставки сигарети (3), сформований на цій кінцевій ділянці (141) і налаштований для генерування аерозолі за допомогою нагрівання вставленої сигарети (3), коли сигарета (3) вставлена в отвір для вставки сигарети (3), і підставку (2), яка містить внутрішній простір, в який може бути вставлений мундштук (1), при цьому в стані, коли мундштук (1) розміщений у внутрішньому просторі підставки (2), внутрішній простір підставки (2) нахилений разом з мундштуком (1), або мундштук (1), або підставка (2) містить щонайменше один кріпильний елемент (187, 271, 272) для збільшення сили зчеплення між мундштуком (1) і підставкою (2) з використанням сили магніту,

підставка (2) містить роз'єм (260) для подачі енергії на мундштук (1), коли він вставлений у внутрішній простір підставки (2),
 внутрішній простір сформовано на одній стороні підставки (2) так, що, коли мундштук (1) вставлений у внутрішній простір підставки (2), мундштук (1) може бути нахилений між першим положенням, в якому отвір для вставки сигарети (3) повністю приховано підставкою (2), і другим положенням, в якому отвір для вставки сигарети (3) мундштука (1) повністю відкрито від підставки (2), і
 мундштук (1) з'єднаний з підставкою (2) за допомогою кріплення (182) навіть у другій позиції, в якому отвір для вставки сигарети (3) в мундштуку (1) повністю відкрито від підставки (2) так, що використовується живлення від роз'єму (260) підставки до мундштука (1),
 при цьому мундштук (1) налаштований для того, щоб: відслідковувати послідовність паління, коли сигарета (3) вставлена в мундштук (1) і нагрівання розпочато після того, як мундштук (1) відділений від підставки (2) в нахиленому стані,
 визначати, чи задовольняє відстежувана послідовність паління умові обмеження паління, і керувати нагрівачем (130), що міститься в мундштуку (1), щоб припинити нагрівання вставленої сигарети (3), коли послідовність паління задовольняє умові обмеження паління.
 2. Система генерування аерозолі за п. 1, в якій послідовність паління включає кількість затяжок для вставленої сигарети (3), умова обмеження паління включає граничну кількість затяжок, мундштук (1) налаштований для управління нагрівачем (130), що міститься в мундштуку (1), щоб припинити нагрівання вставленої сигарети (3), коли в відстежуваній послідовності паління кількість затяжок досягне граничної кількості затяжок.
 3. Система генерування аерозолі за п. 1, в якій: послідовність паління включає час роботи мундштука (1), а умова обмеження паління включає граничний час роботи,
 мундштук (1) налаштований для управління нагрівачем (130), що міститься в мундштуку, щоб припинити нагрівання вставленої сигарети (130), коли в відстежуваній послідовності паління час роботи досягне граничного часу роботи.
 4. Мундштук (1) системи генерування аерозолі за будь-яким одним з пп. 1-3, при цьому мундштук (1) додатково містить:
 нагрівач (130) для нагрівання вставленої сигарети (3) для генерування аерозолі при вставленій сигареті (3),
 акумулятор (210) для подачі енергії на нагрівач (130) для нагрівання вставленої сигарети (3), і
 блок управління (220), конфігурований для управління температурою нагрівача (130) шляхом управління подачею енергії.

A 47

(11) 127392

(51) МПК
A47C 27/06 (2006.01)
F16F 1/37 (2006.01)

(21) а 2020 03762 (22) 20.11.2018
 (24) 10.08.2023
 (31) 62/590,084
 (32) 22.11.2017
 (33) US
 (86) РСТ/ВВ2018/059150, 20.11.2018
 (72) Чешко Санді (SI), Вернер Гейко Петер (SI)
 (73) ЕЛІЗАНА С.А.Р.Л.
 Luxembourg 2-8, avenue Charles de Gaulle, L-1653
 Luxembourg, Luxembourg (LU)
 (54) ПОРОЖНИСТА ТРУБЧАСТА ПРУЖИНА З ПІНО-
 МАТЕРІАЛУ З РОЗШИРЕННЯМ ВІД ЦЕНТРА
 (57) 1. Порожниста трубчаста пружина, яка містить:
 перфоровану пінопластову смужку, закріплену на про-
 тилежних кінцях, утворюючи порожнисту трубчасту
 форму;
 множину отворів, які проходять від зовнішньої пове-
 рхні пружини до внутрішнього осердя;
 і
 вертикальну середню зону;
 при цьому трубчаста пружина має циліндричну фор-
 му і конфігурована так, що деформується з бічним
 розширенням у вертикальній середній зоні або поб-
 лизу неї у відповідь на прикладення зовнішньої сти-
 скаючої сили до трубчастої пружини в осьовому нап-
 рямку.
 2. Матрац, який містить множину порожнистих труб-
 частих пружин за п. 1, які розташовані всередині ма-
 сиву в серцевині матраца.

3. Матрац за п. 2, який **відрізняється** тим, що під час стискання донизу понад масивом принаймні дві з множини трубчастих пружин, розташованих все-
 редині масиву, радіально випирають назовні і стика-
 ються одна з одною.
 4. Матрац за п. 3, який **відрізняється** тим, що кож-
 на пружина конфігурована так, щоб створювати до-
 датковий опір стисканню, коли сусідні трубчасті пружини стикаються одна з одною під час випинання.
 5. Матрац за п. 3, який **відрізняється** тим, що пружини конфігуровані для утримання свого положення одна відносно одної, коли сусідні трубчасті пружини стикаються одна з одною при випинанні.
 6. Масив з множини порожнистих трубчастих пружин за п. 1.
 7. Масив за п. 6, в якому щонайменше дві з множини трубчастих пружин, розташованих всередині систе-
 ми, конфігуровані так, щоб радіально деформувати назовні і стикатися одна з одною після прикла-
 дання стискаючої сили до масиву.
 8. Масив за п. 7, в якому кожна пружина конфігуро-
 вана так, щоб надавати додатковий опір стисканню, коли сусідні трубчасті пружини стикаються одна з од-
 ною під час випинання.
 9. Масив за п. 7, в якому пружини конфігуровані для утримування в положенні одна відносно одної, при стисканні сусідніх трубчастих пружини одна з одною при випинанні.

Розділ С:

Хімія. Металургія

С 09

- (11) **127401** (51) МПК
C09D 163/02 (2006.01)
C08L 63/02 (2006.01)
C08G 59/18 (2006.01)
- (21) а 2021 04342 (22) 26.07.2021
(24) 10.08.2023
- (72) Стухляк Петро Данилович (UA), Букетов Андрій Вікторович (UA), Сапронов Олександр Олександрович (UA), Золотий Роман Захарійович (UA), Микитишин Андрій Григорович (UA), Тотосько Олег Васильович (UA)
- (73) **ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ПУЛЮЯ**
вул. Руська, 56, м. Тернопіль, 46001 (UA)
- (54) **МОДИФІКОВАНИЙ ЕПОКСИКОМПОЗИТНИЙ МАТЕРІАЛ ТА СПОСІБ ЙОГО ОТРИМАННЯ**
- (57) 1. Модифікований епоксикомпозитний матеріал, який виконаний з композиції, що містить епоксидну діанову смолу, поліетиленполіамін і наповнювач, який **відрізняється** тим, що додатково містить модифікатор фталімід та як наповнювач містить фітинову кислоту, з наступним співвідношенням компонентів, мас. ч.:
епоксидна діанова смола 100
поліетиленполіамін 9-11
фталімід 0,2-0,4
фітинова кислота 0,2-0,4.
2. Спосіб отримання модифікованого епоксикомпозитного матеріалу, що полягає в утворенні механічної суміші з епоксидної діанової смоли та отверджувача, який **відрізняється** тим, що включає попередню обробку епоксидної матриці при температурі 393-398 К, протягом 2 годин, внесення модифікатора фталіміду з додатковою обробкою енергетичним магнітним полем, додавання фітинової кислоти та отверджувача.

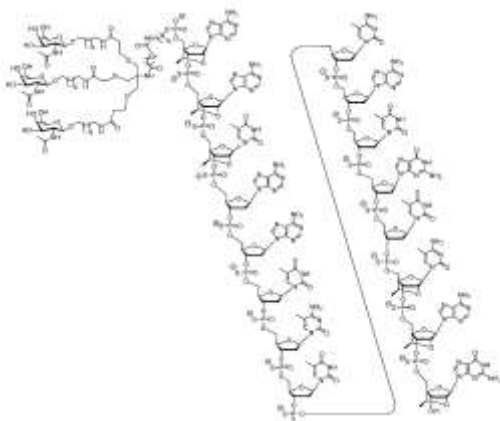
С 12

- (11) **127388** (51) МПК (2023.01)
C12N 15/82 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
A01H 5/00
A01H 5/10 (2018.01)
- (21) а 2019 00293 (22) 08.06.2017
(24) 10.08.2023
(31) 62/354,374
(32) 24.06.2016
(33) US
(86) PCT/US2017/036503, 08.06.2017

- (72) Кроу Ендрю (US), Діен Скотт (US), Сімс Лінн (US)
- (73) **ПІОНІР ХАЙ-БРЕД ІНТЕРНЕШНЛ, ІНК.**
7100 N.W. 62nd Avenue, P.O. Box 1014, Johnston, Iowa 50131-1014, United States of America (US)
- (54) **РЕГУЛЯТОРНИЙ ЕЛЕМЕНТ РОСЛИНИ І СПОСІБ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**
- (57) 1. Гібридний регуляторний елемент, що містить полінуклеотид, послідовність якого на щонайменше 85 % ідентична послідовності нуклеїнової кислоти будь-якої з SEQ ID NO: 12, 13, 17, 39 і 40, де гібридний регуляторний елемент дозволяє одержати універсальний профіль експресії в корені.
2. Гібридний регуляторний елемент за п. 1, що містить полінуклеотид, послідовність якого на щонайменше 90 % ідентична послідовності нуклеїнової кислоти будь-якої з SEQ ID NO: 12, 13, 17, 39 і 40.
3. Гібридний регуляторний елемент за п. 1, що містить полінуклеотид, послідовність якого на щонайменше 95 % ідентична послідовності нуклеїнової кислоти будь-якої з SEQ ID NO: 12, 13, 17, 39 і 40.
4. Гібридний регуляторний елемент за п. 1, що містить полінуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 12, 13, 17, 39 і 40.
5. ДНК-конструкція, що містить гібридний регуляторний елемент за будь-яким одним із пп. 1-4, де гібридний регуляторний елемент функціонально пов'язаний із полінуклеотидом, що становить інтерес.
6. Касета експресії, що містить ДНК-конструкцію за п. 5.
7. Клітина-хазяїн, що містить касету експресії за п. 6.
8. Клітина-хазяїн за п. 7, де клітина-хазяїн являє собою рослинну клітину, бактеріальну клітину або клітину тварини.
9. Трансгенна рослина, що містить касету експресії за п. 6.
10. Спосіб спрямованої експресії полінуклеотидної послідовності в рослині або рослинній клітині, при цьому вказаний спосіб передбачає введення в рослину або рослинну клітину касети експресії, що містить гібридний регуляторний елемент за будь-яким одним із пп. 1-4, функціонально пов'язаний із гетерологічною полінуклеотидною послідовністю, що становить інтерес.

- (11) **127390** (51) МПК
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

- (21) а 2019 10531 (22) 23.03.2018
(24) 10.08.2023
(31) 62/476,051
(32) 24.03.2017
(33) US
(86) PCT/US2018/023936, 23.03.2018
- (72) Свейз Ерік Е. (US), Фрайер Сюзан М. (US), Бью Гюн-Гоа (US)
- (73) **АЙОНІС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.**
2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, United States of America (US)
- (54) **МОДУЛЯТОР ЕКСПРЕСІЇ PCSK9**
- (57) 1. Сполука згідно з наступною Формулою (SEQ ID NO:1016):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою натрієву сіль.

3. Сполука за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою калієву сіль.

4. Композиція, яка містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка складається з модифікованого олігонуклеотиду й кон'югованої групи, де модифікований олігонуклеотид має довжину 16 зв'язаних нуклеозидів і складається з послідовності SEQ ID NO: 1016, де модифікований олігонуклеотид складається з: геп-сегмента, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; 5'-кінцевого флангового сегмента, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і 3'-кінцевого флангового сегмента, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить сЕт-цукор; де кожний міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфоротіоатний зв'язок; де кожний цитозин являє собою 5-метилцитозин; і де кон'югована група являє собою 5'-трисгексил-аміно-(ТНА)-C6GalNAC3 і розташована на 5'-кінці модифікованого олігонуклеотиду.

6. Сполука за п. 5, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою натрієву сіль.

7. Сполука за п. 5, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою калієву сіль.

8. Композиція, яка містить сполуку за п. 5 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка складається з модифікованого олігонуклеотиду, що має довжину 16 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить послідовність SEQ ID NO: 1016, де модифікований олігонуклеотид містить: геп-сегмент, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; 5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і 3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить сЕт-цукор; де кожний міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфоротіоатний зв'язок; і де кожний цитозин являє собою 5-метилцитозин.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 16 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що складається з послідовності SEQ ID NO: 1016, де модифікований олігонуклеотид містить: геп-сегмент, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; 5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і 3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, де 5'-кінцевий фланговий сегмент і 3'-кінцевий фланговий сегмент містять сЕт-цукри; де кожний міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфоротіоатний зв'язок; і де кожний цитозин являє собою 5-метилцитозин.

C 21

(11) 127398

(51) МПК (2023.01)

C21D 6/00

C21D 8/02 (2006.01)

C21D 9/46 (2006.01)

C22C 38/00

C22C 38/06 (2006.01)

C22C 38/10 (2006.01)

C22C 38/12 (2006.01)

C22C 38/14 (2006.01)

C22C 38/42 (2006.01)

C22C 38/44 (2006.01)

C22C 38/46 (2006.01)

C22C 38/48 (2006.01)

C22C 38/50 (2006.01)

C22C 38/52 (2006.01)

(21) а 2021 04141

(22) 11.12.2019

(24) 10.08.2023

(31) РСТ/В2018/060185

(32) 17.12.2018

(33) ІВ

(86) РСТ/В2019/060647, 11.12.2019

(72) Дюпре Лод (ВЕ), Ватершот Том (ВЕ), Ван Стінберг Неле (ВЕ), Молі Санчес Лаура (ВЕ)

(73) АРСЕЛОРМИТТАЛ

24-26, Boulevard d'Avranches L-1160 Luxembourg (LU)

(54) ГАРЯЧЕКАТАНА СТАЛЬ ТА СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ

(57) 1. Гарячекатана сталь, яка має склад, що включає наступні елементи, у масових відсотках:

15 ≤ нікель ≤ 25

6 ≤ кобальт ≤ 12

2 ≤ молібден ≤ 6

0,1 ≤ титан ≤ 1

0,0001 ≤ вуглець ≤ 0,03

0,002 ≤ фосфор ≤ 0,02

сірка ≤ 0,005

азот ≤ 0,01,

решта складу складається із заліза й неминучих домішок,

при цьому мікроструктура вказаної гарячекатаної сталі містить за площею 20-40 % відпущеного мартенситу, щонайменше 60 % повторно утвореного аустеніту і інтерметалічних сполук молібдену, титану й нікелю.

2. Гарячекатана сталь за п. 1, яка **відрізняється** тим, що її склад також містить один або декілька з наступних елементів:

алюміній $\leq 0,1$

ніобій $\leq 0,1$

ванадій $\leq 0,3$

мідь $\leq 0,5$

хром $\leq 0,5$

бор $\leq 0,001$

магній $\leq 0,0010$.

3. Гарячекатана сталь за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що її склад включає 16-24 % нікелю.

4. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що її склад включає 16-22 % нікелю.

5. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що її склад включає 6-11 % кобальту.

6. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що її склад включає 7-10 % кобальту.

7. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що її склад включає 3-6 % молібдену.

8. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що її склад включає 3,5-5,5 молібдену.

9. Гарячекатана сталь за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що її склад включає 0,1-0,9 % титану.

10. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що її склад включає 0,2-0,8 % титану.

11. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що інтерметалічні сполуки молібдену, титану й нікелю є щонайменше однією або декількома сполуками з Ni_3Ti , Ni_3Mo або $\text{Ni}_3(\text{Ti}, \text{Mo})$.

12. Гарячекатана сталь за будь-яким з пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що інтерметалічні сполуки молібдену, титану і нікелю включають міжкристалічні й міжзернові інтерметалічні сполуки.

13. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що має межу міцності на розтяг 1100 МПа або більше і загальне видовження 18 % або більше.

14. Гарячекатана сталь за будь-яким із пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що має межу міцності на розтяг 1200 МПа або більше і загальне видовження 19 % або більше.

15. Спосіб виготовлення гарячекатаної сталі, який включає наступні послідовні стадії:

- приготування сталевих композицій за будь-яким із пп. 1-10;

- повторне нагрівання зазначеного напівфабрикату до температури 1150-1300 °C;

- прокатку зазначеного напівфабрикату в аустенітному діапазоні за кінцевої температури гарячої про-

катки 800-975 °C з одержанням гарячекатаної сталевих смуги;

- потім охолодження зазначеної гарячекатаної сталевих смуги до діапазону температур від 10 °C до Ms;

- після цього повторне нагрівання гарячекатаної сталевих смуги до температури відпалювання в діапазоні від Ae3 до Ae3+350 °C, витримання її за цієї температури більше 30 хвилин і охолодження зі швидкістю 1-100 °C/c до діапазону температур від 10 °C до Ms;

- після цього нагрівання гарячекатаної сталевих смуги до діапазону температур відпускання 575-700 °C зі швидкістю нагрівання 0,1-100 °C/c і витримання гарячекатаної сталевих смуги в діапазоні температур відпускання протягом від 30 хвилин до 72 годин;

- потім охолодження гарячекатаної сталевих смуги до кімнатної температури з одержання гарячекатаної сталі.

16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що температура повторного нагрівання напівфабрикату становить 1150-1275 °C.

17. Спосіб за п. 15 або 16, який **відрізняється** тим, що кінцева температура гарячої прокатки становить 800-950 °C.

18. Спосіб за будь-яким із пп. 15-17, який **відрізняється** тим, що діапазон охолодження гарячекатаної смуги після кінцевої гарячої прокатки становить від 15 °C до Ms-20 °C.

19. Спосіб за будь-яким із пп. 15-18, який **відрізняється** тим, що діапазон температур відпалювання становить від Ae3+20 °C до Ae3+350 °C.

20. Спосіб за п. 19, який **відрізняється** тим, що діапазон температур відпалювання становить від Ae3+40 °C до Ae3+300 °C.

21. Спосіб за будь-яким із пп. 15-20, який **відрізняється** тим, що швидкість охолодження після відпалювання становить 1-80 °C/c.

22. Спосіб за п. 21, який **відрізняється** тим, що швидкість охолодження після відпалювання становить від 1 до 50 °C/c.

23. Спосіб за будь-яким із пп. 15-22, який **відрізняється** тим, що діапазон температур охолодження після відпалу становить від 15 °C до Ms-20 °C.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 15-23, який **відрізняється** тим, що діапазон температур відпускання становить 575-675 °C.

25. Спосіб за п. 24, в якому діапазон температур відпускання складає 590-660 °C.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 15-25, який **відрізняється** тим, що швидкість нагрівання для відпускання становить 0,1-50 °C/c.

27. Спосіб за п. 26, в якому швидкість нагріву для відпускання складає 0,1-30 °C/c.

28. Застосування гарячекатаної сталі за будь-яким із пп. 1-14 або гарячекатаної сталі, отриманої способом за будь-яким із пп. 15-27, для виготовлення конструктивних або робочих деталей для нафтових і газових свердловин.

29. Конструктивна або робоча деталь для нафтових і газових свердловин, отримана із гарячекатаної сталі за будь-яким з пп. 1-14 або із гарячекатаної сталі, отриманої способом за будь-яким з пп. 15-27.

Розділ Е:

Будівництво

Е 02

- (11) **127386** (51) МПК
E02F 9/28 (2006.01)
- (21) а 2018 08786 (22) 07.02.2017
(24) 10.08.2023
(31) 62/292,490
(32) 08.02.2016
(33) US
(86) PCT/US2017/016806, 07.02.2017
(72) Снайдер Крістофер Д. (US)
(73) ЕСКО ГРУП ЛЛК
2141 NW 25th Avenue, Portland, OR 97210-2578,
United States of America (US)
- (54) **ЗНОШУВАНИЙ ВУЗОЛ ДЛЯ ЗЕМЛЕРИЙНОГО ОБЛАДНАННЯ**
- (57) 1. **Зношуваний вузол** для землерийного обладнання, який містить:
основу, розміщену на землерийному обладнанні, що має проріз, який проходить поперек основи, і виїмку навколо прорізу на одній стінці основи, зношуваний ґрунтозацепний елемент, який включає:
(i) задній кінець, який має порожнину з верхньою, нижньою та боковими стінками, придатну для приймання основи, розміщеної на землерийному обладнанні, (ii) отвір у кожній із вказаних бокових стінок та (iii) паз у принаймні одній із бокових стінок порожнини, відкритий на задньому кінці, причому паз має пару розташованих на деякій відстані, протилежних, паралельних опорних поверхонь, що визначають з боковою стінкою паза прямокутний поперечний переріз, придатний для приймання шпонки тримача фіксатора; і
фіксатор, який включає тримач фіксатора, що вставляють у виїмку в основі, і корпус фіксатора, причому тримач фіксатора має центральний проріз, який, в цілому, вирівняний з прорізом в основі, та шпонку, яка приймається в паз, причому корпус фіксатора проходить через центральний проріз у тримачі фіксатора та в кожний отвір у зношуваному елементі для утримання зношеного елемента на основі, а корпус фіксатора та центральний проріз мають кріпильні елементи, які зачіпляються один з одним для з'єднання корпусу фіксатора з тримачем фіксатора, причому шпонка визначає прямокутний поперечний переріз з розташованими на деякій відстані, протилежними, паралельними опорними поверхнями, що опираються на опорні поверхні паза, щоб запобігти повороту тримача фіксатора під час встановлення корпусу фіксатора.
2. Зношуваний вузол за п. 1, у якому кріпильні елементи є зачіпними різьбами.

3. Зношуваний вузол за п. 1 або 2, у якому паз проходить у порожнину перед отвором.
4. Зношуваний вузол за будь-яким із пп. 1-3, у якому корпус фіксатора є конічним по усій його довжині.
5. Зношуваний вузол за будь-яким із пп. 1-4, який додатково містить стопорну систему, виконану з можливістю перешкоджати непередбаченому переміщенню корпусу фіксатора відносно тримача фіксатора під час експлуатації.
6. Зношуваний вузол за п. 5, у якому стопорна система включає стопор у тримачі фіксатора або корпусі фіксатора та заглиблення у тримачі фіксатора або корпусі фіксатора.

Е 05

- (11) **127400** (51) МПК (2023.01)
E05B 47/00
E05B 51/00
G08B 13/00
E05B 43/00
E05B 45/06 (2006.01)
- (21) а 2021 04308 (22) 23.07.2021
(24) 10.08.2023
(72) Харибін Олександр Георгійович (UA)
(73) **ХАРИБІН ОЛЕКСАНДР ГЕОРГІЙОВИЧ**
вул. 23 Серпня, 43-б, кв. 9, м. Харків, 61103 (UA)
- (54) **СПОСІБ РОБОТИ СИСТЕМИ ЗАМИКАННЯ ДВЕРЕЙ**
- (57) 1. Спосіб роботи системи замикання дверей, що містить замок і пристрій для блокування його ригеля, який витягує з контрольованого датчиком положення ригеля блокуючий його елемент за допомогою електромагнітного пристрою, що вводиться в роботу блоком керування при отриманні ним штатної команди на розблокування від задавального пристрою, який **відрізняється** тим, що заблокований ригель пересувають до спрацювання датчика його положення з подальшим їх поверненням в початковий стан за програмно обмежений час з можливістю подальшого активування задавального пристрою на програмно обмежений час, а також формування команди на розблокування ригеля замка.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як задавальний пристрій використовують штатний ключ замка, за допомогою якого пересувають заблокований ригель до спрацювання датчика його положення.
3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що у разі виявлення втрати працездатності задавального пристрою або зв'язку з ним команду на аварійне розблокування ригеля формують штатним ключем замка шляхом пересувань через програмно задані проміжки часу заблокованого ригеля до спрацювання датчика його положення з подальшим їх поверненням в початковий стан за програмно обмежений час.

Розділ G:

Фізика

G 09

- (11) **127396** (51) МПК (2023.01)
G09B 23/28 (2006.01)
A61D 15/00
- (21) а 2021 01367 (22) 18.03.2021
 (24) 10.08.2023
- (72) Костюк Ірина Романівна (UA), Костюк Віктор Миколайович (UA)
- (73) **КОСТЮК ІРИНА РОМАНІВНА**
 вул. Ципки, 26, м. Івано-Франківськ, 76492 (UA)
КОСТЮК ВІКТОР МИКОЛАЙОВИЧ
 вул. Ципки, 26, м. Івано-Франківськ, 76492 (UA)

(54) СПОСІБ СТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ДІЇ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ ЗАСОБІВ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПЕРІОДОНТИТУ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ, НА ЩУРАХ

(57) Спосіб створення експериментальної моделі для вивчення на щурах впливу місцевого медикаментозного лікування хронічного періодонтиту постійних зубів у дітей, який **відрізняється** тим, що штучний дефект у кістковій тканині альвеолярного відростка на нижній щелепі експериментальних тварин створюють за допомогою стоматологічного зонда під кетаміновим дом'язовим наркозом, а щурів одразу після операції та в перші кілька днів годують сирим м'ясним фаршем із метою запобігання явищам канібалізму, спровокованим запахом крові зі свіжих післяопераційних ран.

Розділ Н:

Електрика

Н 02

- (11) 127389 (51) МПК
H02J 3/14 (2006.01)
G05B 15/02 (2006.01)
G05B 13/02 (2006.01)
- (21) а 2019 07048 (22) 27.12.2017
(24) 10.08.2023
(31) 16207020.5
(32) 27.12.2016
(33) EP
(86) PCT/EP2017/084667, 27.12.2017
(72) Ванхутт Дірк (BE), Сурйанараяна Говрі (BE), де Ріддер Фіо (BE), Йоханссон Джоан Крістіан (SE)
(73) BITO NV
Boeretang 200, B-2400 Mol, Belgium (BE)
НОДА ІНТЕЛЛІГЕНТ СІСТЕМС АБ
Biblioteksgatan 4, Karlshamn, 374 35, Sweden (SE)
- (54) ІСРАРХІЧНИЙ НЕЯВНИЙ КОНТРОЛЕР ДЛЯ ЕК-
РАНОВАНОЇ СИСТЕМИ В ЕНЕРГОМЕРЕЖІ
- (57) 1. Зовнішній модернізований контролер, призначений для керування системою, яка містить пристрій, що споживають "гарячу" або "холодну" теплову енергію, а також для витрачання або генерування електроенергії, що подається електророзподільною мережею, причому для електророзподільної мережі передбачені обмеження та цільові показники, причому ці обмеження та цільові показники відомі зовнішньому модернізованому контролеру, причому щонайменше один пристрій забезпечений внутрішнім контролером для регулювання споживання "гарячої" або "холодної" теплової енергії, а також для прийому параметрів як вхідних даних для внутрішнього контролера, причому щонайменше один з цих параметрів доступний для зовнішнього модернізованого контролера, причому зовнішній модернізований контролер виконаний з можливістю обробки щонайменше одного параметра та видачі обробленого параметра на внутрішній контролер з метою зміни режиму роботи щонайменше одного пристрою із забезпеченням відповідності - щонайменше часткової - обмеженням і цільовим показникам електророзподільної мережі, причому щонайменше один оброблюваний параметр являє собою потік доступних зовнішніх даних, сигнал доступного інформаційного каналу або доступні вихідні дані зовнішнього датчика, шляхом маніпулювання якими здійснюється керування внутрішнім контролером.
2. Зовнішній модернізований контролер за п. 1, який відрізняється тим, що виконаний з можливістю обробки результатів вимірювань або вихідних даних зовнішніх датчиків і/або сигналів одного або декількох зовнішніх інформаційних каналів відповідно до раніше засвоєної функції відгуку для зміни або керування роботою внутрішнього контролера таким чином, щоб забезпечувалася відповідність зовнішнім цільовим показникам і обмеженням без блокування вну-

трішнього контролера так, що гарантується відповідність внутрішнім обмеженням регульованої системи.

3. Зовнішній модернізований контролер за п. 1, який відрізняється тим, що обмеження та цільові показники електророзподільної мережі включають в себе будь-який з наступних показників: мінімізацію втрат, граничні показники параметрів потужності мережі, стабілізацію напруги, частоти та сили струму або аналогічні показники.

4. Зовнішній модернізований контролер за п. 3, який відрізняється тим, що виконаний з можливістю прийому обмежень і цільових показників електророзподільної мережі, що оновлюються в динамічному режимі.

5. Зовнішній модернізований контролер за п. 4, який відрізняється тим, що оновлені обмеження та цільові показники служать для мінімізації недовідпуску енергії RES (відновлюваними джерелами енергії) на рівні локальної розподільної мережі безпечним для мережі чином, мінімізації недовідпуску енергії RES на рівні системи, максимізації надмірного поглинання енергії RES з маневруванням навантаженнями розподільної мережі в межах обмежень локальної мережі або балансування енергопостачання з маневруванням навантаженнями розподільної мережі в межах обмежень локальної мережі.

6. Зовнішній модернізований контролер за п. 2, який відрізняється тим, що додатково містить засіб засвоєння відгуків щонайменше одного пристрою на оброблений параметр.

7. Зовнішній модернізований контролер за п. 1, який відрізняється тим, що передавальна функція внутрішнього контролера не відома зовнішньому модернізованому контролеру.

8. Зовнішній модернізований контролер за п. 1, який відрізняється тим, що виконаний таким чином, що зовнішній модернізований контролер не змінює установки, які стосуються забезпечення безпеки, не втручається в роботу автоматичних виникаючих пристосовувань або плавких запобіжників або не пригнічує аварійні сигнали, не блокує автоматичне керування термостатами щонайменше одного пристрою, або не обходить локальні засоби забезпечення безпеки.

9. Зовнішній модернізований контролер за п. 1, який відрізняється тим, що внутрішній контролер є частиною автоматизованої системи керування будівлею.

10. Зовнішній модернізований контролер за п. 1, який відрізняється тим, що щонайменше один параметр, доступний для зовнішнього модернізованого контролера, вибирається з числа таких параметрів як зовнішня температура, електропостачання, температура і/або витрати в теплових або охолоджуючих мережах, напруга, частота та сила струму в електророзподільних мережах.

11. Зовнішній модернізований контролер за п. 1, який відрізняється тим, що додатково містить пристрій фільтрації для відстеження відходу щонайменше одного параметра.

12. Спосіб керування системою, забезпеченою пристроями, що споживають "гарячу" або "холодну" теплову енергію, а також для витрачання або генерування електроенергії, яка подається електророзподільною мережею, причому для електророзподільної мережі передбачені обмеження та цільові показники, причому щонайменше один пристрій забезпечений внутрішнім контролером для регулювання спо-

живання "гарячої" або "холодної" теплової енергії і прийому параметрів як вхідних даних для внутрішнього контролера, причому зазначений спосіб включає в себе:

модернізацію зовнішнього контролера, причому для зовнішнього контролера доступний щонайменше один параметр, причому зовнішній модернізований контролер обробляє щонайменше один параметр і передає оброблений параметр на внутрішній контролер з метою зміни режиму роботи щонайменше одного пристрою з дотриманням - щонайменше частковим - обмежень і цільових показників електророзподільної мережі;

при цьому щонайменше один оброблюваний параметр являє собою потік доступних зовнішніх даних, сигнал доступного зовнішнього інформаційного каналу або доступні вихідні дані зовнішнього датчика, шляхом маніпулювання якими здійснюється керування внутрішнім контролером.

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що обмеження та цільові показники електророзподільної мережі включають в себе будь-який з наступних показників: мінімізацію втрат, граничні показники параметрів потужності мережі, стабілізацію напруги, частоти та сили струму або аналогічні показники.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що обмеження та цільові показники електророзподільної мережі оновлюються в динамічному режимі.

15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що оновлені обмеження та цільові показники служать для

мінімізації недовідпуску енергії RES (відновлюваними джерелами енергії) на рівні локальної розподільної мережі безпечним для мережі чином, мінімізації недовідпуску енергії RES на рівні системи, максимізації надмірного поглинання енергії RES з маневруванням навантаженнями розподільної мережі в межах обмежень локальної мережі або балансування енергопостачання з маневруванням навантаженнями розподільної мережі в межах обмежень локальної мережі.

16. Спосіб за п. 12, що додатково включає в себе засвоєння зовнішнім контролером відгуків щонайменше одного пристрою на оброблений параметр.

17. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що додатково включає в себе стадію фільтрації для відстеження відходу щонайменше одного параметра.

18. Промисловий об'єкт, що має ієрархічну структуру щонайменше з першим і другим рівнями контролерів і щонайменше із зовнішнім модернізованим контролером за будь-яким із пп. 1-10, на першому рівні контролерів, причому зовнішній модернізований контролер має доступ до зовнішнього параметра та виконаний з можливістю обробки зовнішнього параметра та подачі керуючого сигналу в наступний контролер на більш низькому рівні контролерів ієрархічної структури.

ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ КОРИСНИХ МОДЕЛЕЙ

Розділ А:

Життєві потреби людини

A 01

- (11) **153663** (51) МПК (2023.01)
A01B 23/00
A01B 23/06 (2006.01)
- (21) **u 2023 00183** (22) **19.01.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Козаченко Олексій Васильович (UA), Бакум Микола Васильович (UA), Волковський Олександр Михайлович (UA), Кречот Микола Миколайович (UA)
- (73) **ДЕРЖАВНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Алчевських, 44, м. Харків, 61002 (UA)
- (54) **ДИСКАТОР**
- (57) Дискатор, що включає раму, до якої кріпляться сферичні диски на окремих пружних стояках складної просторової форми, яка забезпечує встановлення диска з одним кутом атаки та кутом нахилу у вертикально поздовжній площині, який **відрізняється** тим, що пружні стояки в місці кріплення обладнані пружними регульовальними пластинами жорсткості аналогічної кривизни з можливістю їх сумісного кріплення до рами дискатора.
-
- (11) **153654** (51) МПК (2023.01)
A01N 43/50 (2006.01)
A01N 37/46 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01P 3/00
- (21) **a 2021 04500** (22) **03.08.2021**
(24) **10.08.2023**
- (72) Лелічева Катерина Миколаївна (UA)
- (73) **ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "АГРІТЕХ УКРАЇНА"**
вул. В. Сосюри, буд. 6, офіс 106, м. Київ, 02090 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ФУНГІЦИДНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ОБРОБКИ НАСІННЯ**
- (57) 1. Спосіб виготовлення фунгіцидної композиції для обробки насіння, при якому змішують діючі речовини імазаліл, металаксил-М, з додаванням допоміжних речовин, який **відрізняється** тим, що виготовляють наступним чином: спочатку у окремому реакторі готують в'язку суміш води (10-20 % кінцевого об'єму серії) та згущувача, окремо у другий реактор заливають решту об'єму води на серію і додають діючі речовини

флутріафол і піраклостробін, антифриз, біоцид, диспергатор, барвник та піногасник, вміст другого реактора пропускають через шаровий млин, який зменшує розмір часток діючої речовини до приблизно 5 мкм, і потім суміш переливають в перший реактор, а у третьому реакторі змішують імазаліл, металаксил-М з розчинником, ретельно перемішують протягом 60 хв. і також переливають у перший реактор, після чого додають до нього воду до об'єму до кінцевої серії і ретельно перемішують суміш протягом 2 годин, при цьому діючі речовини використовують при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

флутріафол	1-10
імазаліл	1-10
піраклостробін	1-5
металаксил-М	1-5
допоміжні речовини	решта.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як допоміжні речовини використовують диспергатор, розчинник, піногасник, біоцид, антифриз, згущувач, червоний барвник, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

змочуючий агент	1-10
диспергатор	1-18
розчинник	5-30
піногасник	0,1-2
біоцид	0,1-3
антифриз	2-25
згущувач	0,1-2
червоний барвник	0,1-10
вода	решта.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані оксіетиловані алкілфеноли або пропоксіетиловані алкілфеноли.

4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані поліоксіетиловані спирти та аміни.

5. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані етоксиди, пропоксиди-блок-співполімери.

6. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані фосфати поліоксіетилованих спиртів або їх солі.

7. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані етоксидовані тристирилфеноли або їх солі.

8. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані сульфати пропоксидованих тристирилфенолів або їх солі.

9. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані алкілсульфати або їх солі.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані арилсульфонати або їх солі.

11. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані лігносульфонати.

12. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані конденсовані алкілнафталінсульфонати.
13. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані сполуки 2,2-динафтилметан-6,6-дисульфону натрію.
14. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані сполуки дибутилнафталінсульфонату натрію.
15. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані солі полікарбоксилатів.
16. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як диспергатор застосовані солі лауретсульфосукцинатів.
17. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як розчинник використані кетонів розчинники, такі як диметилформамід.
18. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як розчинник використані ароматичні вуглеводні, такі як циклогексан.
19. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як розчинник використані ефіри, наприклад пропіленкарбонат.
20. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як піногасник застосовані силіконові піногасники, наприклад полідиметилсилоксан.
21. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як біоцид використано 5-хлор-2-метил-3-(2H)-ізотіазолон або гексагідро-1,3,5-трис-(2-гідроксіетил).
22. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як біоцид використано симм-триазин.
23. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як біоцид використано бензойну кислоту.
24. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як біоцид використано сорбінову кислоту та її солі.
25. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як антифриз використано етилен- або пропілен-, або ди(тетра)-етиленгліколь.
26. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як антифриз використано гліцерин.
27. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як антифриз використано сечовину.
28. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як барвник використано родамін С або родамін G.
29. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як барвник використано пігмент червоний 5C.
30. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що як згущувач використано ксантанову смолу.

A 21

- (11) **153657** (51) МПК
A21B 1/52 (2006.01)
A21B 3/02 (2006.01)
- (21) u 2022 03681 (22) 03.10.2022
(24) 10.08.2023
- (72) Стадник Ігор Ярославович (UA), Піддубний Володимир Антонович (UA), Ібатуллін Ільдус Ібатуллович (UA), Стадник Роксолана Ігорівна (UA)
- (73) **ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ПУЛЮЯ**
вул. Руська, 56, м. Тернопіль, 46001 (UA)

(54) ПЕРЕНОСНА ПІЧ ПОХІДНОЇ ХЛІБОПЕКАРНІ

(57) Переносна піч похідної хлібопекарні, що складається з каркаса, змонтованого на рамі, пекарної камери, дверцят пекарної камери, димаря викидів димових газів, стінки печі, яка знімається, з нагрівним баком, паровипускної трубки, яка **відрізняється** тим, що на димарі викидів димових газів встановлена труба, утворюючи теплообмінник, площею поперечного перерізу f міжтрубного простору: зовнішнього діаметра $d_{\text{вн}}$ встановленої труби і внутрішнього діаметра димаря $d_{\text{вн}}$, визначеною за формулою:

$$f = \pi(d_{\text{вн}})^2 - (d_{\text{вн}})^2 / 4,$$

де $d_{\text{вн}}$ - зовнішній діаметр встановленої труби теплообмінника, типу "труба в трубі", м;

$d_{\text{вн}}$ - внутрішній діаметр димаря, м.

A 23

- (11) **153686** (51) МПК (2023.01)
A23L 2/00
A23L 2/02 (2006.01)
A23L 2/52 (2006.01)
- (21) u 2023 00972 (22) 10.03.2023
(24) 10.08.2023
- (72) Глуховська Олена Василівна (UA)
- (73) **AKBA EN.EP.DJI. INVESTMENTS LIMITED**
Lampousas, 1, P. C. 1095, Nicosia, Cyprus (CY)
- (54) **СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА НАПОЮ СОКОВІСНОГО БЕЗАЛКОГОЛЬНОГО СИЛЬНОГАЗОВАНОГО**
- (57) 1. Спосіб виробництва напою соковмісного безалкогольного сильногазованого, який включає водоготування, приготування пастеризованого цукрового сиропу, приготування купажного сиропу, охолодження купажного сиропу, змішування з підготовленою охолодженою водою у певній пропорції, насичення діоксидом вуглецю, розлив, закупорювання, маркування і пакування, який **відрізняється** тим, що для приготування купажного сиропу в купажну ємність вносять цукор у вигляді цукрового сиропу, сік яблучний концентрований, бензоат натрію у вигляді водного розчину, лимонну кислоту у вигляді водного розчину, натуральний барвник цукровий колер (E150d), натуральний концентрат ароматичних речовин яблучного соку і доводять купажний сироп підготовленою водою до заданого об'єму, причому всі розчини компонентів підлягають фільтрації перед додаванням в купажну ємність, також після додавання кожного компонента суміш ретельно перемішують, при цьому інгредієнти вносять, не допускаючи їх змішування між собою, після внесення кожного додають підготовлену питну воду, та після внесення кожного інгредієнта ємності для розчинення промивають підготовленою питною водою і переносять промивні води в купажний резервуар.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що готовий купажний сироп вимішують протягом 10-15 хвилин, виключають мішалку і залишають на 2 години для асиміляції ароматичних речовин і видалення пухирців повітря із сиропу, потім купажний сироп охолоджують, змішують з підготовленою охолодженою водою у певній пропорції, насичують діоксидом вуглецю і подають на розлив у відповідну тару.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що інгредієнти вносять в такому співвідношенні, %:

цукор	9,2-9,8
кислота лимонна (E330)	0,145-0,205
сік яблучний концентрований	0,16
натуральний концентрат ароматичних речовин яблучного соку	0,065
натуральний барвник цукровий колер (E150d)	0,022
бензоат натрію (E211)	0,015
діоксид вуглецю	0,4-0,6
підготовлена вода	решта.

ВОРОНОВА ЛІЛІЯ МИКОЛАЇВНА

пров. Спутника, 17, кв. 7, с. Зоряне, Межівський р-н, Дніпропетровська обл., 52910 (UA)

(54) СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА РИСОВИХ КРУП З ВИКОРИСТАННЯМ ПЛАЗМОХІМІЧНО АКТИВОВАНИХ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ

(57) Спосіб виробництва рисових круп, який включає очищення від домішок, водно-теплову обробку, лушчення, сортування продуктів лушчення, шліфування і сортування продуктів шліфування, який **відрізняється** тим, що для водно-теплової обробки використовують плазмохімічно активовані водні розчини з концентрацією пероксидів 300-700 мг/л.

(11) 153659

(51) МПК (2023.01)
A23L 2/02 (2006.01)
A23L 33/00

(21) u 2022 04598
(24) 10.08.2023

(22) 05.12.2022

(72) Базіло Костянтин Вікторович (UA), Куриленко Юлія Миколаївна (UA), Андронович Галина Михайлівна (UA)
(73) ЧЕРКАСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

бул. Шевченка, 460, м. Черкаси, 18006 (UA)

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ НАПОЮ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ

(57) Спосіб виготовлення напою функціонального призначення, основною сировиною якого є яблучний сік, з додаванням цукру, який **відрізняється** тим, що яблучний сік, як основний компонент, додатково збагачують соком чорноплодної горобини й екстрактами меліси та розмарину, причому для отримання екстрактів рослинної сировини застосовують метод мацерації, як екстрагент використовують очищену воду, рослинну сировину екстрагують протягом 60 хв при температурі води 60 °C.

(11) 153680

(51) МПК (2023.01)
A23N 17/00

(21) u 2023 00760
(24) 10.08.2023

(22) 27.02.2023

(72) Пугач Андрій Миколайович (UA), Сушко Лариса Федорівна (UA), Дунаєнко Анастасія Сергіївна (UA)

(73) ПУГАЧ АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ
вул. Князя Ярослава Мудрого, 18, к. 78, м. Дніпро, 49070 (UA)

СУШКО ЛАРИСА ФЕДОРІВНА

пров. Альпійський, 18А, к. 80, м. Дніпро, 49052 (UA)

ДУНАЄНКО АНАСТАСІЯ СЕРГІЇВНА

вул. Путилівська, 13, к. 3, м. Дніпро, 49026 (UA)

(54) ЗМІШУВАЧ

(57) Змішувач, що містить бункер з мішалками, завантажувальну горловину, яку розміщено з того ж боку, що й вивантажувальну, вивантажувальний шнек, змонтований в закритому кожусі, який з протилежного боку відносно завантажувальної горловини має вивантажувальне вікно, оснащене засувкою, який **відрізняється** тим, що мішалки обладнано похилими лопатями, які змінюють кут нахилу в межах 13°-65°, що збільшується в напрямку вивантажувального вікна.

(11) 153661

(51) МПК (2023.01)
A23L 7/10 (2016.01)
B02B 1/00
B02B 1/04 (2006.01)
B02B 5/00

(21) u 2022 04870
(24) 10.08.2023

(22) 19.12.2022

(72) Ковальова Олена Сергіївна (UA), Півоваров Олександр Андрійович (UA), Кошулько Віталій Сергійович (UA), Олійник Андрій Анатолійович (UA), Вороннова Лілія Миколаївна (UA)

(73) КОВАЛЬОВА ОЛЕНА СЕРГІЇВНА

вул. Семафорна, 38, кв. 46, м. Дніпро, 49124 (UA)

ПІВОВАРОВ ОЛЕКСАНДР АНДРІЙОВИЧ

вул. Агнії Барто, 19, кв. 14, м. Дніпро, 49127 (UA)

КОШУЛЬКО ВІТАЛІЙ СЕРГІЙОВИЧ

вул. Василя Макухи, 106, м. Дніпро, 49087 (UA)

ОЛІЙНИК АНДРІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

вул. Державна, 96, м. Підгородне, Дніпровський р-н, Дніпропетровська обл., 52002 (UA)

A 61

(11) 153692

(51) МПК
A61B 17/15 (2006.01)

(21) u 2023 01257
(24) 10.08.2023

(22) 27.03.2023

(72) Оксимець Володимир Михайлович (UA), Дьомочка Олексій Сергійович (UA)

(73) ОКСИМЕЦЬ ВОЛОДИМИР МИХАЙЛОВИЧ
вул. Верховинна, 41, кв. 172, м. Київ, 03115 (UA)

ДЬОМОЧКА ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ

вул. Джона Маккейна, 1, кв. 3, м. Київ, 01042 (UA)

(54) ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ КОРИГУЮЧОЇ КЛИНОПОДІБНОЇ РЕЗЕКЦІЇ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ

(57) 1. Інструмент для коригуючої клиноподібної резекції стегнової кістки, що включає засоби фіксації інструмента на кістці та засоби позиціонування пилки при проведенні резекції, який **відрізняється** тим, що він

має ліву та праву направляючі пластини Г-подібної форми, виконані із можливістю механічного з'єднання обох їх кінців, за допомогою виконаних в кінцевих частинах обох направляючих пластин отворів для забезпечення з'єднання між собою верхніх та нижніх частин направляючих пластин за допомогою верхньої та нижньої сполучних пластин, при цьому довжина нижньої сполучної пластини вибрана з умов забезпечення необхідного кута між внутрішніми поверхнями обох направляючих пластин, що дорівнює куту коригуючої клиноподібної резекції стегнової кістки, причому до верхніх поверхонь цих направляючих пластин прикріплені сухарі, при цьому до лівої направляючої пластини сухар прикріплено шарнірно із можливістю переміщення вздовж верхньої поверхні направляючої пластини, а на правій направляючій пластині сухар прикріплено жорстко, при цьому до цього сухаря приєднано обмежувальний штифт, а в торцевих поверхнях обох направляючих пластин виконано наскрізні отвори для встановлення в них спиць, при цьому над сухарями встановлено П-подібну пластину, яка з правого боку має отвір для запірного гвинта, а в центрі має отвір для прикріплення ручки-тримача інструмента, а сухар має отвір для приєднання обмежувального штифта.

2. Інструмент для коригуючої клиноподібної резекції стегнової кістки за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполучні пластини мають виступи на одному з своїх кінців, а одна з направляючих пластин Г-подібної форми має виїмку, що відповідає розмірам зазначених виступів, а інша направляюча пластина Г-подібної форми має виступ, що відповідає розмірам зазначеної сполучної пластини.

3. Інструмент для коригуючої клиноподібної резекції стегнової кістки за п. 1, який **відрізняється** тим, що сухарі мають виступи, що спрямовані назовні внутрішнім поверхням обох направляючих пластин Г-подібної форми, та виконані у цих виступах отвори для встановлення в них спиць.

A 62

(11) 153684

(51) МПК
A62B 23/02 (2006.01)

(21) u 2023 00825

(22) 02.03.2023

(24) 10.08.2023

(72) Бобок Сергій Петрович (UA)

(73) БОБОК СЕРГІЙ ПЕТРОВИЧ

вул. Житомирська, буд. 42Б, м. Чернігів, 14021 (UA)

(54) СИСТЕМА ЗАМКНУТОГО ДИХАННЯ ДЛЯ ПРОТИ-ГАЗУ

(57) Система замкнутого дихання для протигазу, що містить каталітичний реактор з технічним отвором з кришкою у верхній частині і у центральній частині реактора отвір, в якому роз'ємним з'єднанням закріплено фільтр з фільтрувальною сіткою, що складається з двох частин, між якими розташовано каталізатор, наприклад оксид марганцю, фільтр роз'ємним герметичним з'єднанням з'єднано з повітропроводом, який у верхній частині має отвір з різьбовою муфтою, а всередині закріплено клапан-відсікач для випуску кисню з реактора, при цьому клапан-відсікач встановлено до виходу кисню в вищезгаданий отвір і штучну легеню, виконану з пружного матеріалу, наприклад з гуми, з якою повітропровід з'єднано герметичним з'єднанням через отвір на боковій площині штучної легені, при цьому штучна легеня має клапан спуску для видалення відпрацьованого повітря, розміщений в отворі на боковій площині штучної легені, крім того, пристрій забезпечено патроном-активатором, в якому розміщено каталізатор, наприклад оксид марганцю з уповільнювачем реакції у вигляді пористої інертної губки, пристрій розміщено у зовнішньому корпусі з кришкою, ремнем і фіксуєчими елементами.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 02**

- (11) **153673** (51) МПК (2023.01)
B02C 25/00
- (21) **и 2023 00420** (22) **06.02.2023**
(24) **10.08.2023**
(72) Швець Дмитро Валерійович (UA)
(73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, 11, м. Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50027 (UA)
- (54) **СПОСІБ АВТОМАТИЧНОГО КЕРУВАННЯ ОДНО-СТАДІЙНИМ ЦИКЛОМ МОКРОГО ПОДРІБНЕННЯ МАГНЕТИТОВИХ РУД**
- (57) Спосіб автоматичного керування одностадійним циклом мокрого подрібнення магнетитових руд, що включає стабілізацію витрати вихідної руди у кульовий млин на заданому значенні, стабілізацію співвідношення "руда-вода" на заданому значенні зміною витрати води у млин, стабілізацію на заданому значенні щільності зливу класифікатора і корекцію заданого співвідношення "руда-вода" у млин таким чином, що при збільшенні крупності зливу класифікатора від заданого значення кількість води в млин зменшують, а при зменшенні - збільшують у заданому діапазоні, встановлення залежності між міцністю вихідної руди та вмістом в ній заліза, внесення отриманих залежностей до блока обчислювання поточного значення міцності вихідної руди обчислювального пристрою, розрахунок поточної міцності вихідної руди і коригування заданого значення крупності зливу класифікатора таким чином, що при перевищенні запланованого значення міцності вихідної руди задану крупність зливу класифікатора зменшують, а при зменшенні міцності вихідної руди - збільшують, який **відрізняється** тим, що встановлюють час транспортного переміщення частин потоку вихідної руди від моменту її завантаження в кульовий млин до моменту її підходу до зливу класифікатора, інформацію про значення цього часу вносять до блока обчислювання міцності вихідної руди обчислювального пристрою, здійснюють порівняння поточного значення міцності вихідної руди зі встановленим за замовчанням і формують керуючий сигнал на виконавчий механізм засувки, якою регулюють подачу води і коригують задане значення крупності зливу класифікатора з урахуванням часу транспортного запізнення вихідної руди.

В 06

- (11) **153676** (51) МПК (2023.01)
B06B 1/00

- (21) **и 2023 00464** (22) **09.02.2023**
(24) **10.08.2023**
(72) Ланець Олексій Степанович (UA), Майструк Павло Володимирович (UA), Майструк Володимир Володимирович (UA), Деревенько Ірина Анатоліївна (UA)
(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"**
вул. Степана Бандери, 12, м. Львів, 79013 (UA)
- (54) **ТРИМАСОВА КОЛИВАЛЬНА СИСТЕМА**
- (57) Тримасова коливальна система, яка виконана симетрично і містить першу та другу недеформовані коливальні маси, з'єднані між собою пружним вузлом, і третю гнучку коливальну масу, яка **відрізняється** тим, що третя гнучка коливальна маса має консольні виступи і з'єднана з другою недеформованою коливальною масою за допомогою двох шарнірних опор.

В 07

- (11) **153656** (51) МПК (2023.01)
B07B 1/00
B07B 13/07 (2006.01)
- (21) **и 2022 02417** (22) **04.07.2022**
(24) **10.08.2023**
(72) Мороз Сергій Миколайович (UA), Васильковський Олексій Михайлович (UA), Лещенко Сергій Миколайович (UA), Петренко Дмитро Іванович (UA), Коваленко Анна Степанівна (UA), Васильковський Михайло Олексійович (UA), Мороз Антон Сергійович (UA)
(73) **ЦЕНТРАЛЬНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
просп. Університетський, 8, м. Кропивницький, 25006 (UA)
- (54) **РЕШЕТО**
- (57) Решето, що складається з боковин, поперечин, натяжних елементів з гайками та поздовжніх перетинків, яке **відрізняється** тим, що в натяжному елементі виконані взаємоперпендикулярні отвори, через один з яких проходять гілки поздовжніх перетинків, а в другому встановлено рухомий циліндричний елемент з можливістю обертання навколо власної осі та осі другого отвору.

В 28

- (11) **153688** (51) МПК (2023.01)
B28B 3/00
- (21) **и 2023 01060** (22) **14.03.2023**
(24) **10.08.2023**
(72) Литвин Юрій Олексійович (UA), Охріменко Сергій Миколайович (UA), Сірко Зіновій Степанович (UA)
(73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ "РЕСУРС"**
вул. Казимира Малевича, 84, м. Київ-150, 03150 (UA)

(54) СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА ЗЕМЛЕБИТНИХ БЛОКІВ

(57) Спосіб виробництва землебитних блоків, із використанням комбінованої технології, за якою здійснюють послідовні технологічні процеси змішування мінеральних компонентів ґрунтосуміші, додавання до неї зв'язувального компонента, формування блоків у формах та пресування суміші, який **відрізняється** тим, що як зв'язувальний компонент застосовують стирол-акрилову або вініл-ацетатну водну полімерну дисперсію у співвідношенні з мінеральними складовими від 1,0-1,5 до 8,5-9,0.

В 61**(11) 153660**

(51) МПК (2023.01)
B61D 1/00
B61D 17/00

(21) у 2022 04836**(22) 19.12.2022****(24) 10.08.2023**

(72) Панченко Сергій Володимирович (UA), Ватуля Гліб Леонідович (UA), Ловська Альона Олександрівна (UA), Нерубацький Володимир Павлович (UA)

(73) УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ

майдан Фейєрбаха, 7, м. Харків, 61050 (UA)

(54) УНІВЕРСАЛЬНИЙ ПІВВАГОН З КРИШКАМИ ЛЮКІВ

(57) Універсальний піввагон з кришками люків, конструкція якого складається з модуля екіпажної частини, що містить два двовісних візки, модуля автозчіпного пристрою, модуля гальмівного обладнання, модуля рами з хребтовою, шворневими, кінцевими, проміжними балками, і модуля кузова, який містить дві бокові стіни, що мають обшиву і каркас, який складається з верхнього та нижнього обв'язувань, вертикальних стійок, та дві торцеві стіни, що мають обшиву і каркас, який складається з верхнього обв'язування та нижнього, бокових і проміжних стійок, також конструкція містить кришки розвантажувальних люків, який **відрізняється** тим, що хребтова балка виконана з двох швелероподібних профілів, які взаємодіють між собою посередництвом вертикальних листів, та на якій розміщений двотавр, а кінцеві балки утворені одним швелероподібним профілем, перекритим вертикальним листом.

В 65**(11) 153689**

(51) МПК (2023.01)
B65D 51/00
B65D 39/00

(21) у 2023 01133**(22) 20.03.2023****(24) 10.08.2023****(72)** Тітаренко Микола Артемович (UA)**(73) ТІТАРЕНКО МИКОЛА АРТЕМОВИЧ**

пр. Маяковського, 12, кв. 230, м. Київ, 02217 (UA)

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЗАКУПОРЮВАННЯ ПЛЯШОК З ШИПЧИМИ НАПОЯМИ

(57) 1. Засіб для закупорювання пляшок з шипучими напоями, що містить:

(а) ступінчасту пробку з пружного полімерного матеріалу, що має:

циліндричну частину, яка в робочому положенні виконана з можливістю встановлення з натягом в горловину пляшки, що закупорюється, і головку, яка має юбку, жорстко з'єднану із зазначеною циліндричною частиною і в робочому положенні виконана з можливістю розташування над торцем горловини пляшки і часткового охоплення цієї горловини зазначеною юбкою, та

(б) фіксатор зазначеної ступінчастої пробки на горловині закупореної пляшки, який **відрізняється** тим, що

зазначена юбка розділена щонайменше двома радіальними щілинами на пелюстки, які мають висоту, достатню для повного охоплення щонайменше одного вінчика на горловині пляшки, і забезпечені зовні нарізку і всередині закраїнами для зачеплення за вінчик, а

фіксатор виконаний у вигляді накидної гайки з внутрішньою зустрічною нарізку і в робочому положенні виконаний з можливістю нагвинчуватися на вказану юбку для притиску головки ступінчастої пробки до торця горловини і закраїн юбки до бічної поверхні цієї горловини під нижнім торцем вінчика закупореної пляшки.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що накидна гайка зовні має виступи.

3. Засіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що зазначена юбка розділена на пелюстки щонайменше трьома радіальними щілинами, симетрично розташованими відносно осі.

4. Засіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що циліндрична частина ступінчастої пробки має заглишений зверху отвір, а головка ступінчастої пробки виконана пустотілою і жорстко пов'язана з зазначеною циліндричною частиною радіальними ребрами жорсткості.

(11) 153687

(51) МПК
B65G 33/16 (2006.01)
B65G 33/26 (2006.01)

(21) у 2023 01003**(22) 13.03.2023****(24) 10.08.2023**

(72) Гевко Іван Богданович (UA), Лещук Роман Ярославович (UA), Гурик Олег Ярославович (UA), Довбуш Тарас Анатолійович (UA), Довбуш Анатолій Дмитрович (UA), Мариненко Сергій Юрійович (UA), Сенчишин Віктор Степанович (UA), Коваль Сергій Олександрович (UA), Стібайло Олег Юрійович (UA), Голков Володимир Васильович (UA)

(73) ГЕВКО ІВАН БОГДАНОВИЧ

вул. Крушельницької, 6, с. Гаї-Гречинські, Тернопільський р-н, Тернопільська обл., 46016 (UA)

ЛЕЩУК РОМАН ЯРОСЛАВОВИЧ

вул. Лесі Українки, 7, кв. 14, м. Тернопіль, 46000 (UA)

ГУРИК ОЛЕГ ЯРОСЛАВОВИЧ

вул. 15 Квітня, 5, кв. 84, м. Тернопіль, 46000 (UA)

ДОВБУШ ТАРАС АНАТОЛІЙОВИЧ
вул. Березова, 14-а, кв. 25, м. Тернопіль, 46003 (UA)

ДОВБУШ АНАТОЛІЙ ДМИТРОВИЧ
вул. Броварна, 25, кв. 30, м. Тернопіль, 46003 (UA)

МАРИНЕНКО СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ
вул. Шептицького, 111, с. Петриків, Тернопільський р-н, Тернопільська обл., 47720 (UA)

СЕНЧИШИН ВІКТОР СТЕПАНОВИЧ
вул. Морозенка, 62, с. Колодне, Тернопільський р-н, Тернопільська обл., 47335 (UA)

КОВАЛЬ СЕРГІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ
вул. Шевченка, 3, кв. 12, смт Гусятин, Тернопільський р-н, Тернопільська обл., 48201 (UA)

СТІБАЙЛО ОЛЕГ ЮРІЙОВИЧ
вул. Лесі Українки, 3, кв. 8, м. Львів, 49008 (UA)

ГОЛОВКО ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ
вул. Пушкіна, 5, кв. 1, м. Тернопіль, 46024 (UA)

(54) ШНЕК ДЛЯ ЗМІШУВАННЯ З МЕХАНІЧНИМ КРІПЛЕННЯМ ЕЛЕМЕНТІВ

(57) Шнек для змішування з механічним кріпленням елементів, який виконано у вигляді пустотілого вала, в якому по гвинтовій лінії закріплено елементи, який **відрізняється** тим, що елементи закріплено відомим способом в кріпильних отворах спіралі незначної висоти, яку жорстко закріплено на пустотілому валу, крім того, між елементами утворені отвори для просипання та змішування матеріалів.

Розділ С:

Хімія. Металургія

С 02

- (11) **153653** (51) МПК
C02F 1/461 (2023.01)
- (21) а 2019 08424 (22) 17.07.2019
(24) 10.08.2023
- (72) Гончарук Владислав Володимирович (UA), Чеботарьова Раїса Дмитрівна (UA), Ремез Сергій Васильович (UA)
- (73) **ІНСТИТУТ КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ ТА ХІМІЇ ВОДИ ІМ А.В. ДУМАНСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**
б-р Вернадського, 42, м. Київ, 03142 (UA)
- (54) **СПОСІБ ДООЧИСТКИ ПИТНОЇ ВОДИ**
- (57) Спосіб доочистки питної води, що включає обробку води в електролізері з фільтруючим картриджем, який містить хімічно стійкий дисперсний матеріал органічної природи, який **відрізняється** тим, що як хімічно стійкий дисперсний матеріал органічної природи використовують катіонообмінну смолу.

С 09

- (11) **153664** (51) МПК (2023.01)
C09K 3/22 (2006.01)
C08L 95/00
- (21) u 2023 00189 (22) 19.01.2023
(24) 10.08.2023
- (72) Лапшин Олександр Єгорович (UA), Лапшин Олександр Олександрович (UA), Нестеренко Оксана Володимирівна (UA), Кривенко Тетяна Анатоліївна (UA)
- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, 50027 (UA)
- (54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ЗНЕПИЛЕННЯ АВТОМОБІЛЬНОЇ ДОРОГИ В КАР'ЄРІ**
- (57) Пристрій для знепилення автомобільної дороги в кар'єрі, що містить ємність для рідини, розташовану на автомобілі, і випускні патрубки для розливу рідини на полотно дороги, який **відрізняється** тим, що ємність для рідини виконана у вигляді напірного трубопроводу, який розташовано стаціонарно на опорах вздовж автомобільної дороги в кар'єрі, а випускні патрубки обладнані форсунками і розташовані по довжині трубопроводу на відстані один від одного, рівній діаметру кола щебеневого полотна дороги, що зрошується форсункою, крім того трубопровід обладнаний манометром для контролю у ньому тиску рідини відповідно до температури зовнішнього повітря в кар'єрі.

Розділ Е:

Будівництво

Е 04

- (11) **153667** (51) МПК (2023.01)
E04G 23/02 (2006.01)
E01C 7/00
E01C 23/00
- (21) **u 2023 00285** (22) **27.01.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Почужевський Олег Дмитрович (UA), Радкевіч Марія Вікторівна (UZ), Абдукодирова Малохат Норізоновна (UZ), Очілдієв Отабек Шодієвіч (UZ), Азімов Садриддин Джуракулович (UZ), Гапіров Абдусамін Дехканбаєвіч (UZ)
- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50027 (UA)
- (54) **СПОСІБ НАНЕСЕННЯ РЕМОНТНОЇ СУМІШІ НА БУДІВЛІ, СПОРУДИ ТА ДОРОЖНЄ ПОКРИТТЯ**
- (57) 1. Спосіб нанесення ремонтної суміші на поверхні будівель, споруд та дорожнє покриття, що включає подачу повітря під тиском та поєднання його дозуючим елементом з ремонтним матеріалом, подачу створеної ремонтної суміші до робочого елемента у вигляді сопла та рівномірний її розподіл на відновлювальній поверхні, який **відрізняється** тим, що на робочому елементі встановлюють і поєднують сигналізуючу та вимірювальну апаратуру, завдяки якій визначають відстань та кут нахилу робочого органа відносно відновлювальної поверхні, при цьому обладнання калібрують - встановлюють допустимі відхилення по технологічним нормативам нанесення для конкретних умов, і здійснюють подачу ремонтної суміші на відновлювальну поверхню, при цьому при перевищенні встановленого гранично допустимого значення по одному з параметрів за допомогою сигналізуючої апаратури генерують попереджувальний звуковий сигнал, інтенсивність та гучність якого залежить від ступеня відхилення нормативних від гранично допустимих значень.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що звуковий сигнал додатково дублюють подачею світлового сигналу на відновлювальну поверхню.

Е 21

- (11) **153666** (51) МПК (2023.01)
E21C 37/00
- (21) **u 2023 00273** (22) **26.01.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Добровольська Зоя Степанівна (UA), Близнюков Дмитро Володимирович (UA), Антонік Валерій Іванович (UA)

- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, 11, м. Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50027 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВЕДЕННЯ БУРОПІДРИВНИХ РОБІТ НА КАР'ЄРАХ**
- (57) Спосіб ведення буропідричних робіт на кар'єрах, що включає буріння рядів вертикальних технологічних свердловин з поверхні розташованого вище уступу гірських порід і буферних свердловин в останньому ряді із заданими технологічними параметрами відносно міцності порід, зарядження їх і підривання з формуванням контурної поверхні укосу цього уступу і утворенням розташованого нижче уступу, буріння на новоутвореному розташованому нижче уступі таких же вертикальних технологічних свердловин і приконтурного ряду свердловин, зарядження їх і підривання з формуванням контурної поверхні укосу цього уступу і водночас спільної суцільної похилої контурної поверхні в одній площині укосу утвореного здвоєного уступу, який **відрізняється** тим, що буферні свердловини і приконтурний ряд свердловин бурять похилими в напрямку виробленого простору під кутом 75°-80° до горизонталі з утворенням кута 25°-30° до вертикалі та діаметром, який дорівнює 0,35-0,40 діаметра технологічних свердловин і глибиною, що дорівнює 0,85-0,90 глибини технологічних свердловин, при цьому буферні свердловини і свердловини приконтурного ряду вибуряють на відстані одна від одної, що дорівнює 15-17 їх діаметрів, при цьому буферні свердловини і приконтурний ряд свердловин вибуряють на відстані від ряду технологічних свердловин, яка дорівнює 20-22 діаметрам буферних свердловин.

- (11) **153668** (51) МПК (2023.01)
E21C 41/00
- (21) **u 2023 00286** (22) **27.01.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Ступнік Микола Іванович (UA), Калініченко Всеволод Олександрович (UA), Федько Михайло Борисович (UA), Ковбик Костянтин Михайлович (UA)
- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50027 (UA)
- (54) **СПОСІБ РОЗРОБКИ КРУТОСПАДНИХ РУДНИХ ПОКЛАДІВ, СКЛАДЕНИХ МАЛОМІЦНИМИ НЕСТІЙКИМИ РУДАМИ**
- (57) 1. Спосіб розробки крутоспадних рудних покладів, складених маломіцними нестійкими рудами, що включає розбиття в межах висоти поверху рудного тіла за простяганням на окремі блоки шляхом проведення підготовчих виробок з поділом кожного блока на декілька підповерхів приблизно рівної висоти, які за простяганням та залежно від потужності рудного покладу навхрест простягання ділять на панелі з відпрацюванням запасів, починаючи з верхнього підповерху, для чого у кожній панелі проходять нарізні виробки, з яких розбурюють масив вертикальними віями або пучками глибоких свердловин, потім здійснюють багаторядне короткосповільнене їх підривання на попередньо утворені вертикальні компенсаційні камери з наступним випуском і доставкою обва-

леної руди до рудоспусків, який **відрізняється** тим, що вертикальні компенсаційні камери утворюють із застосуванням технології гідроруйнування рудного масиву, для чого з ніш, де передбачено утворення компенсаційних камер, по їх центру вибурюють вертикальну технологічну свердловину, встановлюють гідромоніторну установку, від якої у цю свердловину подають став штанги, що обертається, із встановленим на її кінці оголовком гідромонітора, з якого струменем води здійснюють гідроруйнування руди.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кількість вертикальних компенсаційних камер, які необхідно утворити в масиві панелі, визначають за формулою:

$$n_{\text{КК}} = \frac{V_{\text{рм}}}{V_{\text{ВКК}}} \left(1 - \frac{1}{K_p} \right), \text{ од.}$$

де: $V_{\text{рм}}$ - об'єм руди в основному запасі панелі, який підлягає масовому обваленню, м^3 ;

$$V_{\text{ВКК}} = \frac{\pi d^2}{4} h_{\text{ВКК}} - \text{об'єм однієї вертикальної компенсаційної камери, } \text{м}^3;$$

d - діаметр вертикальної компенсаційної камери, м ;

$h_{\text{ВКК}}$ - висота вертикальної компенсаційної камери, м ;

K_p - коефіцієнт розпушення руди, частки од.

свердловин, пробурених у породному масиві всього боку і рудного масиву стелини.

(11) **153674** (51) МПК (2023.01)
E21C 41/00
E21C 41/16 (2006.01)
E21C 41/22 (2006.01)

(21) **u 2023 00439** (22) **08.02.2023**
(24) **10.08.2023**

(72) Ступнік Микола Іванович (UA), Калініченко Всеволод Олександрович (UA), Калініченко Олена Всеволодівна (UA), Федько Михайло Борисович (UA), Кривенко Юрій Юрійович (UA), Письменний Сергій Васильович (UA), Шепель Олександр Леонидович (UA), Кушнерьов Іван Петрович (UA), Грищенко Михайло Анатолійович (UA), Ковбик Костянтин Михайлович (UA)

(73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50027 (UA)

(54) **СПОСІБ ПІДЗЕМНОЇ РОЗРОБКИ ПОХИЛИХ ТА КРУТОСПАДНИХ РОДОВИЩ КОРИСНИХ КОПАЛИН**

(57) Спосіб підземної розробки похилих та крутоспадних родовищ корисних копалин, що включає поділення покладу на очисні блоки, міжблокові цілики та стелину, проведення підготовчо-нарізних виробок, розбурення рудного масиву віялами або пучками глибоких свердловин, утворення компенсаційного простору, масове обвалення основного запасу блока, випуск руди, який **відрізняється** тим, що з горизонтальних виробок, розташованих у висячому боці та у стелині, пробурюють спеціальні технологічні свердловини, з яких виконують насичення масиву твердіючими розчинами, при цьому відстань між свердловинами визначають, виходячи з умови наявності контакту твердіючих розчинів з суміжно розташованих

(11) **153678** (51) МПК (2023.01)
E21C 41/00

(21) **u 2023 00603** (22) **16.02.2023**
(24) **10.08.2023**

(72) Кривенко Юрій Юрійович (UA), Бровко Дмитро Вікторович (UA), Кривенко Олексій Юрійович (UA), Кривенко Андрій Юрійович (UA)

(73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, 50027 (UA)

(54) **СПОСІБ ПІДЗЕМНОЇ РОЗРОБКИ КОРИСНИХ КОПАЛИН**

(57) Спосіб підземної розробки корисних копалин, що включає розділення покладу на блоки та міжблокові цілики, видобуток руди з блоків з наступним видобутком руди ціликів, відрізання ціликів від масиву, утворення випускних виробок, формування компенсаційного простору над днищем блока, пошарове відбивання руди на компенсаційний простір і випуск відбитої руди під ціликом, який опускається, який **відрізняється** тим, що перший шар руди відбивають у центральній частині цілика, а наступні шари відбивають попарно від центра до флангів цілика, причому відбійку кожного шару обмежують у простяганні площинами проєкцій уступів цілика на днище, а у висоту - основами уступу, і проводять при цьому відрізання уступу, відповідного шару, який відбивають, випускають руду з кожного відбитого шару під відрізаним уступом, який опускають до моменту досягнення уступом верхньої позначки сусіднього з ним нижчерозміщеного уступу, після чого здійснюють зазначену парну відбійку шарів руди.

(11) **153679** (51) МПК (2023.01)
E21C 41/00

(21) **u 2023 00614** (22) **17.02.2023**
(24) **10.08.2023**

(72) Кривенко Юрій Юрійович (UA), Григор'єв Анатолій Петрович (UA)

(73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, 50027 (UA)

(54) **СПОСІБ РОЗРОБКИ РУДНИХ ПОКЛАДІВ**

(57) Спосіб розробки рудних покладів, що включає створення днища блока, очисне вилучення руди в камерах, випуск руди через днище між гребенями ціликів і локалізацію виробленого простору камер запобіжною подушкою, що утворюється з гірської маси, яка магазинується в днищі блока, який **відрізняється** тим, що в процесі очисної виїмки руди розбурюють гребені ціликів віялами свердловин і після магазинування руди на днищі заряджають і підривають заряди вибухової речовини у віялах свердловин, руйнують гребені ціликів і формують шар переподрібне-

ної руди, а запобіжну подушку утворюють частковим випуском магазинованої та переподрібленої руди.

- (11) **153671** (51) МПК (2023.01)
E21F 1/00
- (21) **u 2023 00301** (22) **30.01.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Лапшин Олександр Єгорович (UA), Лапшин Олександр Олександрович (UA), Усенко Ксенія Олександрівна (UA)
- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, 50027 (UA)
- (54) **СИСТЕМА ВЕНТИЛЯЦІЇ РОБОЧОЇ ЗОНИ ЗВАРЮВАЛЬНОГО ЦЕХУ В ХОЛОДНИЙ ПЕРІОД РОКУ**
- (57) Система вентиляції робочої зони зварювального цеху в холодний період року, що містить всмоктувальний і випускний трубопроводи, яка **відрізняється** тим, що всмоктувальний трубопровід з'єднаний за допомогою гнучкого рукава з витяжним зонтом, який розташований на відстані, меншій за його діаметр, від джерела виділення шкідливих речовин (поста зварювання), а кінцева частина цього трубопроводу жорстко з'єднана з поглинальним скруббером, при цьому випускний трубопровід з'єднаний з калориферною установкою, вхідний патрубок якої обладнано назовні зварювального цеху, крім того по довжині випускного трубопроводу розташовані випускні отвори, причому площа перерізу кожного наступного отвору більше в 1,2 разу площини перерізу попереднього отвору.

- (11) **153670** (51) МПК (2023.01)
E21F 1/00
- (21) **u 2023 00300** (22) **30.01.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Лапшин Олександр Єгорович (UA), Лапшин Олександр Олександрович (UA), Усенко Ксенія Олександрівна (UA)
- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, 50027 (UA)
- (54) **СПОСІБ ВЕНТИЛЯЦІЇ РОБОЧОЇ ЗОНИ ЗВАРЮВАЛЬНОГО ЦЕХУ В ХОЛОДНИЙ ПЕРІОД РОКУ**
- (57) Спосіб вентиляції робочої зони зварювального цеху в холодний період року, що включає видалення за-

брудненого повітря і надання в цех чистого повітря, який **відрізняється** тим, що видалення забрудненого повітря здійснюють шляхом місцевого відсмоктування його від джерел виділення шкідливих речовин за допомогою вхідного трубопроводу в поглинальний скруббер, в якому видаляють з повітря шкідливі речовини, а надання чистого повітря у робочу зону зварювального цеху здійснюють з атмосфери за допомогою вхідного трубопроводу, обладнаного калориферною установкою, при цьому контролюють параметри мікроклімату в робочій зоні зварювального цеху і, за необхідності, регулюють їх до рівня санітарних норм.

- (11) **153669** (51) МПК (2023.01)
E21F 1/00
E21F 3/00
F24F 3/00
F24F 7/00
- (21) **u 2023 00299** (22) **30.01.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Лапшин Олександр Єгорович (UA), Лапшин Олександр Олександрович (UA), Коваленко Станіслав Леонідович (UA), Чабанюк Валерія Олегівна (UA)
- (73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50027 (UA)
- (54) **СПОСІБ КОНДИЦІОНУВАННЯ ПОВІТРЯ В ГІРНИЧІЙ ВИРОБЦІ**
- (57) Спосіб кондиціювання повітря в гірничій виробці, що включає подання вхідного шахтного повітря на охолоджуючий елемент пристрою, що кондиціює, та подання вихідного охолодженого повітря у гірничу виробку, який **відрізняється** тим, що повітря очищують у камері кондиціювання, яку обладнують у гірничій виробці, при цьому вхідне повітря попередньо очищують за допомогою фільтраційної завіси і пропускають крізь радіатор-випарювач холодильного пристрою, а після цього створене охолоджене вихідне повітря під тиском, утвореним за допомогою осьового вентилятора, подають на контактний конденсатор, за допомогою якого знижують вологість повітря до нормативної величини і подають його у гірничу виробку в зону ведення гірничих робіт.

Розділ F:**Машинобудування.****Освітлювання. Опалювання.****Зброя. Підривні роботи****F 02**

(11) **153655** (51) МПК (2023.01)
F02B 25/00
F02F 3/00

(21) u 2022 00787 (22) 21.02.2022
(24) 10.08.2023

(72) Малакей Андрій Миколайович (UA), Золотов Юрій Миколайович (UA), Хлань Олександр Володимирович (UA), Литвин Борис Яковлевич (UA), Марченко Андрій Петрович (UA), Кравченко Сергій Олександрович (UA), Ткачук Микола Анатолійович (UA), Парсаданов Ігор Володимирович (UA), Ткачук Микола Миколайович (UA)

(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ"**
вул. Кирпичова, 2, м. Харків-2, 61002 (UA)

(54) **ТРАНСПОРТНА СИЛОВА УСТАНОВКА**

(57) 1. Транспортна силова установка, що містить дизельний двигун, оснащений газотурбінним наддувом і системою рідинного охолодження, колектори наддувочного повітря і відпрацьованого в циліндрі двигуна газу, до яких під'єднані патрубками компресор і турбіна відповідно, причому відцентровий компресор кінематично пов'язаний із газовою турбіною, яка може використовуватися як автономне енергетичне джерело незалежно від основного двигуна, яка **відрізняється** тим, що вона додатково оснащена автономним енергоагрегатом і повітродувкою, які за допомогою електродвигуна пов'язані один з одним, а напір-

ний патрубок повітродувки з'єднаний з повітрозабірним патрубком компресора і електронним блоком управління енергоагрегатом, вхід якого з'єднаний з регулятором двигуна, а вихід - з органом управління режимом роботи енергоагрегату.

2. Транспортна силова установка за п. 1, яка **відрізняється** тим, що енергоагрегат містить електрогенератор, який приводиться чотиритактним дизельним двигуном, високовольний акумулятор електричної енергії і електродвигун для приводу повітродувки, при цьому максимальна потужність, споживана повітродувкою, обмежена в межах 15-45 % від максимальної потужності, споживаної компресором.

3. Транспортна силова установка за будь-яким із пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що як привод енергоагрегату застосовується газотурбінний двигун.

F 24

(11) **153665** (51) МПК (2023.01)
F24F 12/00

(21) u 2023 00194 (22) 05.01.2023
(24) 10.08.2023

(72) Шаповал Степан Петрович (UA), Гулай Богдан Іванович (UA), Кузич Роман Романович (UA), Федоршин Петро Петрович (UA)

(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"**
вул. Ст. Бандери, 12, м. Львів, 79013 (UA)

(54) **РЕКУПЕРАЦІЙНА УСТАНОВКА**

(57) Рекупераційна установка, що складається з циліндричного корпусу, в якому встановлено два вентилятори, між якими розміщений теплообмінник, яка **відрізняється** тим, що додатково встановлений озонатор повітря за одним з вентиляторів.

Розділ G:

Фізика

G 01

- (11) **153662** (51) МПК
G01L 5/06 (2006.01)
- (21) **u 2022 04959** (22) **23.12.2022**
(24) **10.08.2023**
- (72) Сокол Галина Іванівна (UA), Алексєнко Сергій Вікторович (UA), Снобко Данило Олегович (UA)
- (73) **ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА**
просп. Гагаріна, 72, м. Дніпро, 49010 (UA)
- (54) **ВИМІРЮВАЛЬНИЙ ПРИСТРІЙ ДЕФОРМАЦІЙ ЛИЧИНКИ КОЛОРАДСЬКОГО ХРУЩА**
- (57) Вимірювальний пристрій деформацій личинки коло-
радського хруща, що містить раму, навантажуваль-
не пристосування, який **відрізняється** тим, що має
спеціальний стакан для закріплення личинки, гвин-
тову пару та напрямну для підстроювання висоти ста-
кана, гирьки, манометр, мікрометр для вимірювання
деформацій тіл живих личинок в частках міліметрів.

- (11) **153685** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)
- (21) **u 2023 00826** (22) **01.03.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Коломійцев Олексій Володимирович (UA), Васюта
Костянтин Станіславович (UA), Акулінін Глеб Васи-
льович (UA), Бабкін Юрій Валерійович (UA), Василь-
єв Михайло Ілліч (UA), Голубничий Дмитро Юрійо-
вич (UA), Дергоусов Михайло Юрійович (UA), Задор-
ожний Андрій Олексійович (UA), Ісаков Олександр
Володимирович (UA), Кириченко Марина Ігорівна (UA),
Ковальов Іван Олександрович (UA), Малюга Володи-
мир Геннадійович (UA), Некрасов Сергій Володи-
мирович (UA), Панченко Володимир Іванович (UA),
Хіталенко Данііл Денисович (UA)
- (73) **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ПО-
ВІТРЯНИХ СИЛ ІМЕНІ ІВАНА КОЖЕДУБА**
вул. Сумська, 77/79, м. Харків, 61023 (UA)
- (54) **КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ РАДІАЛЬНОЇ ШВИДКОС-
ТІ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ
ЧАСТОТ МІЖМОДОВИХ БИТТІВ ТА ГІРОСТАБІ-
ЛІЗАЦІЄЮ ДЛЯ МОБІЛЬНОЇ ОДНОПУНКТНОЇ ІН-
ФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ**
- (57) Канал вимірювання радіальної швидкості літальних
апаратів з використанням частот міжмодових биттів
та гіростабілізацією для мобільної однопунктної ін-
формаційно-вимірювальної системи, що містить ке-
руючий елемент, блок керування дефлекторами, ла-
зер з накачкою (Лн), селектор подовжніх мод з бага-
точастотним розділенням каналів (СПМ БРК), моди-
фікований блок дефлекторів, передавальну оптику,

радіолокаційний модуль, який складений з антени,
приймально-передавальної апаратури і апаратури за-
хисту від завад, приймальну оптику, фотодетектор,
ширококутний підсилювач, багатофункціональний
інформаційний блок з б-введенням сигналу від ка-
налу вимірювання кутових швидкостей літального
апарата, резонансні підсилювачі, настроєні на від-
повідні частоти міжмодових биттів, змішувачі, філь-
три, фазову автопідстройку частоти на частоті між-
модових биттів, керуючий генератор, опорний гене-
ратор з частотою підставки $\Delta\nu_n$, формувач імпульсів,
схему "і", формувач мірних імпульсів, лічильник, де-
шифратор, спеціалізовану електронну обчислюваль-
ну машину та $\Delta\nu_m$ -введення опорної частоти ($\Delta\nu_m$
on) від передавального лазера (Лн+СПМ БРК), який
відрізняється тим, що додатково введено гіроста-
білізовану платформу.

- (11) **153675** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)
- (21) **u 2023 00451** (22) **08.02.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Коломійцев Олексій Володимирович (UA), Васюта Ко-
стянтин Станіславович (UA), Комаров Володимир
Олександрович (UA), Волков Андрій Федорович (UA),
Хмелевська Ольга Олександрівна (UA), Войтко Те-
тяна Миколаївна (UA), Коваль Олексій Васильович
(UA), Кітов Вадим Станіславович (UA), Кулешов Олек-
сандр Васильович (UA), Курилко Антон Олександр-
ович (UA), Петров Олексій Валерійович (UA), Сін-
чук Андрій Валерійович (UA), Чигрин Роман Мико-
лайович (UA), Шевченко Антон Федорович (UA),
Ярошук Віталій Володимирович (UA)
- (73) **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ПО-
ВІТРЯНИХ СИЛ ІМЕНІ ІВАНА КОЖЕДУБА**
вул. Сумська, 77/79, м. Харків, 61023 (UA)
- (54) **КАНАЛ АВТОМАТИЧНОГО СУПРОВОДЖЕННЯ ЛІ-
ТАЛЬНИХ АПАРАТІВ ЗА НАПРЯМКОМ З МОЖЛИ-
ВІСТЮ ЇХ ПОШУКУ, ФОРМУВАННЯ І ОБРОБКИ
ЗОБРАЖЕННЯ ТА ГІРОСТАБІЛІЗАЦІЄЮ ДЛЯ МО-
БІЛЬНОЇ ОДНОПУНКТНОЇ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІ-
РЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ**
- (57) Канал автоматичного супроводження літальних апа-
ратів за напрямком з можливістю їх пошуку, форму-
вання і обробки зображення та гіростабілізацією для
мобільної однопунктної інформаційно-вимірюваль-
ної системи, що містить керуючий елемент, блок ке-
рування дефлекторами, лазер з накачкою, селектор
подовжніх мод з багаточастотним розділенням ка-
налів, модифікований блок дефлекторів, передава-
льну оптику, радіолокаційний модуль, який складе-
ний з антени, приймально-передавальної апаратури
і апаратури захисту від завад, приймальну оптику,
фотодетектор, ширококутний підсилювач, моди-
фікований інформаційний блок, резонансні підсилю-
вачі, настроєні на відповідні частоти міжмодових бит-
тів, детектори, фільтри, формувачі імпульсів, триге-
ри, схеми "і", лінії затримки, лічильники, цифро-ана-
логові перетворювачі, фільтри нижніх частот, підси-
лювачі (фільтри) сигналу похибки, виконавчі механіз-
ми, спеціалізовану електронну обчислювальну ма-

шину та а-введення опорного сигналу з частотою $\Delta\nu_m$ від передавального лазера, б-введення сигналу від каналу вимірювання кутових швидкостей літального апарата, який **відрізняється** тим, що додатково введено гіростабілізовану платформу.

(11) **153681** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)

(21) u 2023 00811 (22) 01.03.2023
(24) 10.08.2023

(72) Коломійцев Олексій Володимирович (UA), Васюта Костянтин Станіславович (UA), Левагін Геннадій Андрійович (UA), Васильєв Михайло Ілліч (UA), Галузінський Андрій Георгійович (UA), Голубничий Дмитро Юрійович (UA), Дементіюк Георгій Михайлович (UA), Долгополов Петро Віталійович (UA), Задорожний Андрій Олексійович (UA), Ісаков Олександр Володимирович (UA), Клімов Олексій Петрович (UA), Ковальов Іван Олександрович (UA), Козіна Ольга Андріївна (UA), Малюга Володимир Геннадійович (UA), Ясинський Олександр Миколайович (UA)

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ПОВІТРЯНИХ СИЛ ІМЕНІ ІВАНА КОЖЕДУБА
вул. Сумська, 77/79, м. Харків, 61023 (UA)

(54) КАНАЛ АВТОМАТИЧНОГО СУПРОВОДЖЕННЯ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ ЗА НАПРЯМКОМ З ВИКОРИСТАННЯМ ЧАСТОТ МІЖМОДОВИХ БИТТІВ ТА ПРОСТАБІЛІЗАЦІЄЮ ДЛЯ МОБІЛЬНОЇ ОДНОПУНКТНОЇ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

(57) Канал автоматичного супроводження літальних апаратів за напрямком з використанням частот міжмодових биттів та гіростабілізацією для мобільної однопунктної інформаційно-вимірювальної системи (МОІВС), який містить керуючий елемент, блок керування дефлекторами, лазер з накачкою, селектор подовжніх мод з багаточастотним розділенням каналів, модифікований блок дефлекторів, передавальну оптику, радіолокаційний модуль, який складений з антени, приймально-передавальної апаратури і апаратури захисту від завад, приймальну оптику, фотодетектор, широкопугмовий підсилювач, багатфункціональний інформаційний блок, резонансні підсилювачі, настроєні на відповідні частоти міжмодових биттів, детектори, фільтри, формувачі імпульсів, тригери, схеми "І", лінії затримки, лічильники, цифро-аналогові перетворювачі, фільтри нижніх частот, підсилювачі (фільтри) сигналу похибки, виконавчі механізми, спеціалізовану електронну обчислювальну машину та а-введення опорного сигналу з частотою $\Delta\nu_m$ від передавального лазера, б-введення сигналу від каналу вимірювання кутових швидкостей літального апарата, який **відрізняється** тим, що додатково введено гіростабілізовану платформу.

(11) **153682** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)

(21) u 2023 00813 (22) 01.03.2023
(24) 10.08.2023

(72) Коломійцев Олексій Володимирович (UA), Васюта Костянтин Станіславович (UA), Акіншин Олександр Георгійович (UA), Васильєв Михайло Ілліч (UA), Воїнов Валерій Вікторович (UA), Голубничий Дмитро Юрійович (UA), Долгополов Петро Віталійович (UA), Задорожний Андрій Олексійович (UA), Ісаков Олександр Володимирович (UA), Клімов Олексій Петрович (UA), Ковальов Іван Олександрович (UA), Козіна Ольга Андріївна (UA), Малюга Володимир Геннадійович (UA), Медвідь Ігор Леонідович (UA), Хроль Леонід Олександрович (UA)

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ПОВІТРЯНИХ СИЛ ІМЕНІ ІВАНА КОЖЕДУБА
вул. Сумська, 77/79, м. Харків, 61023 (UA)

(54) КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ КУТОВИХ ШВИДКОСТЕЙ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ЧАСТОТ МІЖМОДОВИХ БИТТІВ ТА ПРОСТАБІЛІЗАЦІЄЮ ДЛЯ МОБІЛЬНОЇ ОДНОПУНКТНОЇ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

(57) Канал вимірювання кутових швидкостей літальних апаратів з використанням частот міжмодових биттів та гіростабілізацією для мобільної однопунктної інформаційно-вимірювальної системи, який містить керуючий елемент, блок керування дефлекторами, лазер з накачкою, селектор подовжніх мод з багаточастотним розділенням каналів, модифікований блок дефлекторів, передавальну оптику, радіолокаційний модуль, який складений з антени, приймально-передавальної апаратури і апаратури захисту від завад, приймальну оптику, фотодетектор, широкопугмовий підсилювач, багатфункціональний інформаційний блок з б-введенням сигналу від каналу вимірювання кутових швидкостей літального апарату, резонансні підсилювачі, настроєні на відповідні частоти міжмодових биттів, формувачі імпульсів, тригери, реверсивні лічильники, схеми "І", схеми порівняння, спеціалізовану електронну обчислювальну машину та $\Delta\nu_m$ оп-введення опорних сигналів з частотами міжмодових биттів ($\Delta\nu_m$ оп, $2\Delta\nu_m$ оп, $3\Delta\nu_m$ оп, $6\Delta\nu_m$ оп) від передавального лазера, який **відрізняється** тим, що додатково введено гіростабілізовану платформу.

(11) **153683** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)

(21) u 2023 00814 (22) 01.03.2023
(24) 10.08.2023

(72) Коломійцев Олексій Володимирович (UA), Васюта Костянтин Станіславович (UA), Васильєв Михайло Ілліч (UA), Гавриленко Світлана Юріївна (UA), Голубничий Дмитро Юрійович (UA), Дрібниця Сергій Сергійович (UA), Задорожний Андрій Олексійович (UA), Ісаков Олександр Володимирович (UA), Качуровський Георгій Миколайович (UA), Клімов Олексій Петрович (UA), Ковальов Іван Олександрович (UA), Малюга Володимир Геннадійович (UA), Панченко Володимир Іванович (UA), Сідченко Сергій Олександрович (UA), Скорін Юрій Іванович (UA)

- (73) **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ПОВІТРЯНИХ СИЛ ІМЕНІ ІВАНА КОЖЕДУБА**
вул. Сумська, 77/79, м. Харків, 61023 (UA)
- (54) **КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ ПОХИЛОЇ ДАЛЬНОСТІ ДО ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ЧАСТОТ МІЖМОДОВИХ БИТТІВ ТА ПІРОСТАБІЛІЗАЦІЄЮ ДЛЯ МОБІЛЬНОЇ ОДНОПУНКТНОЇ ІНФОРМАЦІЙНО-ВИМІРЮВАЛЬНОЇ СИСТЕМИ**
- (57) Канал вимірювання похилої дальності до літальних апаратів з використанням частот міжмодових биттів та гіростабілізацією для мобільної однопунктної інформаційно-вимірювальної системи, який містить керуючий елемент, блок керування дефлекторами, лазер з накачкою, селектор подовжніх мод з багаточастотним розділенням каналів, призми для частоти міжмодових биттів $\Delta\nu_m$, модифікований блок дефлекторів, перемикач для частот міжмодових биттів $\Delta\nu_m$ і $2\Delta\nu_m$, передавальну оптику, радіолокаційний модуль, який складений з антени, приймально-передавальної апаратури і апаратури захисту від завад, приймальну оптику, фотодетектори, широкопосмуговий підсилювач, багатофункціональний інформаційний блок з б-введенням сигналу від каналу вимірювання кутових швидкостей літального апарата, резонансні підсилювачі, настроєні на відповідні частоти міжмодових биттів, формувач імпульсів, схему "і", фільтр із заданою смугою пропускання, диференційований ланцюжок, випрямляч, тригер, детектор, диференційовану оптику, підсилювач, фільтр, лічильник та спеціалізовану електронну обчислювальну машину, який **відрізняється** тим, що додатково введено гіростабілізовану платформу.

складається з антени, приймально-передавальної апаратури і апаратури захисту від завад, приймальну оптику, фотодетектор, широкопосмуговий підсилювач, інформаційний блок з розширеними можливостями з б-введенням сигналу від каналу вимірювання кутових швидкостей літального апарата, резонансні підсилювачі, настроєні на відповідні частоти міжмодових биттів, формувачі імпульсів, тригери, реверсивні лічильники, схеми "і", схеми порівняння, спеціалізовану електронну обчислювальну машину та $\Delta\nu_m$ оп-введення опорних сигналів з частотами міжмодових биттів ($\Delta\nu_m$ оп, $2\Delta\nu_m$ оп, $3\Delta\nu_m$ оп, $6\Delta\nu_m$ оп) від передавального лазера, який **відрізняється** тим, що додатково містить гіростабілізовану платформу.

- (11) **153690** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)
- (21) u 2023 01198 (22) 22.03.2023
(24) 10.08.2023
- (72) Коломійцев Олексій Володимирович (UA), Васюта Костянтин Станіславович (UA), Дзевєрін Ігор Григорович (UA), Белімов Володимир Васильович (UA), Белоус Михайло Васильович (UA), Висоцький Олег Володимирович (UA), Дроль Олександр Юрійович (UA), Колісник Аліна Володимирівна (UA), Коломійцев Олег Володимирович (UA), Копилов Олександр Олексійович (UA), Кучеренко Юрій Федорович (UA), Малюга Андрій Володимирович (UA), Рудаков Сергій Валерійович (UA), Сніцаренко Віталій Вікторович (UA), Щєбликіна Олена Вікторівна (UA)
- (73) **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ПОВІТРЯНИХ СИЛ ІМЕНІ ІВАНА КОЖЕДУБА**
вул. Сумська, 77/79, м. Харків, 61023 (UA)
- (54) **КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ КУТОВИХ ШВИДКОСТЕЙ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З РОЗШИРЕНИМИ МОЖЛИВОСТЯМИ ТА ПІРОСТАБІЛІЗАЦІЄЮ ДЛЯ МОІВС**
- (57) Канал вимірювання кутових швидкостей літальних апаратів з розширеними можливостями та гіростабілізацією для мобільної однопунктної інформаційно-вимірювальної системи (МОІВС), що містить керуючий елемент, блок керування дефлекторами, лазер з накачкою, селектор подовжніх мод з багаточастотним розділенням каналів, модифікований блок дефлекторів, передавальну оптику, радіолокаційний модуль, який

(11) **153691** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)

- (21) u 2023 01199 (22) 22.03.2023
(24) 10.08.2023
- (72) Коломійцев Олексій Володимирович (UA), Васюта Костянтин Станіславович (UA), Белімов Володимир Васильович (UA), Беляєв Павло Васильович (UA), Висоцький Олег Володимирович (UA), Козлов Дмитро Михайлович (UA), Колісник Аліна Володимирівна (UA), Копилов Олександр Олексійович (UA), Малюга Андрій Володимирович (UA), Місюра Олег Миколайович (UA), Рибкін Олександр Вадимович (UA), Рудаков Сергій Валерійович (UA), Сінчук Андрій Валерійович (UA), Шкнай Олег Вікторович (UA), Щєбликіна Олена Вікторівна (UA)
- (73) **ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ПОВІТРЯНИХ СИЛ ІМЕНІ ІВАНА КОЖЕДУБА**
вул. Сумська, 77/79, м. Харків, 61023 (UA)
- (54) **КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ РАДІАЛЬНОЇ ШВИДКОСТІ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З РОЗШИРЕНИМИ МОЖЛИВОСТЯМИ ТА ПІРОСТАБІЛІЗАЦІЄЮ ДЛЯ МОІВС**
- (57) Канал вимірювання радіальної швидкості літальних апаратів з розширеними можливостями та гіростабілізацією для мобільної однопунктної інформаційно-вимірювальної системи (МОІВС), що містить керуючий елемент, блок керування дефлекторами, лазер з накачкою (Лн), селектор подовжніх мод з багаточастотним розділенням каналів (СПМ БРК), модифікований блок дефлекторів, передавальну оптику, радіолокаційний модуль, який складається з антени, приймально-передавальної апаратури і апаратури захисту від завад, приймальну оптику, фотодетектор, широкопосмуговий підсилювач, інформаційний блок з розширеними можливостями з б-введенням сигналу від каналу вимірювання кутових швидкостей літального апарату, резонансні підсилювачі, настроєні на відповідні частоти міжмодових биттів, змішувачі, фільтри, фазову автопідстройку частоти на частоті міжмодових биттів, керуючий генератор, опорний генератор з частотою підставки $\Delta\nu_n$, формувач імпульсів, схему "і", формувач мірних імпульсів, лічильник, дешифратор, спеціалізовану електронну обчислювальну машину та $6\Delta\nu_m$ введення опорної частоти ($6\Delta\nu_m$ оп) від передавального лазера (Лн+СПМ БРК), який **відрізняється** тим, що додатково містить гіростабілізовану платформу.

G 05

- (11) **153677** (51) МПК
G05D 23/19 (2006.01)
- (21) **u 2023 00532** (22) **13.02.2023**
(24) **10.08.2023**
- (72) Сіріков Олександр Іванович (UA), Серебренніков Сергій Валентинович (UA), Петрова Катерина Григорівна (UA), Савеленко Іван Володимирович (UA), Зінзура Василь Васильович (UA)
- (73) **ЦЕНТРАЛЬНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
пр. Університетський, 8, м. Кропивницький, 25006 (UA)
- (54) **ПРИСТРІЙ АВТОМАТИЧНОГО КЕРУВАННЯ СИСТЕМОЮ АКТИВНОГО ЗАПОБІГАННЯ КОНДЕНСА-**

ЦІЇ ВОЛОГИ В ОГОРОДЖУВАЛЬНИХ КОНСТРУКЦІЯХ БУДІВЕЛЬ

- (57) Пристрій автоматичного керування системою активного запобігання конденсації вологи в огороджувальних конструкціях будівель, що містить давач внутрішньої температури, під'єднаний до блока порівняння температури з граничним рівнем, вихід якого з'єднано з блоком регулювання подачі теплової енергії, який **відрізняється** тим, що на вхід блока порівняння температур подається сигнал від введеного блока обчислення розподілу точки роси і температури в товщі огороджувальної конструкції, до якого під'єднано давач внутрішньої температури, та додатково введені давачі зовнішньої температури і вологості та внутрішньої вологості.

Розділ Н:**Електрика****Н 02**

(11) **153672** (51) МПК (2023.01)
H02J 3/18 (2006.01)
F04D 27/00

(21) **и 2023 00302** (22) **30.01.2023**
 (24) **10.08.2023**

(72) Осадчук Юрій Григорович (UA), Кузнєцов Денис Іванович (UA), Купін Андрій Іванович (UA), Шерстньов Юрій Володимирович (UA), Самойлов Володимир Володимирович (UA), Бессарабов Олександр Андрійович (UA), Литовченко Вячеслав Вікторович (UA), Кривенко Юрій Юрійович (UA), Савицький Олександр Іванович (UA), Кальмус Дмитро Олегович (UA), Пересунько Ігор Ігорович (UA), Яцина Іван Володимирович (UA), Камарницький В'ячеслав Русланович (UA), Федотов Владислав Олександрович (UA), Саяпін Вадим Геннадійович (UA), Модло Євгеній Олександрович (UA)

(73) **КРИВОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
 вул. Віталія Матусевича, буд. 11, м. Кривий Ріг,
 Дніпропетровська обл., 50027 (UA)

(54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ЕНЕРГОЕФЕКТИВНОСТІ ТЕХНІЧНИХ СИСТЕМ ТЕХНОЛОГІЧНИХ АГРЕГАТИВ З СИНХРОННИМИ ПРИВОДАМИ**

(57) Пристрій для підвищення енергоефективності технічних систем технологічних агрегатів з синхронними приводами, що містить датчики напруги, активної та реактивної потужності двигуна, які під'єднані послідовно через електричну мережу до двигуна та підстанції живлення; блок обчислення повної потужності, до входів якого під'єднано виходи датчиків реактивної та активної потужності двигуна, і вихід, з'єднаний з першим входом першого компаратора, який, у свою чергу, з'єднаний з першим входом блока керування реле; датчик реактивної потужності підстанції живлення або вихід другого блока констант (завдання потрібного значення реактивної потужності для компенсації) підключено до першого входу блока обчислення сумарного значення повної потужності; датчик температури статорних обмоток двигуна під'єднано до другого входу другого компаратора, перший вхід якого підключений до виходу першого блока констант значень температури статорних обмоток двигуна, а вихід, в свою чергу, зв'язаний з другим входом блока керування реле; датчик температури охолоджуючого повітря двигуна з'єднано з другим входом блока обчислення граничної потужності, вихід якого через перший компаратор підключено до першого входу блока керування реле та через перший контакт реле з'єднано з першим входом блока визначення сумарного значення граничних повних потужностей, інші входи блока підключаються до виходів аналогічних блоків обчислення граничної потужності синхронних двигунів (СД), задіяних в ре-

жимі регулювання реактивної потужності, а вихід підключений до першого входу подільника, другий вхід якого з'єднано з виходом блока обчислення сумарного значення повної потужності; блок визначення сумарної активної потужності усіх СД першим входом підключається до виходу датчика активної потужності двигуна, та на інші входи опціонально під'єднуються виходи датчиків активної потужності від інших СД, які беруть участь у режимі регулювання реактивної потужності; блок імпульсно-фазового керування, який виходом керує режимами збудження двигуна, що бере участь у процесі регулювання реактивної потужності, з'єднаний з виходом регулятора реактивної потужності, до входу якого підключено суматор, входи якого з'єднано через другий контакт реле з датчиком реактивної потужності двигуна та блоком обмеження, до входу якого, у свою чергу, підключено вихід блока добування квадратного кореня, на вхід якого під'єднано блок віднімання, на входи якого через третій контакт реле підключено вихід датчика активної потужності двигуна та через четвертий контакт реле - квадратор, на вхід якого підключено множник, входи якого з'єднано з виходами подільника та через перший контакт реле - виходами блока обчислення граничної потужності; значення виходу датчика напруги, яка живить електродвигун, використовуються блоком обчислення граничної повної потужності кожного двигуна, задіяного в режимі компенсації, на другий вхід якого підключено вихід датчика температури охолоджуючого двигун повітря, третій компаратор, перший вхід якого зв'язаний з виходом блока обмеження, а другий - з виходом блока обчислення максимально можливого значення генеруючої реактивної потужності за умовами нагріву статора, вхід якого з'єднаний з виходом датчика активної потужності двигуна, а вихід третього компаратора підключений до третього входу блока керування реле, який **відрізняється** тим, що пристрій додатково містить четвертий компаратор, перший вхід якого зв'язаний з виходом блока обмеження, а другий - з виходом блока обчислення максимально можливого значення генеруючої реактивної потужності за умовами нагріву ротора, вхід якого з'єднаний з виходом датчика активної потужності двигуна, а вихід четвертого компаратора підключений до четвертого входу блока керування реле.

Н 10

(11) **153658** (51) МПК (2023.01)
H10N 10/00

(21) **и 2022 04189** (22) **03.11.2022**
 (24) **10.08.2023**

(72) Черкез Радіон Георгійович (UA), Ліліцак Василь Ніс-
 торович (UA), Жукова Анна Сергіївна (UA)

(73) **ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА
 вул. Коцюбинського, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)

(54) ТЕРМОЕЛЕКТРИЧНИЙ ПЕРЕТВОРЮВАЧ

(57) Термоелектричний перетворювач, який виконаний з напівпровідникового матеріалу на основі двохшарового покриття та комутаційних пластин, який **відрізняється** тим, що зверху над шаром покриття суміші

напівпровідникового матеріалу n- і р-типу провідності додатково нанесено шар покриття напівпровідникового матеріалу n-типу або р-типу провідності.

СПОВІЩЕННЯ

ВИНАХОДИ

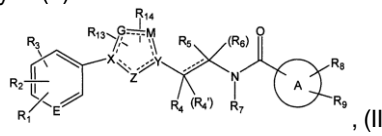
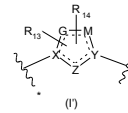
Зміна імені або повного найменування і/або адреси володільця патенту, чи зміна особи володільця патенту

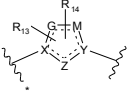
(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	(73) Ім'я або повне найменування та адреса володільця патенту
121213	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
121654	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
122201	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
123303	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
123571	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
123573	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
123576	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
123591	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
123762	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
124489	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)
124801	КПАЙМЕТ ЛЛСi, 4 City Place, Suite 100, St. Louis, Missouri 63141, United States of America (US)

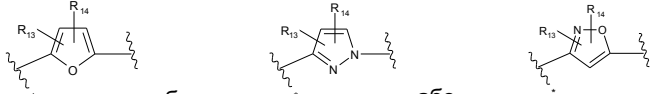
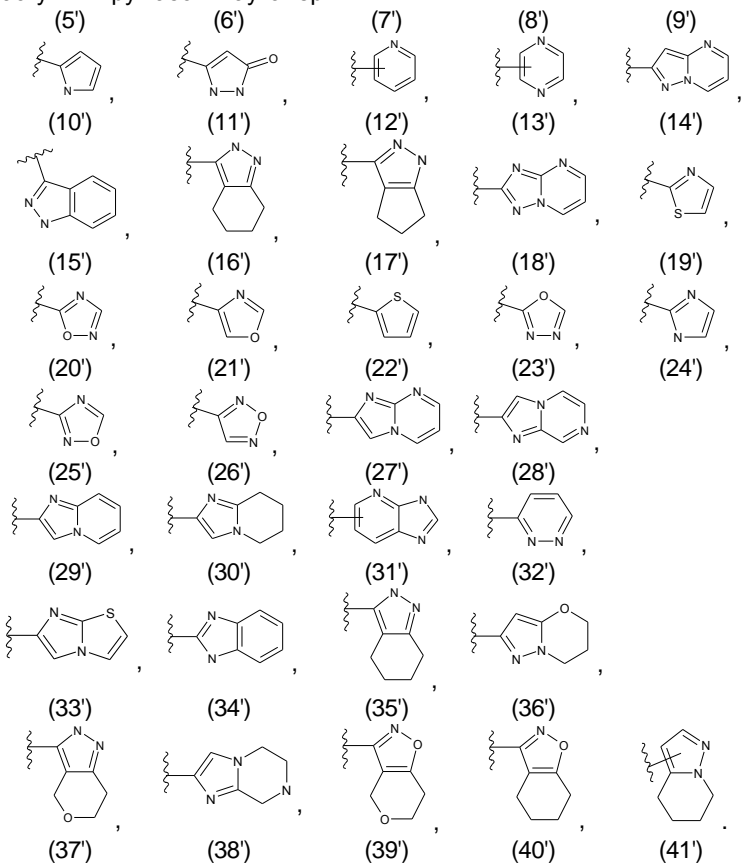
Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на винахід у зв'язку із закінченням строку чинності

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на винахід	(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на винахід
73832	28.07.2023	80713	30.07.2023
73833	28.07.2023	82196	29.07.2023
79483	31.07.2023		

Відмова від прав, що впливають з державної реєстрації частково

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата, з якої набирає чинності відмова від прав	(54) Назва винаходу	Обсяг правової охорони обмежено таким:
109535	09.08.2023	ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ КАРБОКСАМІДИ, ЯКІ МОДУЛЮЮТЬ АНДРОГЕНОВІ РЕЦЕПТОРИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ	<p>1. Сполука формули (II)</p>  <p>де</p>  <p>являє собою 5-членне гетероциклічне кільце, де від 1 до 3 із членів кільця являють собою гетероатоми;</p>

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата, з якої набирає чинності відмова від прав	(54) Назва винаходу	Обсяг правової охорони обмежено таким:
			<p> Z являє собою O, N, $C=O$ або $C=S$; X являє собою C або N; Y являє собою C або N; G являє собою CH, $C=O$ або $C=S$; M являє собою CH або O; R_1 являє собою водень, галоген, ціано, нітро або 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, і заміщене 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_1-галкілу, гідроксіC_1-галкілу, C_1-ацилу, піридинілу, морфолінілу і бензилу; R_2 являє собою водень, галоген, ціано, нітро, аміно, C_1-галкіл, галогенC_1-галкіл, гідроксіC_1-галкіл, тіоC_1-галкіл або C_1-галкокси; R_3 являє собою водень, галоген або C_1-галкіл, або R_2 і R_3 разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне карбоциклічне або гетероциклічне кільце, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, і заміщене 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_1-галкілу, гідроксіC_1-галкілу, C_1-ацилу, піридинілу, морфолінілу і бензилу; де щонайменше два з R_1, R_2 і R_3 не являють собою водень; R_4, R_4', R_5, R_6 і R_7 незалежно являють собою водень, C_1-галкіл, галогенC_1-галкіл або гідроксіC_1-галкіл; кільцевий атом E являє собою C або N; пунктирна лінія означає необов'язковий подвійний зв'язок; A являє собою 5-12-членне гетероциклічне кільце, яке має 1-4 гетероатоми, вибрані з N, O і S; R_8 являє собою водень, гідрокси, галоген, нітро, аміно, ціано, оксо, C_1-галкіл, C_1-галкокси, галогенC_1-галкіл, гідроксіC_1-галкіл, ціаноC_1-галкіл, аміноC_1-галкіл, оксоC_1-галкіл, C_1-галкоксиC_1-галкіл, метилсульфонамідоC_1-галкіл, оксиранC_1-галкіл, C_1-галкіламіно, гідроксіC_1-галкіламіно, C_1-галкоксиC_1-галкіламіно, C_1-галкіламіноC_1-галкіл, гідроксіC_1-галкіламіноC_1-галкіл, гідроксііміноC_1-галкіл, галогенC_1-галкілгідроксіC_1-галкіл, $-C(O)R_{10}$, $-OC(O)R_{17}$, $-NH-C(O)R_{18}$ або 5-12-членне карбоциклічне кільце або гетероциклічне кільце, яке має 1-4 гетероатоми, вибрані з N, O і S, і заміщене 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_1-галкілу, гідроксіC_1-галкілу, C_1-ацилу, піридинілу, морфолінілу і бензилу; де кожна група необов'язково приєднана до кільця A через C_1-галкіленовий лінкер; R_9 являє собою водень, галоген, C_1-галкіл, оксо, гідроксіC_1-галкіл, оксоC_1-галкіл або 5- або 6-членне карбоциклічне кільце або гетероциклічне кільце, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, і заміщене 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_1-галкілу, гідроксіC_1-галкілу, C_1-ацилу, піридинілу, морфолінілу і бензилу, де кожна група необов'язково приєднана до кільця A через C_1-галкіленовий лінкер; R_{10} являє собою водень, гідрокси, C_1-галкіл, гідроксіC_1-галкіл, галогенC_1-галкіл, C_1-галкокси, $NR_{11}R_{12}$ або 5-12-членне карбоциклічне кільце або гетероциклічне кільце, яке має 1-4 гетероатоми, вибрані з N, O і S, і заміщене 1-3 замісниками, вибраними з галогену, C_1-галкілу, гідроксіC_1-галкілу, C_1-ацилу, піридинілу, морфолінілу і бензилу; R_{11} являє собою водень, C_1-галкіл, гідроксіC_1-галкіл, аміноC_1-галкіл, C_1-галкіламіноC_1-галкіл, R_{12} являє собою водень або C_1-галкіл; R_{13} і R_{14} незалежно являють собою водень, C_1-галкіл, галоген, ціано або гідроксіC_1-галкіл; R_{17} являє собою C_1-галкіл, C_1-галкокси, аміноC_1-галкіл або C_1-галкіламіноC_1-галкіл; R_{18} являє собою C_1-галкіл, аміноC_1-галкіл або C_1-галкіламіноC_1-галкіл; і її фармацевтично прийнятні солі. </p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>2. Сполука за п. 1, де група (2'), (3') або (4') являє собою групу формули</p>

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата, з якої набирає чинності відмова від прав	(54) Назва винаходу	Обсяг правової охорони обмежено таким:
			<div data-bbox="735 300 1401 443">  <p>(2') або (3') , або (4') ,</p> </div> <p>де R_{13} і R_{14} незалежно являють собою водень, C_1-алкіл, галоген, ціано або гідроксигетил; і зірочкою вказана точка приєднання до кільця.</p> <p>3. Сполука за будь-яким з пп. 1 або 2, де кільце А являє собою одну з наступних груп або їх таутомерів</p> <div data-bbox="687 600 1433 1462">  </div> <p>4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де кільцевий атом Е являє собою С, R_1 являє собою галоген, C_1-алкіл, ціано, нітро або галогенC_1-алкіл, R_2 являє собою ціано, галоген або нітро, R_3 являє собою водень, галоген або C_1-алкіл, А є будь-якою однією з груп (5'), (6'), (7'), (8'), (12'), (20'), (21'), (27') і (28') або їх таутомерів, R_{13} і R_{14} являють собою водень, R_4 (і R_4', якщо прийнятно) являє собою водень або метил, R_5 являє собою водень або C_1-алкіл, R_6 (якщо прийнятно) являє собою водень, R_8 являє собою водень, C_1-алкіл, гідроксигетил, галоген, гідроксигетилноC_1-алкіл, 5- або 6-членне гетероциклічне кільце або $-C(O)R_{10}$, де R_{10} являє собою C_1-алкіл, і R_9 являє собою водень, галоген або C_1-алкіл.</p> <p>5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, представлена формулою (IV)</p>

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата, з якої набирає чинності відмова від прав	(54) Назва винаходу	Обсяг правової охорони обмежено таким:
			<div data-bbox="858 293 1262 450"> <p style="text-align: right;">, (IV)</p> </div> <p>де</p> <p>R₁ являє собою галоген, метил, ціано, нітро або трифторметил,</p> <p>R₂ являє собою ціано, галоген або нітро;</p> <p>R₃ являє собою водень, галоген або метил; і</p> <p>R₄ являє собою водень або метил;</p> <p>R₅ являє собою водень або C₁₋₃алкіл.</p> <p>6. Сполука за п. 5, де R₁ являє собою галоген, R₂ являє собою ціано, R₃ являє собою водень, галоген або метил, R₄ являє собою водень і R₅ являє собою метил.</p> <p>7. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 разом з фармацевтично прийнятним носієм.</p> <p>8. Спосіб лікування або профілактики пов'язаних з андрогеновими рецепторами станів, що включає введення суб'єкту, за необхідності цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.</p> <p>9. Спосіб за п. 8, де пов'язаний з андрогеновими рецепторами стан являє собою рак простати.</p>

КОРИСНІ МОДЕЛІ

Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель у зв'язку із закінченням строку чинності

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель	(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель
86444	30.07.2023	86862	30.07.2023
86452	01.08.2023	86871	01.08.2023
86453	01.08.2023	86872	01.08.2023
86454	01.08.2023	87457	01.08.2023
86455	01.08.2023	88521	29.07.2023

Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Ім'я або повне найменування та адреса володільця патенту	Ім'я або повне найменування та адреса правонаступника володільця патенту	Реєстраційний номер рішення
122907	Настечик Валентина Костянтинівна, вул. Канівська, буд. 22, м. Дніпро, 49000, Маркуль Руслан Володимирович, вул. Лазаряна, буд. 2, корп. 5, м. Дніпро, 49000, Тулей Юзеф Леонідович, вул. Кадетський гай, буд. 6, кв. 191, м. Київ, 03048	Григоренко Андрій Валерійович, вул. Соборна, 22, кв. 44, м. Дружківка, Донецька обл., 84200	2525
122962	Товариство з обмеженою відповідальністю "ЗАВОД ЗАЛІЗОБЕТОННИХ КОНСТРУКЦІЙ "БЕТОНЕНЕРГО", вул. Будіндустрії, буд. 5, м. Київ, 01013	Товариство з обмеженою відповідальністю "ЗАВОД ЗАЛІЗОБЕТОННИХ ВИРОБІВ "ДОРОЖНІ ТА ЕНЕРГЕТИЧНІ КОНСТРУКЦІЇ", вул. Будіндустрії, буд. 5, м. Київ, 01013	2526
143180, 143181	ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "РАФТПРОМ", вул. Киргизька, буд. 19, м. Харків, 61105	Богомолов Олег Олександрович, просп. Гагаріна, буд. 176, корп. 6, кв. 16, м. Харків, 61124	2527
149188, 149189, 149190	Забайрачний Віктор Іванович, вул. Машинобудівна, 21А, кв. 212, м. Київ, 03067, Левін Валері, 59 Marloes Road, Kensington, Great Britain, W8 6LE (GB)	Севен Оушенз Технолоджи Лімітед, 20-22 Wenlock Road, London N1 7GU, United Kingdom (GB)	2528

Виправлення очевидних помилок у публікаціях відомостей щодо державної реєстрації

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	(46) Дата публікації та номер бюлетеня	Слід читати
153153	24.05.2023, Бюл. № 21	(73) Рабізо Іван Георгійович, вул. Крилова, 109, м. Харків, 61137

ЗМІСТ

Відомості про заявки на державну реєстрацію винаходів	2.1
Розділ А: Життєві потреби людини	2.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	2.79
Розділ С: Хімія. Металургія	2.81
Розділ Е: Будівництво	2.128
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	2.129
Розділ G: Фізика	2.133
Розділ H: Електрика	2.138
 Відомості про державну реєстрацію винаходів	 3.1
Розділ А: Життєві потреби людини	3.1
Розділ С: Хімія. Металургія	3.7
Розділ Е: Будівництво	3.10
Розділ G: Фізика	3.11
Розділ H: Електрика	3.12
 Відомості про державну реєстрацію корисних моделей	 4.1
Розділ А: Життєві потреби людини	4.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	4.5
Розділ С: Хімія. Металургія	4.8
Розділ Е: Будівництво	4.9
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	4.12
Розділ G: Фізика	4.13
Розділ H: Електрика	4.17
 Сповіщення	 6.1.1
 Винаходи	 6.1.1
Зміна імені або повного найменування і/або адреси володільця патенту, чи зміна особи володільця патенту	6.1.1

Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на винахід	
у зв'язку із закінченням строку чинності	6.1.1
Відмова від прав, що впливають з державної реєстрації частково	6.1.1
Корисні моделі	6.2.1
Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель	
у зв'язку із закінченням строку чинності	6.2.1
Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель	6.2.1
Виправлення очевидних помилок у публікаціях відомостей щодо державної реєстрації ...	6.2.1

ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

**ВИНАХОДИ
КОРИСНІ МОДЕЛІ
КОМПОНУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВИХ
ВИРОБІВ**

**Бюлетень № 32, 2023
Том 1**

Відповідальний за випуск

І.Є. Матусевич

Редагування:

Добриніна І.В.
Белоус Т.П.
Грицай Н.П.
Зедгенідзе О.В.
Козирева В.Д.
Кондратська Н.Й.
Кухар І.В.

Солодовник А.О.
Харченко Р.Ч.

Комп'ютерна верстка:

Андрусенко Я.В.
Гуцалюк О.В.
Казбан М.М.
Мироненко І.М.