



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

ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

Том 1

Офіційний електронний
бюлетень

№ 6

2026 рік



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

ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

ВИНАХОДИ. КОРИСНІ МОДЕЛІ.
КОМПОНУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВИХ ВИРОБІВ.
ДОДАТКОВА ОХОРОНА ПРАВ НА ВИНАХОДИ

Том 1

Офіційний електронний бюлетень

Заснований 1993 року

Бюлетень № 6

Відомості, вміщені в даному бюлетені,
вважаються опублікованими 11 лютого 2026 р.



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, відомості про додаткову охорону прав на винаходи, сповіщення щодо винаходів, корисних моделей, компонувань напівпровідникових виробів та додаткової охорони прав на винаходи. Бюлетень може містити розділ «Офіційні повідомлення».

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

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

- | | |
|--|--|
| (11) номер реєстрації, що є номером патенту/номер сертифіката додаткової охорони | (66) номер (номери) та дата (дати) подання попередньої (попередніх) заявки (заявок), діловодство за якою (якими) припинено |
| (16) дата державної реєстрації додаткової охорони | (68) номер реєстрації, що є номером базового патенту |
| (21) номер заявки | (71) ім'я або повне найменування заявника (заявників) |
| (22) дата подання заявки | (72) ім'я винахідника (винахідників) |
| (23) інші дати | (73) ім'я або повне найменування, адреса володільця (володільців) патенту/володільця (володільців) сертифіката додаткової охорони та двобуквений код держави |
| (24) дата, з якої є чинними права на винахід (корисну модель) | (85) дата переходу міжнародної заявки до національної фази відповідно до Договору про патентну кооперацію |
| (31) номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції | (86) номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору про патентну кооперацію |
| (32) дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції | (92) номер та дата першого національного дозволу на розміщення продукту на ринку |
| (33) двобуквений код держави - учасниці Паризької конвенції чи регіональної організації, до якої подана попередня заявка | (94) строк дії сертифіката додаткової охорони |
| (41) дата публікації відомостей про заявку на державну реєстрацію винаходу та номер бюлетеня | (95) назва продукту, що охороняється основним патентом і стосовно якого було подано клопотання на отримання додаткової охорони |
| (46) дата публікації відомостей про державну реєстрацію патенту/сертифіката додаткової охорони та номер бюлетеня | (98) дата подання клопотання про видачу сертифіката додаткової охорони |
| (51) індекс (індекси) Міжнародної патентної класифікації | |
| (54) назва винаходу (корисної моделі) | |
| (57) формула винаходу (корисної моделі) | |
| (62) номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21) | |

ВІДОМОСТІ ПРО ЗАЯВКИ НА ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВІНАХОДІВ

Відомості в розділі публікуються в редакції заявника

Розділ А:

Життєві потреби людини

А 01

(21) а 2024 04251
(22) 30.01.2023

(51) МПК (2025.01)
A01H 1/00
A01H 1/06 (2006.01)
A01H 6/46 (2018.01)
C12N 9/22 (2006.01)

(31) 63/304,747

(32) 31.01.2022

(33) US

(85) 28.08.2024

(86) PCT/US2023/061525, 30.01.2023

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСЗ, ІНК. (US), МОН-
САНТО ТЕКНОЛОДЖІ ЛЛС (US)

(72) Моджика Джуліус (US), Ваттс Джозеф Метью (US),
Денг Моліан (US), Слевінскі Томас Луїс (US)

(54) СУПРЕСІЯ РЕАКЦІЇ УНИКНЕННЯ ЗАТІНЕННЯ У
РОСЛИН

(57) 1. Рослина або її частина, яка містить щонайменше
один ендегенний ген, що кодує поліпептид фітохрому
А (PHYA), де мутація знаходиться в шарнірній ділянці
поліпептиду PHYA.

2. Рослина або її частина за п. 1, де поліпептид PHYA
здатний регулювати відповідь на освітлення в рослині
(напр., реакцію уникнення затінення (SAR)).

3. Рослина або її частина за п. 1 або п. 2, де мутація
призводить до гіперактивного поліпептиду PHYA.

4. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 1-4, де
ендегенний ген, що кодує поліпептид PHYA, є геном
PHYA1, що кодує поліпептид PHYA1, або геном PHYA2,
що кодує поліпептид PHYA2.

5. Рослина або її частина за п. 4, де шарнірна ділянка
гена PHYA1 містить нуклеотидну послідовність
GGTACACTGAACGATGCCTTGAAGCCGGCCCCAGT
CATCTGGT (SEQ ID NO:76) та/або кодує амінокисло-
тну послідовність GTLNDALKPAQS SG (SEQ ID NO:79)
та/або

де шарнірна ділянка гена PHYA2 містить нуклеотидну
послідовність GGTACACTGAATGATGCCTCGAAGCCG
GCCAGGCATCTGGT (SEQ ID NO:78)
та/або кодує амінокислотну послідовність GTLNDAS-
KPAQASG (SEQ ID NO:80)

6. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 1-7, де
рослина є однодольною або дводольною.

7. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх
пунктів, де рослиною є кукурудза, соя, канола, пшениця,
рис, бавовник, цукрова тростина, цукровий буряк, ячмінь,

овес, люцерна, соняшник, сафлор, олійна пальма, кун-
жут, кокосова пальма, тютюн, картопля, батат, маніок,
кавове дерево, яблуня, слива, абрикос, персик, вишня,
груша, інжир, банан, цитрусові, какао, авокадо, олива,
мигдаль, волосський горіх, полуниця, кавун, перець, ви-
ноград, томати, огірок, ожина, малина, чорна малина
або види роду Brassica spp.

8. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 1-7, де
рослиною є кукурудза, опціонально - кукурудза з фе-
нотипом низькорослості/напівкарликовості.

9. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх
пунктів, де ендегенний ген, що кодує поліпептид PHYA:
(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 %
ідентичності послідовності з нуклеотидною послідо-
вністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72
або SEQ ID NO:73;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % іден-
тичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних
послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ
ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

с) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка
має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з
амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:71 або
SEQ ID NO:74; та/або

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % іденти-
чності послідовності з амінокислотною послідовністю
SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80.

10. Рослина або її частина за будь-яким з попере-
дніх пунктів, де шарнірна ділянка поліпептиду PHYA
містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:79
або SEQ ID NO:80 та/або кодується нуклеотидною
послідовністю SEQ ID NO:76 або SEQ ID NO:78.

11. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх
пунктів, де щонайменше одна мутація є заміщенням,
делецією та/або інсерцією, опціонально, де щонай-
менше одна мутація є заміщенням, яка призводить
до заміни амінокислоти в залишку S600 з посиленням
на нумерацію позиції залишку SEQ ID NO:71 або
SEQ ID NO:74.

12. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх
пунктів, де мутацією є делеція в рамці зчитування
або інсерція в рамці зчитування.

13. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 1-12, де
щонайменше одна мутація містить заміщення осно-
ви на А, Т, G або С, що призводить до заміни аміно-
кислоти, тим самим порушуючи шарнірну ділянку
поліпептиду, необов'язково, де амінокислотне замі-
щення знаходиться в залишку S600 з посиленням на
нумерацію позиції залишку SEQ ID NO:71 або SEQ
ID NO:74.

14. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 1-12,
де щонайменше одна мутація в ендегенному гені,
яка кодує поліпептид PHYA, містить делецію в рамці
зчитування.

15. Рослина або її частина за п. 14, де делеція в рамці зчитування включає щонайменше три послідовні пари основ із шарнірної ділянки, закодованої ендеогенним геном (напр., щонайменше 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 33, 36, 39 або 42 послідовних пар основ SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73, опціонально, де делеція знаходиться в ділянці гена, що кодує поліпептид PHYA, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78).

16. Рослина або її частина за п. 14 або п. 15, де ендеогенний ген, що кодує поліпептид PHYA, кодує шарнірну ділянку, і делеція в рамці зчитування - це делеція всієї або частини шарнірної ділянки, закодованої ендеогенним геном (напр., делеція в рамці зчитування від щонайменше 3 до приблизно 42 послідовних пар основ, напр., щонайменше 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 33, 36, 39 або 42 пар основ SEQ ID NO:76 або SEQ ID NO:78).

17. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 12 або 14-16, де делеція в рамці зчитування призводить до делеції щонайменше від 1 амінокислотного залишка до приблизно 14 амінокислотних залишків (напр., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, або 14 амінокислотних залишків) шарнірної ділянки поліпептиду PHYA, опціонально приблизно 3, 4, 5, або 6 амінокислотних залишків, опціонально приблизно 3, 5 або 6 амінокислотних залишків.

18. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 1-12, де щонайменше одна мутація в ендеогенному гені, що кодує поліпептид PHYA, містить інсерцію в рамці зчитування.

19. Рослина або її частина за п. 12 або п. 18, де інсерція в рамці зчитування призводить до інсерції щонайменше від 1 амінокислотного залишка до приблизно 14 або більше амінокислотних залишків.

20. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація в ендеогенному гені, що кодує поліпептид PHYA, це домінантно-негативний алель, напівдомінантний алель, алель слабкої втрати функції, гіпоморфна мутація або гіперморфна мутація.

21. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 1-19, де щонайменше одна мутація в ендеогенному гені, що кодує поліпептид PHYA є домінантно-негативним алелем.

22. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є неприродною мутацією.

23. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якої із SEQ ID NO:87-92 або SEQ ID NO:114-116 та/або мутованого поліпептиду PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:93-95.

24. Рослинна клітина, що містить систему редагування, яка включає: (а) асоційований ефektorний білок CRISPR-Cas; та

(б) направляючу нуклеїнову кислоту (gPHK, gДНК, sgPHK, sgДНК), яка має спейсерну послідовність із комплементарністю до ендеогенного цільового гена, що кодує поліпептид фітохрому А (PHYA).

25. Рослинна клітина за п. 24, де поліпептид PHYA є поліпептидом PHYA1 або поліпептидом PHYA2.

26. Рослинна клітина за п. 24 або п. 25, де ендеогенний ген-мішень, що кодує поліпептид PHYA:

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(б) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

(с) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(д) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80.

27. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 24-26, де направляюча нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність (спейсер) будь-якої з SEQ ID NO:81-86.

28. Рослинна клітина, що містить мутацію в шарнірній ділянці гена фітохрому А (PHYA), де мутація є заміщенням, інсерцією та/або делецією, яка вводиться в ген PHYA за допомогою системи редагування, що містить домен зв'язування нуклеїнової кислоти, який зв'язується з сайтом-мішенню в гені PHYA; при цьому ген PHYA:

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(б) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

(с) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(д) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80.

29. Рослинна клітина за п. 28, де ген PHYA є геном PHYA1 або геном PHYA2.

30. Рослинна клітина за п. 29, де шарнірна ділянка гена PHYA1 містить нуклеотидну послідовність GGTACACTGAACGATGCCTTGAAGCCGGCCAGT CATCTGGT (SEQ ID NO:76) та/або кодує амінокислотну послідовність GTLNDALKPAQSSG (SEQ ID NO:79) та/або шарнірна ділянка гена PHYA2 містить нуклеотидну послідовність GGTACACTGAATGATGC CTGAAGCCGGCCAGGCATCTGGT (SEQ ID NO:78) та/або кодує амінокислотну послідовність GTLNDAS KPAQASG (SEQ ID NO:80).

31. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 28-30, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти системи редагування походить від полінуклеотид-керованої ендеонуклеази, ендеонуклеази CRISPR-Cas (напр., ефektorного білка CRISPR-Cas), нуклеази "цинкового пальця", ефektorної нуклеази, подібної до активатора транскрипції (TALEN) та/або білка родини Argonaute.

32. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 28-31, де мутація є делецією всієї або частини шарнірної ділянки поліпептиду PHYA.

33. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 28-32, де делеція є делецією в рамці зчитування або інсерцією в рамці зчитування.

34. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 28-33, де мутація включає заміщення основи на А, Т, G або С, опціонально, де заміщення основи призводить до заміщення амінокислоти, опціонально, амінокислотного заміщення в залишку S600 з посиланням на нумерацію позиції залишку SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74.

35. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 28-34, де рослинна клітина є клітиною кукурудзи, сої, канолі, пшениці, рису, бавовни, цукрової тростини, цукрового буряка, ячменю, вівса, люцерни, соняшника, сафлору, олійної пальми, кунжуту, кокосової пальми, тютюну, картоплі, батату, маниоку, кавового дерева, яблуні, сливи, абрикоса, персика, вишні, груші, інжиру, банана, цитрусових, какао, авокадо, оливи, мигдалю, волоського горіха, полуниці, кавуна, перцю, винограду, томатів, огірка, ожини, малини, чорної малини або видів роду Brassica spp.

36. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 24-35, де мутація є неприродною мутацією.

37. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 24-36, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:87-92 або SEQ ID NO:114-116 та/або мутованого поліпептиду PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:93-95

38. Рослина, регенерована з частини рослини за будь-яким з пп. 1-23 або із рослинної клітини за будь-яким з пп. 24-37.

39. Рослина за будь-яким з пп. 1-23 або 38, де рослина має послаблену реакцію уникнення затінення.

40. Рослина за п. 38 або п. 39, де рослиною є кукурудза, необов'язково - кукурудза з фенотипом низькорослості/напівкарликовості.

41. Рослина за п. 38 або п. 39, де рослиною є пшениця.

42. Спосіб отримання безлічі рослин, які мають підвищену врожайність, коли кожна рослина з безлічі рослин висаджується в безпосередній близькості одна до одної, спосіб, який включає посадку двох або більше рослин за будь-яким з пп. 1-23 або 38-41 в безпосередній близькості одна від одної, тим самим забезпечуючи безліч рослин із підвищеною врожайністю порівняно з сукупністю контрольних рослин, висаджених у безпосередній близькості одна до одної.

43. Спосіб отримання/селекції безтрансгенної рослини з відредагованим геномом (напр., із редагованими основами), який включає:

(а) схрещування рослини за будь-яким з пп. 11-23 або 38-41 з рослиною, вільною від трансгенів, тим самим вводячи мутацію або модифікацію в рослину, яка є вільною від трансгенів; та

(б) вибір рослини-потомства, яка містить мутацію, але не містить трансгенів, таким чином створюючи вільну від трансгенів рослину з відредагованим геномом (напр., із відредагваною основою).

44. Спосіб створення мутації в ендогенному гені фітохрому А (PHYA) у рослині, що включає:

(а) націлення системи редагування генів на частину гена PHYA, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78; та

(б) вибір рослини, яка містить модифікацію, розташовану в ділянці гена PHYA, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78.

45. Спосіб генерування варіації в поліпептиді фітохрому А (PHYA), що включає: введення системи редагування в рослинну клітину, де система редагування націлена на область гена фітохрому А (PHYA), яка кодує поліпептид PHYA, та контактування ділянки гена PHYA з системою редагування, тим самим вводячи мутацію в ген PHYA і створюючи варіації в поліпептиді PHYA рослинної клітини.

46. Спосіб за п. 45, де ген PHYA містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73 та/або кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74.

47. Спосіб за п. 45 або п. 46, де ділянка гена PHYA, яка є мішенню, має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78

48. Спосіб за будь-яким з пп. 45-47, де варіація генерується в ділянці поліпептиду PHYA, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80.

49. Спосіб за будь-яким з пп. 45-48, де контакт ділянки ендогенного гена PHYA в рослинній клітині із системою редагування дає рослинну клітину, яка містить у своєму геномі відредагований ген PHYA, спосіб, який додатково включає (а) регенерацію рослини з рослинної клітини; (б) самозапилення рослини для отримання потомства рослин (E1); (с) аналіз рослин-нащадків із пункту (б) на знижену реакцію уникнення затінення; та (d) відбір рослин потомства, що виявляють фенотип зниженої реакції уникнення затінення порівняно з контрольною рослиною.

50. Спосіб за п. 49 додатково включає: (е) самозапилення відібраних рослин-нащадків із пункту (d) для отримання рослин-нащадків (E2); (f) аналіз рослин-нащадків із пункту (е) на предмет зниженої реакції уникнення затінення; та (g) відбір рослин потомства, що виявляють фенотип зниженої реакції уникнення затінення порівняно з контрольною рослиною, опціонально, повторення від пункту (е) до пункту (g) один або більше додаткових разів.

51. Спосіб виявлення мутантного гена PHYA (мутації в ендогенному гені PHYA) у рослині, що включає виявлення в геномі рослини гена PHYA, який має щонайменше одну мутацію в ділянці, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78.

52. Спосіб за п. 51, де виявлений мутантний ген PHYA містить послідовність нуклеїнової кислоти, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:87-92 або SEQ ID NO:114-116

та/або кодує мутований поліпептид PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:93-95.

53. Спосіб редагування певної ділянки в геномі рослинної клітини, де спосіб включає сайт-специфічне розщеплення цільової ділянки в ендегенному гені фітохрому A (PHYA) у рослинній клітині, при цьому ген PHYA:

(a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

(c) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80, тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені PHYA рослинної клітини.

54. Спосіб за п. 53, де редагування призводить до мутації в шарнірній ділянці поліпептиду PHYA, який кодується ендегенним геном PHYA.

55. Спосіб за п. 53 або п. 54, де редагування призводить до мутації в ендегенному гені PHYA, який продукує гіперактивний поліпептид PHYA.

56. Спосіб за будь-яким і пп. 53-55, який додатково включає регенерацію рослини з рослинної клітини, що включає редагування в ендегенному гені PHYA для отримання рослини, яка містить редагування в її ендегенному гені PHYA.

57. Спосіб за п. 56, де рослина, що містить редагування у своєму ендегенному гені PHYA, має ослаблену реакцію уникнення затінення порівняно з контрольною рослиною, яка не містить редагування.

58. Спосіб за будь-яким з пп. 53-57, де ендегенний ген PHYA є геном PHYA1 або геном PHYA2.

59. Спосіб за п. 58, де шарнірна ділянка, задована геном PHYA1, містить нуклеотидну послідовність GGTACACTGAACGATGCCTTGAAGCCGCCAGT CATCTGGT (SEQ ID NO:76) та/або містить амінокислотну послідовність GTLNDALKPAQSSG (SEQ ID NO:79) та/або шарнірна ділянка, задована геном PHYA2, містить нуклеотидну послідовність GGTACACTGAATGATGCCTCGAAGCCGCCAGT GCATCTGGT (SEQ ID NO:78) та/або містить амінокислотну послідовність GTLNDASKPAQASG (SEQ ID NO:80).

60. Спосіб за будь-яким з пп. 53-59, де редагування призводить до неприродної мутації.

61. Спосіб за будь-яким з пп. 53-60, де редагування призводить до мутантного гена PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:87-92 або SEQ ID NO:114-116 та/або мутованого поліпептиду PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:93-95.

62. Спосіб отримання рослини, який включає:

(a) контактування популяції рослинних клітин, які містять ендегенний ген, що кодує поліпептид фітохро-

му A (PHYA), з нуклеазою, націленою на ендегенний ген, де нуклеаза пов'язана з доменом зв'язування нуклеїнової кислоти, який зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені, при цьому ендегенний ген:

(i) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(ii) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78

(iii) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(iv) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80;

(b) відбір рослинної клітини з популяції, що містить мутацію в ендегенному гені, який кодує поліпептид PHYA, де мутація є заміщенням та/або делецією щонайменше одного амінокислотного залишку в поліпептиді (iii) або (iv) або у поліпептиді, задованому будь-якою із нуклеотидних послідовностей (i) або (ii), де мутація модифікує шарнірну ділянку поліпептиду PHYA; та

(c) вирощування вибраної рослинної клітини в рослину, що містить мутацію в ендегенному гені, який кодує поліпептид PHYA

63. Спосіб зменшення/супресії реакції уникнення затінення у рослині, який включає: (a) контактування рослинної клітини, яка містить ендегенний ген фітохрому A (PHYA), що кодує поліпептид PHYA, з нуклеазою, націленою на ендегенний ген, де нуклеаза пов'язана з доменом зв'язування нуклеїнової кислоти, який зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені PHYA, при цьому ендегенний ген PHYA:

(i) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(ii) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78

(iii) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(iv) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80, тим самим продукуючи рослинну клітину, яка містить мутацію в ендегенному гені PHYA, що кодує поліпептид PHYA; та

(b) вирощування рослинної клітини в рослину, тим самим зменшуючи/пригнічуючи реакцію уникнення затінення в рослині.

64. Спосіб за п. 62 або п. 63, де ендегенний ген PHYA кодує поліпептид PHYA1 або поліпептид PHYA2.

65. Спосіб отримання рослини або її частини, яка містить щонайменше одну клітину, яка має мутацію в ендегенному гені фітохрому A (PHYA), де спосіб включає контактування сайту-мішені в ендегенному гені PHYA в рослині або його частині з нуклеазою, що містить

домен розщеплення та домен зв'язування нуклеїнової кислоти, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти нуклеази зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені PHYA, де ендегенний ген PHYA

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

(c) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80, тим самим створюючи рослину або її частину, яка містить щонайменше одну клітину, що має мутацію в ендегенному гені PHYA.

66. Спосіб за п. 65, де мутація в ендегенному гені PHYA продукує гіперактивний поліпептид PHYA.

67. Спосіб за п. 65 або п. 66, де ендегенний ген PHYA є ендегенним геном PHYA1 або ендегенним геном PHYA2.

68. Спосіб отримання рослини або її частини, що включає мутацію в шарнірній ділянці ендегенного поліпептиду фітохрому А (PHYA), де спосіб включає контактування сайту-мішені в ендегенному гені PHYA в рослині або його частині з нуклеазою, що містить домен розщеплення та ДНК-зв'язувальний домен, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти нуклеази зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені PHYA, де ендегенний ген PHYA:

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

(c) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80, тим самим створюючи рослину або її частину, що має ендегенний поліпептид PHYA з модифікованою шарнірною ділянкою.

69. Спосіб за п. 68, де ендегенний ген PHYA є ендегенним геном PHYA1 або ендегенним геном PHYA2.

70. Спосіб за п. 68 або п. 69, де ендегенний ген PHYA1 кодує шарнірну ділянку, яка містить амінокислотну послідовність GTLNDALKPAQSSG (SEQ ID NO:79), що кодується нуклеотидною послідовністю GGTACACT GAACGATGCCTTGAAGCCGCCAGTCATCTGGT (SEQ ID NO:76) та/або ендегенний ген PHYA2 кодує шарнірну ділянку, яка містить амінокислотну послідовність GTLNDASKPAQASG (SEQ ID NO:80), що кодується нуклеотидною послідовністю GGTACACT

GAATGATGCCTCGAA-

GCCGGCCCCAGGCATCTGGT (SEQ ID NO:78).

71. Спосіб за будь-яким з пп. 65-70, де отримана рослина демонструє знижену реакцію уникнення затінення порівняно з контрольною рослиною.

72. Спосіб за будь-яким з пп. 57-61, 63, 64, або 71, де рослина зі зниженою реакцією на уникнення затінення містить принаймні один із наступних фенотипів: підвищена врожайність, зменшена висота, зменшене співвідношення пагін:корінь, зменшена довжина листка; підвищена механічна міцність стебел; знижений рівень полягання; уповільнене старіння; підвищена ефективність фотосинтезу та наливання зерна; та/або посилені захисні реакції проти хвороботворних мікроорганізмів і трав'янистих тварин при посадці в безпосередній близькості від однієї або кількох рослин у порівнянні з рослиною, яка не має зниженої реакції уникнення затінення при висадці в безпосередній близькості до однієї або кількох інших рослин.

73. Спосіб за будь-яким з пп. 62-72, де нуклеаза розрізає ендегенний ген PHYA, і в шарнірну ділянку поліпептиду PHYA, що кодується цим ендегенним геном, вводиться мутація.

74. Спосіб за п. 73, де шарнірна ділянка поліпептиду PHYA містить амінокислотну послідовність GTLNDAL KPAQSSG (SEQ ID NO:79) або амінокислотну послідовність GTLNDASKPAQASG (SEQ ID NO:80).

75. Спосіб за будь-яким з пп. 62-72, де мутація є неприродною мутацією.

76. Спосіб за будь-яким з пп. 62-75, де мутація є заміщенням, інсерцією та/або делецією.

77. Спосіб за будь-яким з пп. 62-76, де нуклеаза є нуклеазою "цинкового пальця", нуклеазами, подібними до ефекторів активаторів транскрипції (TALEN), ендеонуклеазою (напр., FokI) або ефекторним білком CRISPR-Cas.

78. Спосіб за будь-яким з пп. 62-77, де ендегенний поліпептид PHYA є ендегенним поліпептидом PHYA1 або ендегенним поліпептидом PHYA2.

79. Спосіб за будь-яким з пп. 62-78, де поліпептид PHYA здатний регулювати відповідь на освітлення в рослині (напр., реакцію уникнення затінення (SAR)).

80. Спосіб за будь-яким з пп. 62-79, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою із SEQ ID NO:87-92 або SEQ ID NO:114-116 та/або мутованого поліпептиду PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:93-95.

81. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені, що кодує поліпептид PHYA, при цьому ендегенний ген містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73; або кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або сайт-мішень, що містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78; або кодує послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентич-

ності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80.

82. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 81, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, що має нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NO:81-86.

83. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 81 або п. 82, де поліпептид PHYA є поліпептидом PHYA1 або поліпептидом PHYA2.

84. Система, що містить направляючу нуклеїнову кислоту за будь-яким із пп. 81-83 і ефекторний білок CRISPR-Cas, який асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою.

85. Система за п. 84, додатково містить нуклеїнову кислоту *tracr*, яка асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою та ефекторним білком CRISPR-Cas, опціонально, де нуклеїнова кислота *tracr* і направляюча нуклеїнова кислота ковалентно пов'язані.

86. Система редагування генів, що містить ефекторний білок CRISPR-Cas у поєднанні з направляючою нуклеїновою кислотою, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, яка зв'язується з геном фітохрому A (PHYA).

87. Система редагування генів за п. 86, де ген PHYA: (a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

(c) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80.

88. Система редагування генів за п. 86 або п. 87, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, що має нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NO:81-86.

89. Система редагування генів за будь-яким з пп. 86-88, що додатково містить нуклеїнову кислоту *tracr*, яка асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою та ефекторним білком CRISPR-Cas, опціонально, де нуклеїнова кислота *tracr* і направляюча нуклеїнова кислота ковалентно пов'язані.

90. Система редагування генів за будь-яким з пп. 86-89, де ген PHYA є геном PHYA1 або геном PHYA2.

91. Комплекс, що містить ефекторний білок CRISPR-Cas, який містить домен розщеплення та направляючу нуклеїнову кислоту, де направляюча нуклеїнова кислота зв'язується з сайтом-мішенню в гені фітохрому A (PHYA), при цьому ген PHYA:

(a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

(c) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амі-

нокислотною послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80, де домен розщеплення розщеплює цільовий ланцюг у гені PHYA.

92. Експресійна касета, яка містить (a) полінуклеотид, який кодує ефекторний білок CRISPR-Cas, що містить домен розщеплення та (b) направляючу нуклеїнову кислоту, яка зв'язується з сайтом-мішенню у гені фітохрому A (PHYA), де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, яка комплементарна цільовому сайту в гені PHYA та зв'язується з ним, при цьому ген PHYA:

(a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:72 або SEQ ID NO:73;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78;

(c) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:71 або SEQ ID NO:74; та/або

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO:79 або SEQ ID NO:80.

93. Комплекс за п. 91 або експресійна касета за п. 92, де ген PHYA є геном PHYA1 або геном PHYA2.

94. Нуклеїнова кислота, що кодує поліпептид фітохрому A (PHYA), який має мутовану шарнірну ділянку.

95. Нуклеїнова кислота за п. 94, де поліпептид PHYA є поліпептидом PHYA1 або поліпептидом PHYA2.

96. Нуклеїнова кислота за п. 94 або п. 95, де шарнірна ділянка поліпептиду PHYA містить амінокислотну послідовність GTLNDALKPAQSSG (SEQ ID NO:79) або амінокислотну послідовність GTLNDASKPAQASG (SEQ ID NO:80).

97. Нуклеїнова кислота за будь-яким з пп. 94-96, де нуклеїнова кислота містить мутований ген PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:87-92 або SEQ ID NO:114-116 та/або кодує мутований поліпептид PHYA, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:93-95.

98. Модифікований поліпептид PHYA, що містить послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID NO:93-95.

99. Рослина або її частина, що містить нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 94-97 або модифікований поліпептид за п. 98.

100. Рослина кукурудзи або її частина, що містить нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 94-97 та/або модифікований поліпептид PHYA за п. 98, опціонально, де рослина кукурудзи є низькорослою/має напівкарликовий фенотип.

101. Рослина пшениці або її частина, що містить нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 94-97 та/або модифікований поліпептид PHYA за п. 98.

102. Рослина за п. 99, рослина кукурудзи за п. 100 або рослина пшениці за п. 101, що має знижену реакцію уникнення затінення.

103. Рослина, рослина кукурудзи або рослина пшениці за п. 100, яка додатково має підвищену врожайність, зменшену висоту, зменшене співвідношення пагін: корінь, зменшену довжину листка; підвищену механічну міцність стебел; знижений рівень полягання; уповільнене старіння; підвищену ефективність фотосинтезу та наливання зерна; та/або посилені захисні реакції проти хвороботворних мікроорганізмів і травоїдних тварин при посадці в безпосередній близькості з однією або кількома рослинами, рослинами кукурудзи, та/або рослинами пшениці, які мають знижену реакцію уникнення затінення у порівнянні з рослиною кукурудзи або пшениці, які не мають зниженої реакції уникнення затінення та висаджені в безпосередній близькості від однієї або кількох рослин, які не мають зниженої реакції уникнення затінення.

104. Рослина кукурудзи або її частина, яка містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені фітохрому A (PHYA), який розташований на хромосомі 1 і має ідентифікаційний номер гена (ID гена) GRMZM2G157727 або розташований на хромосомі 5 і має ідентифікаційний номер гена (ID гена) GRMZM2G181028, опціонально, де мутація є неприродною мутацією.

105. Направляюча нуклеїнова кислота, що зв'язується з цільовою нуклеїновою кислотою в ендегенному гені Фітохром A (PHYA), який розташований на хромосомі 1 і має ідентифікаційний номер гена (ID гена) GRMZM2G157727 або розташований на хромосомі 5 і має ідентифікаційний номер гена (ID гена) GRMZM2G181028.

106. Спосіб отримання рослини, що містить мутацію в ендегенному гені PHYA і щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес, де спосіб включає: схрещування першої рослини, яка є рослиною за будь-яким з пп. 1-23 або 38-41, або 99-104, з другою рослиною, яка містить щонайменше один полінуклеотид, що представляє інтерес для отримання рослин-нащадків; та

відбір рослин-нащадків, які містять мутацію в гені PHYA та щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес, тим самим створюючи рослину, яка містить мутацію в ендегенному гені PHYA і щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес.

107. Спосіб отримання рослини, яка містить мутацію в ендегенному гені PHYA, і щонайменше одного полінуклеотиду, який становить інтерес, де спосіб включає: введення щонайменше одного полінуклеотиду, який становить інтерес, в рослину за будь-яким з пп. 1-23 або 38-41, або 99-104, тим самим створюючи рослину, що містить мутацію в гені PHYA і щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес.

108. Спосіб отримання рослини, яка містить мутацію в ендегенному гені PHYA та демонструє фенотип покращених ознак урожайності, покращеної архітектури рослини та/або покращених захисних ознак, який включає:

схрещування першої рослини, яка є рослиною за будь-яким з пп. 1-23 або 38-41, або 99-104, з другою рослиною, яка демонструє фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або покращеними захисними властивостями; та

відбір рослин-нащадків, що містять мутацію в гені PHYA та мають фенотип із покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або

покращеними захисними властивостями, тим самим створюючи рослину, яка містить мутацію в ендегенному гені PHYA та демонструє фенотип із покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або покращеними захисними властивостями порівняно з контрольною рослиною.

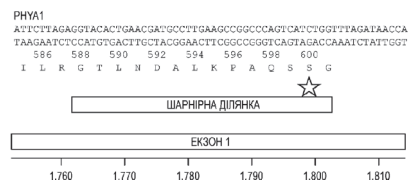
109. Спосіб контролю бур'янів у контейнері (напр., горщику, лотку для розсади тощо), камері для вирощування, теплиці, полі, зоні відпочинку, газоні або уздовж дороги, що включає нанесення гербіциду на одну або кілька (множину) рослин за будь-яким з пп. 1-23 або 38-41, або 99-104, які ростуть у контейнері, камері для вирощування, теплиці, полі, зоні відпочинку, на газоні або уздовж дороги, тим самим здійснюючи контроль бур'янів у відповідному місці, де ростуть ці рослини.

110. Спосіб зменшення поїдання рослини комахами, що включає нанесення інсектициду на одну або кілька рослин за будь-яким з пп. 1-23 або 38-41, або 99-104, тим самим зменшуючи поїдання однієї чи кількох рослин комахами.

111. Спосіб зменшення грибкового захворювання на рослині, що включає застосування фунгіциду до однієї або кількох рослин за будь-яким з пп. 1-23 або 38-41, або 99-104, тим самим зменшуючи грибкове захворювання на одній або кількох рослинах.

112. Спосіб за п. 110 або п. 111, де одна або більше рослин вирощуються у контейнері, кліматичній камері, теплиці, на полі, у рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги.

113. Спосіб за будь-яким з пп. 106-112, де полінуклеотид, що становить інтерес, є полінуклеотидом, який забезпечує стійкість до гербіцидів, стійкість до комах, стійкість до хвороб, підвищену врожайність, підвищену ефективність використання поживних речовин або стійкість до абіотичного стресу.



ФІГ. 1

(21) а 2024 01562

(22) 29.08.2022

(51) МПК

A01H 1/06 (2006.01)

A01H 5/10 (2018.01)

C12N 9/16 (2006.01)

C07K 14/415 (2006.01)

(31) 63/238,394

(32) 30.08.2021

(33) US

(85) 25.03.2024

(86) PCT/US2022/075555, 29.08.2022

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСІЗ, ІНК. (US)

(72) Метью Лоліта Джордж (US), Чжан Сяоюй (US)

(54) МОДИФІКАЦІЯ ГЕНІВ УБІКВІТИНЗВ'ЯЗУЮЧОЇ ПЕПТИДАЗИ У РОСЛИН ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ВРОЖАЙНОСТІ

(57) 1. Рослина сої або її рослинна частина, яка містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені убікві-

тинзв'язуючої пептидази (DA1), який кодує поліпептид убіквітинзв'язуючої пептидази (DA1), де ендегенний ген DA1 (i) містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:69, 70, 109 або 110, (ii) містить ділянку, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю будь-якої з SEQ ID №№:72-101 або 112-139, (iii) кодує послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до SEQ ID №:71 або SEQ ID №:111 або (iv) кодує ділянку, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:102-108 або 140-146.

2. Рослина сої або її рослинна частина за п. 1, де ендегенний ген DA1 - це ендегенний ген DA1-1 або ендегенний ген DA1-2.

3. Рослина сої або її рослинна частина за п. 1 або п. 2, де щонайменше одна мутація є домінантною мутацією, напівдомінантною мутацією або домінантною негативною мутацією.

4. Рослина сої або її рослинна частина за п. 1 або п. 2, де щонайменше одна мутація є нульовою мутацією.

5. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1, 2 або 4, де щонайменше одна мутація є рецесивною мутацією.

6. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-5, де щонайменше одна мутація є заміщенням основи, делецією основи та/або інсерцією основи.

7. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше одна мутація містить заміщення основи на A, T, G або C.

8. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-7, де щонайменше одна мутація містить заміщення основи A на G або G на A.

9. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше одна мутація є делецією щонайменше однієї пари основ.

10. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше одна мутація є делецією від приблизно 1 пари основ до приблизно 100 послідовних пар основ.

11. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше одна мутація є інсерцією щонайменше однієї пари основ.

12. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 6, 9 або 10, де інсерція основи або делеція основи є інсерцією в рамці читування або делецією в рамці читування.

13. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. у 6, 9 або 10, де інсерція основи або делеція основи - це інсерція або делеція поза рамкою читування.

14. Рослина сої або її рослинна частина за п. 13, де інсерція або делеція поза рамкою читування генерує/призводить до передчасного стоп-кодону.

15. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 2-12, де щонайменше одна мутація знаходиться в 5' ділянці або 3' ділянці гена DA1.

16. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація в ендегенному гені DA1 призводить до мутації одного або кількох амінокислотних залишків, розташованих у ділянці закодованого поліпептиду (поліпептиду убіквітинзв'язуючої пептидази (DA1)), яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:102-108 або 140-146.

17. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до заміщення будь-якого одного або кількох амінокислотних залишків, розташованих в ділянці, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:102-108 або 140-146.

18. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до заміщення будь-якого одного або кількох амінокислотних залишків, розташованих в ділянці, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:103-108, 141, 142 або 144-146.

19. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до заміщення амінокислотного залишку, розташованого: в положенні 312 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:71 або в положенні 379 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:111.

20. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 7, 8, 17, 18 або 19, де заміщенням є заміщення аргініну (R) на лізин (K) (R>K).

21. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина сої, що містить щонайменше одну мутацію, має фенотип однієї або декількох покращених ознак врожайності у порівнянні з рослиною сої, позбавленою щонайменше однієї мутації.

22. Рослина сої або її рослинна частина за п. 21, де одна або більше покращених ознак врожайності включають підвищену врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листка, збільшену кількість квіток, збільшену кількість стручків, включаючи збільшення кількості стручків на вузол та/або збільшення кількості стручків на рослину, збільшену кількість насінин у стручку, збільшену кількість насінин, збільшений розмір насінини та/або збільшену масу насінин.

23. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до мutowаного гена DA1, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:154-158.

24. Спосіб редагування певної ділянки в геномі рослинної клітини сої, де спосіб включає: розщеплення, специфічним для сайту способом, сайту-мішені в межах ендегенного гена убіквітинзв'язуючої пептидази (DA1) в рослинній клітині сої, причому ендегенний ген DA1:

(a) містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:69, 70, 109 або 110,

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:72-101 або 112-139,

(c) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з SEQ ID №:71 або SEQ ID №:111,

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю будь-якої з SEQ ID №№:102-108 або 140-146, тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені

DA1 рослинної клітини сої і продукуючи рослинну клітину сої, що містить редагування в ендегенному гені DA1.

25. Спосіб за п. 24, де ендегенний ген DA1 - це ендегенний ген DA1-1 або ендегенний ген DA1-2.

26. Спосіб за п. 24 або п. 25, який додатково включає регенерацію рослини сої з рослинної клітини сої, що містить редагування в ендегенному гені DA1 для отримання рослини сої, що містить редагування в її ендегенному гені DA1.

27. Спосіб за будь-яким з пп.24-26, де рослина сої, що містить редагування в ендегенному гені DA1, демонструє фенотип однієї або декількох покращених ознак врожайності у порівнянні з рослиною сої, позбавленою щонайменше однієї мутації.

28. Спосіб за п. 27, де одна або більше покращених ознак врожайності включають підвищену врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листка, збільшену кількість квіток, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насінин у стручку, збільшену кількість насінин, збільшений розмір насінини, та/або збільшену масу насінини порівняно з контрольною рослиною сої, позбавленою щонайменше однієї мутації.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 24-28, де ендегенний ген DA1 кодує поліпептид убіквітинзв'язуючої пептидази (DA1) і редагування призводить до зміни амінокислотних залишків поліпептиду DA1, розташованих: в положенні 312 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:71 або в положенні 379 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:111.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 24-29, де редагування призводить до мутованої нуклеїнової кислоти DA1, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:154-158.

31. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в гені убіквітинзв'язуючої пептидази (DA1), де сайт-мішень знаходиться в ділянці гена DA1, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:72-101 або 112-139.

32. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 31, де сайт-мішень знаходиться в ділянці гена DA1, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:74-76, 78-80, 82-85, 89-96, 99-101, 114-116, 119, 120, 123-126, 128-131, 133-135, 138 або 139.

33. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 31 або п. 32, де сайт-мішень знаходиться в ділянці гена DA1, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:82-85, 99-101, 123-126, 138 або 139.

34. Направляюча нуклеїнова кислота за будь-яким з пп. 31-33, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, який містить нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID №№:147-153.

35. Нуклеїнова кислота, яка кодує модифікований поліпептид убіквітинзв'язуючої пептидази (DA1), що містить мутацію в амінокислотному залишку, розташованому в ділянці поліпептиду DA1, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше

90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:102-108 або 140-146.

36. Нуклеїнова кислота за п. 35, де мутація знаходиться в амінокислотному залишку, розташованому в ділянці поліпептиду DA1, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:103-108, 141, 142 або 144-146.

37. Нуклеїнова кислота за п. 35 або п. 36, де мутація знаходиться в амінокислотному залишку, розташованому в ділянці поліпептиду DA1, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:105-108 або 144-146.

38. Нуклеїнова кислота за будь-яким з пп. 35-37, де нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:154-158.

(21) а 2025 04542

(22) 10.02.2021

(51) МПК (2025.01)

A01N 25/22 (2006.01)

A01N 25/30 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01N 47/40 (2006.01)

A01N 51/00

A01N 25/04 (2006.01)

(31) 202021006143

(32) 12.02.2020

(33) IN

(62) а 202 3 03803, 10.02.2021

(71) ЮПЛ ЛІМІТЕД (IN)

(72) Вагх Прадіп (IN), Ширшат Раджан Рамакант (IN)

(54) АГРОХІМІЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) 1. Агрохімічна композиція, яка містить а) інсектицид на основі неонікотиніоїду та б) систему пригнічення росту кристалів, де система пригнічення росту кристалів містить мінеральне масло та суміш поверхнево-активних речовин, і де вказана агрохімічна композиція перебуває у формі концентрату суспензії (SC), де інсектицид на основі неонікотиніоїду вибраний із групи, яка складається з ацетаміприду, клотіанідину, імідаклоприду, нітенпіраму, нітіазину, тіаклоприду та тіаметоксаму, де мінеральне масло вибране з групи, яка складається з масел, що походять з парафінового, ізопарафінового, циклопарафінового або нафталінового масла, вибраних з групи, яка складається з гідроочищеного легкого парафінового дистилату, нафти, алкілбензолів, та веретенного масла, та їх суміші.

2. Агрохімічна композиція за п. 1, де мінеральне масло являє собою гідроочищений легкий парафіновий дистилат.

3. Агрохімічна композиція за п. 1, де суміш поверхнево-активних речовин містить аніонні та неіоногенні поверхнево-активні речовини.

4. Агрохімічна композиція за п. 3, де аніонні поверхнево-активні речовини вибрані з групи, яка складається з алкіл- та арилсульфатів і сульфонатів, лігніну, солей лігносульфонатів, алкансульфонатів натрію, сульфату алкілового етеру поліоксисилілену, сульфату стирилфе-

нілового етеру поліоксиполімеру, конденсату формальдегіду й алкілнафталінсульфонату, сульфосукцинатів та їх сумішей.

5. Агрохімічна композиція за п. 3, де неіоногенні поверхнево-активні речовини вибрані з групи, яка складається з блок-співполімерних поверхнево-активних речовин, одержаних з алкіленоксидів, таких як етиленоксид/пропіленоксид, аліфатичних амінів або жирних кислот з етиленоксидами та/або пропіленоксидами, таких як етоксильовані алкілфеноли або етоксильовані арил- або поліарилфеноли, їх сумішей, їхніх продуктів реакції та/або співполімерів.

6. Агрохімічна композиція за п. 1, де вказана агрохімічна композиція містить від приблизно 0,1 % до приблизно 70 % вага/вага інсектициду на основі неонікотиніоїду, від приблизно 0,1 % до приблизно 40 % вага/вага мінерального масла, від приблизно 0,1 % до приблизно 40 % вага/вага неіоногенної поверхнево-активної речовини, від приблизно 0,1 % до приблизно 40 % вага/вага аніонної поверхнево-активної речовини від загальної ваги агрохімічної композиції.

7. Спосіб одержання агрохімічної композиції за п. 1, яка містить а) інсектицид на основі неонікотиніоїду та б) систему пригнічення росту кристалів, при цьому вказаний спосіб включає стадії:

(а) змішування інсектициду на основі неонікотиніоїду та водного розчину, який містить систему пригнічення росту кристалів, з одержанням суміші;

(b) подрібнення суміші з одержанням однорідної дисперсії та

(c) драглювання дисперсії з одержанням концентрату суспензії.

8. Спосіб контролю небажаних комах, при цьому вказаний спосіб включає застосування щодо шкідників або їхнього місця перебування інсектицидно ефективною кількістю агрохімічної композиції за п. 1.

а) екстрагування сояшнікового білка із джерела неов'язково частково знежиреного або неов'язково повністю знежиреного, луценого сояшнікового білка з використанням екстракційного розчину, який містить воду, містить лужний агент, що регулює рН, а також аскорбінову кислоту або її похідне, щоб викликати солубілізацію сояшнікового білка із джерела сояшнікового білка з утворенням водної фази й залишкового джерела сояшнікового білка;

b) відокремлення водної фази від залишкового джерела сояшнікового білка з отриманням водного розчину сояшнікового білка й відокремленого залишкового джерела сояшнікового білка;

c) неов'язково знежирення відокремленого водного розчину сояшнікового білка з принаймні частковим видаленням жиру з відокремленого водного розчину сояшнікового білка;

d) коригування рівня рН відокремленого водного розчину сояшнікового білка до значення кислотності в діапазоні від приблизно рН 4,0 до приблизно рН 5,0, переважно від приблизно рН 4,2 до приблизно рН 4,8, щоб призвести до ізоелектричного осадження сояшнікового білка;

e) відокремлення ізоелектричного осаду від залишку водного розчину сояшнікового білка, що називається фугатом;

f) неов'язково промивання ізоелектричного осаду шляхом змішування його з водою з показником рН системи в діапазоні від приблизно 4,0 до приблизно 5,0, переважно від приблизно рН 4,2 до приблизно рН 4,8, а потім відокремлення промитого осаду від промивного фугату;

g) неов'язково коригування рівня рН неов'язково промитого ізоелектричного осаду до діапазону від приблизно 6,0 до приблизно 8,0, неов'язково від приблизно 6,5 до приблизно 7,5, і неов'язково ізоелектричний осад перебуває у формі, придатній для застосування в харчових продуктах із нейтральним або майже нейтральним рівнем рН;

h) неов'язково висушування неов'язково промитого й неов'язково скоригованого за рівнем рН ізоелектричного осаду;

де етап а) неов'язково проводять із використанням процедури протічній екстрагування; причому екстрагування неов'язково проводять у безперервному або періодичному режимі; та/або при цьому етап g) неов'язково не виконують, а ізоелектричний осад перебуває у формі, придатній для застосування в харчових продуктах і напоях із низьким рівнем рН.

2. Спосіб за п. 1, де фугат, утворений на етапі e), можна об'єднувати з промивним фугатом, утвореним на етапі f), концентрувати й неов'язково піддавати діалізації із застосуванням мембранної обробки із забезпеченням другого сояшнікового білкового продукту.

3. Спосіб за п. 1, де джерело луценого сояшнікового білка в а) отримують із насіння кондитерського (також відомого як неолійний), чорного (також відомого як олійний) або гібридного кондитерського й олійного видів сояшника.

4. Спосіб за п. 1, де екстракційний розчин містить аскорбінову кислоту або її похідне в кількості від приблизно 0,01 до приблизно 1 мас. % розчину, переважно від приблизно 0,05 до приблизно 0,15 мас. %, більш

A 23

(21) а 2025 05134

(22) 22.03.2024

(51) МПК

A23J 1/14 (2006.01)

A23J 3/14 (2006.01)

A23L 2/60 (2006.01)

A23L 33/185 (2016.01)

C07K 1/28 (2006.01)

(31) 18/189,530

(32) 24.03.2023

(33) US

(85) 21.10.2025

(86) РСТ/CA2024/050354, 22.03.2024

(71) БУРКОН НУТРАСАЄНС (ЕМБІ) КОРП. (СА)

(72) Швайзер Мартін (СА), Уїллардсен Ренді (US)

(54) ОТРИМАННЯ СОЯШНИКОВИХ БІЛКОВИХ ПРОДУКТІВ ІЗ ПОКРАЩЕНИМ КОЛЬОРОМ ЗА ДОПОМОГОЮ ІЗОЕЛЕКТРИЧНОГО ОСАДЖЕННЯ

(57) 1. Спосіб отримання першого сояшнікового білкового продукту із джерела сояшнікового білка, причому вміст білка в сояшніковому білковому продукті перевищує 60, 65, 70, 75, 80, 85 або 90 мас. % (N×6,25) у перерахунку на суху масу, де спосіб включає

переважно від приблизно 0,05 до приблизно 0,10 мас. %.

5. Спосіб за п. 1, де рівень pH екстракційної суміші коригують до будь-якого значення в межах від природного рівня pH до приблизно 8,5, або рівень pH можна коригувати в діапазоні від приблизно 7,0 до приблизно 8,0, або рівень pH можна коригувати в діапазоні від приблизно 7,0 до приблизно 7,5, причому лужний агент, що регулює pH, в екстракційному розчині являє собою харчовий гідроксид натрію, харчовий гідроксид калію або будь-який інший звичайний харчовий луг та їхні комбінації.

6. Спосіб за п. 1, де солюбілізацію білка на етапі а) проводять за температури від приблизно 1 до приблизно 100 °C, переважно від приблизно 15 до приблизно 65 °C, більш переважно від приблизно 50 до приблизно 60 °C переважно з перемішуванням протягом часу від приблизно 1 до приблизно 60 хвилин, переважно від приблизно 10 до приблизно 30 хвилин.

7. Спосіб за п. 1, де концентрація джерела соняшникового білка в екстракційному розчині на етапі екстрагування вибрана з групи, яка складається з від приблизно 5 до приблизно 20 % мас./об. і від приблизно 5 до приблизно 15 % мас./об.

8. Спосіб за п. 1, де водна фаза, отримана на етапі екстрагування, загалом має концентрацію білка від приблизно 0,5 до приблизно 5 мас. %, переважно від приблизно 1 до приблизно 5 мас. %.

9. Спосіб за п. 1, де відокремлення на етапі (b) включає центрифугування та/або фільтрацію неонов'язково за допомогою декантерної центрифуги й дискової центрифуги, і його проводять за тієї самої температури, що й етап екстрагування або за будь-якої температури в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 100 °C, переважно від приблизно 15 до приблизно 65 °C, більш переважно від приблизно 50 до приблизно 60 °C.

10. Спосіб за п. 1, де спосіб додатково включає обробку водного розчину соняшникового білка протипінним агентом, як-от будь-яким відповідним харчовим протипінним агентом на несиліконовій основі, для зменшення об'єму піни, яка утворюється в результаті подальшої обробки, причому кількість використовуваного протипінного агента загалом перевищує приблизно 0,0003 % мас./об., і при цьому протипінний агент неонов'язково додають під час етапу екстрагування а).

11. Спосіб за п. 1, де знежирення відокремленого водного розчину соняшникового білка на етапі с) досягається центрифугуванням і/або фільтрацією і/або застосуванням трифазної центрифуги, як-от трифазного сепаратора, для одночасного відокремлення жиру та залишкових твердих речовин від білкового розчину.

12. Спосіб за п. 1, де ізоелектричний осад відокремлюють від фугату на етапі е) шляхом центрифугування або фільтрації неонов'язково за допомогою дискової центрифуги.

13. Спосіб за п. 1, де промитий ізоелектричний осад відокремлюють від промивного фугату на етапі ф) шляхом центрифугування або фільтрації неонов'язково за допомогою дискової центрифуги.

14. Спосіб за п. 1, де рівень pH неонов'язково промитого ізоелектричного осаду підвищують на етапі g) з використанням харчового гідроксиду натрію, харчово-

го гідроксиду калію або будь-якого іншого звичайного харчового луку та їхніх комбінацій.

15. Спосіб за п. 1, де неонов'язково промитий і неонов'язково скоригований за рівнем pH ізоелектричний осад пастеризують перед неонов'язковим сушінням, причому пастеризація неонов'язково включає нагрівання неонов'язково промитого й неонов'язково скоригованого за рівнем pH ізоелектричного осаду до температури від приблизно 55 до приблизно 85 °C протягом від приблизно 10 секунд до приблизно 60 хвилин, переважно від приблизно 60 до приблизно 70 °C протягом від приблизно 10 хвилин до приблизно 60 хвилин або від приблизно 70 до приблизно 85 °C протягом від приблизно 10 секунд до приблизно 60 секунд, і неонов'язково пастеризований неонов'язково промитий і неонов'язково скоригований за рівнем pH ізоелектричний осад охолоджують, як-от до температури від приблизно 20 до приблизно 35 °C.

16. Спосіб за п. 1, де неонов'язково промитий, неонов'язково скоригований за рівнем pH і неонов'язково пастеризований ізоелектричний осад піддають етапу h) сушіння будь-яким звичайним способом, як-от розпилювальним сушінням або сублімаційним сушінням, із забезпеченням соняшникового білкового продукту.

17. Спосіб за п. 1, де неонов'язково промитий і неонов'язково скоригований за рівнем pH ізоелектричний осад можна готувати в струменевому варильному апараті до температури від приблизно 110 до приблизно 150 °C протягом часу від приблизно 10 секунд до приблизно 1 хвилини, переважно від приблизно 140 до приблизно 145 °C протягом від приблизно 40 до приблизно 50 секунд перед етапом h) сушіння.

18. Спосіб за п. 1, який додатково включає етап: bi) додаткової обробки відокремленого залишкового джерела соняшникового білка, отриманого на етапі b), як-от із відновленням залишкового білка; і де етап bi) неонов'язково включає повторне екстрагування відокремленого залишкового джерела соняшникового білка, отриманого на етапі b), свіжим екстракційним розчином із відновленням залишкового білка, відокремлення повторно екстрагованого білкового розчину від залишкового джерела соняшникового білка й неонов'язково об'єднання повторно екстрагованого білкового розчину з водним розчином соняшникового білка для подальшої обробки.

19. Харчовий продукт або напій, який містить соняшниковий білковий продукт, отриманий за допомогою способу за п. 1, де неонов'язково харчовий продукт або напій являє собою фруктовий смузі, альтернативу м'ясу, альтернативу молочному продукту або хлібобулочний виріб.

20. Соняшниковий білковий продукт, отриманий із застосуванням ізоелектричного осадження, який має значення L* кольору в сухому стані вище 70 й/або значення a* кольору в сухому стані нижче 1.

21. Соняшниковий білковий продукт, який має значення L* кольору в сухому стані вище 70,40, значення a* кольору в сухому стані нижче 0,77 і значення b* кольору в сухому стані між 14,85 і 16,17.

A 61

(21) а 2025 04188

(22) 31.01.2024

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

(31) 10-2023-0013953

(32) 01.02.2023

(33) KR

(85) 27.08.2025

(86) РСТ/IB2024/050870, 31.01.2024

(71) ДЖЕЛ ФАРМАСЮТИКАЛ КО., ЛТД. (KR), ОНКОНІК ТЕРАПЬЮТИКС ІНК. (KR)

(72) Лі Сібеум (KR), Чон Сумін (KR), Лі Донгхо (KR), Лі Йонгун (KR), Парк Ёджин (KR)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ СКЛАД, СПОСІБ ЙОГО ПРИГОТУВАННЯ ТА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ТАБЛЕТОК

(57) 1. Фармацевтичний склад, що містить азетидін-1-іл{8-[(2,6-диметилбензил)аміно]-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-іл}метанон цитратну сіль як активний інгредієнт; і мікрокристалічну целюлозу як допоміжну речовину.

2. Фармацевтичний склад за п. 1, де масове співвідношення азетидін-1-іл{8-[(2,6-диметилбензил)аміно]-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-іл}метанон цитратної солі до мікрокристалічної целюлози становить від 1:3.5 до 1:12.

3. Фармацевтичний склад за п. 1, де азетидін-1-іл{8-[(2,6-диметилбензил)аміно]-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-іл}метанон цитратна сіль міститься в кількості від 5 до 50 мг на дозовану одиницю.

4. Фармацевтичний склад за п. 1, який містить безводну лактозу як допоміжну речовину.

5. Фармацевтичний склад за п. 1, де мікрокристалічна целюлоза містить першу мікрокристалічну целюлозу, що має розмір частинок D5 0 від 150 до 210 мкм, і другу мікрокристалічну целюлозу, що має розмір частинок D5 0 від 230 до 270 мкм.

6. Фармацевтичний склад за п. 5, де масове співвідношення першої мікрокристалічної целюлози до другої мікрокристалічної целюлози становить від 1:1 до 1:1.5.

7. Фармацевтичний склад за п. 1, що містить стеарилфумарат натрію та стеарат магнію в якості антиадгезивів.

8. Фармацевтичний склад за п. 7, де масове співвідношення стеарилфумарату натрію до стеарату магнію є від 5:2 до 1:3.

9. Фармацевтичний склад за п. 1, що є таблеткою.

10. Фармацевтичний склад за п. 9, який є пресованим матеріалом, що приготований прямим пресуванням.

11. Спосіб приготування фармацевтичного складу, що включає:

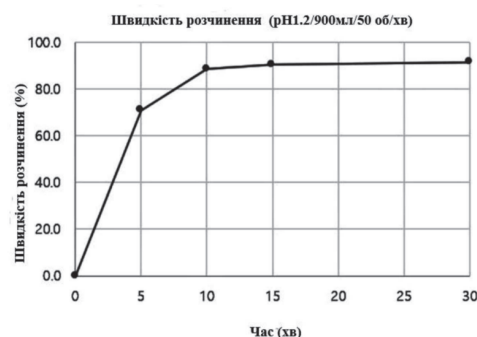
приготування композиції для таблетування, що містить азетидін-1-іл{8-[(2,6-диметилбензил)аміно]-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-іл}метанон цитратну сіль як активний інгредієнт і мікрокристалічну целюлозу як допоміжну речовину; і приготування таблетки шляхом таблетування композиції для таблетування прямим пресуванням.

12. Фармацевтичний склад за п. 1, що використовується для профілактики або лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту або захворювань, пов'язаних з шлунковою кислотою.

13. Використання композиції, що містить азетидін-1-іл{8-[(2,6-диметилбензил)аміно]-2,3-диметилімідазо[1,2-а]піридин-6-іл}метанон цитратну сіль як активний інгредієнт мікрокристалічну целюлозу як допоміжну речовину при виготовленні фармацевтичного складу, що визначений у будь-якому з пп. 1-10, який призначений для профілактики або лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту або захворювань, пов'язаних з шлунковою кислотою.

14. Спосіб профілактики або лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту або захворювань, пов'язаних з шлунковою кислотою, який включає введення суб'єкту фармацевтичного складу, що визначений у будь-якому з пп. 1-10.

15. Використання фармацевтичного складу, що визначений у будь-якому з пп. 1-10, для профілактики або лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту або захворювань, пов'язаних з шлунковою кислотою.



Фиг. 1

(21) а 2025 05171

(22) 28.03.2024

(51) МПК (2025.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/00

(31) 63/492,513

(32) 28.03.2023

(33) US

(85) 24.10.2025

(86) РСТ/EP2024/058606, 28.03.2024

(71) ТІЛЛОТТС ФАРМА АГ (СН)

(72) Браво Гонсалес Роберто Карлос (СН), Фоґлер Рамон (СН)

(54) ТВЕРДА ДОЗОВАНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЯКА ВКЛЮЧАЄ АНТИТІЛА ДЛЯ ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛНЕННЯ В НИЖНІХ ВІДДІЛАХ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

(57) 1. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування, яка містить

і) інертне ядро (1);

іі) шар-депо (2), який покриває інертне ядро (1) і який включає антитіло або його функціональний фрагмент у ролі активного агента; та необов'язково стабілізатор, буфер і/або полімерну зв'язувальну речовину;

ііі) шар (3) пролонгованого вивільнення, який покриває шар-депо (2) і який включає щонайменше один

катіонний полімер; та необов'язково пластифікатор і/або агент проти злипання; і

iv) шар (4) відкладеного вивільнення, який покриває шар (3) пролонгованого вивільнення та який включає щонайменше один аніонний полімер і необов'язково пластифікатор.

2. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування, яка містить

i) інертне ядро (1);

ii) шар-депо (2), який покриває інертне ядро (1) і який включає антитіло або його функціональний фрагмент у ролі активного агента; стабілізатор; буфер і полімерну зв'язувальну речовину;

iii) шар (3) пролонгованого вивільнення, який покриває шар-депо (2) і який включає щонайменше один катіонний полімер; пластифікатор; та агент проти злипання; і

iv) шар (4) відкладеного вивільнення, який покриває шар (3) пролонгованого вивільнення та який включає щонайменше один аніонний полімер та пластифікатор.

3. Тверда дозована лікарська форма за п. 1 або 2, де щонайменше один аніонний полімер вибраний із групи, яка складається з полімерів, які включають групи карбонових кислот; полі(метакрилову кислоту, метилметакрилат) 1:1; полі(метакрилову кислоту, етилакрилат) 1:1; полі(метакрилову кислоту, метилметакрилат) 1:2; полі(метилакрилат, метилметакрилат, метакрилову кислоту) 7:3:1; карбоксиметилцелюлозу; і їхні комбінації.

4. Тверда дозована лікарська форма за будь-яким із пп. 1-3, де щонайменше один катіонний полімер вибраний із групи, яка складається з хітозану; целюлози; співполімерів метакрилату амонію; полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламонійетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; полі(2-N,N-диметиламоніетилметакрилату); полі-L-лізину; поліетиленіміну; полі(амідоаміну).

5. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування, яка містить

i) інертне ядро (1);

ii) шар-депо (2), який покриває інертне ядро (1) і який включає антитіло або його функціональний фрагмент у ролі активного агента; стабілізатор; буфер і полімерну зв'язувальну речовину;

iii) шар (3) пролонгованого вивільнення, який покриває шар-депо (2) і містить співполімер метакрилату амонію; пластифікатор; та агент проти злипання; і

iv) шар (4) відкладеного вивільнення, який покриває шар (3) пролонгованого вивільнення та включає полі(метакрилову кислоту, метилметакрилат) 1:2, полі(метакрилову кислоту, метилметакрилат) 1:1 або їхню комбінацію; агент проти злипання; і пластифікатор.

6. Тверда дозована лікарська форма за будь-яким із попередніх пунктів, де шар пролонгованого вивільнення не містить аніонного полімеру; і/або при цьому шар відкладеного вивільнення не містить катіонного полімеру.

7. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де інертне ядро (1) являє собою інертну пелету, яка включає мікрокристалічну целюлозу або складається з неї.

8. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де стабілізатор у шарі-депо (2) вибраний із-

поміж сахарози, мальтози, лактози, трегалози, гліцерину, мальтиту, ізомальту, маніту, сорбіту, ксиліту та їхніх комбінацій, переважно сахарози.

9. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де буфер у шарі-депо (2) вибраний із групи, яка складається з L-гістидинового буфера, цитратного буфера, гідроксиметиламінометанового (TRIS) буфера, сукцинатного буфера, фосфатного буфера, ацетатного буфера та їхніх комбінацій.

10. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де в шарі-депо (2) стабілізатор являє собою сахарозу; і/або буфер являє собою L-гістидин чи його сіль; та/або полімерна зв'язувальна речовина в шарі-депо (2) являє собою гіпромелозу (ГПМЦ).

11. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де шар-депо (2) містить агент проти злипання і/або поверхнево-активну речовину.

12. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за п. 11, де агент проти злипання являє собою мезопористий діоксид кремнію, і/або поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 80.

13. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де шар (3) пролонгованого вивільнення містить полі(етилакрилат, метилметакрилат, триметиламонійетилметакрилату хлорид) 1:2:0,1 і не містить жодного іншого полімеру пролонгованого вивільнення.

14. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де в шарі (3) пролонгованого вивільнення пластифікатор являє собою триетилцитрат (ТЕС); і/або агент проти злипання являє собою мезопористий діоксид кремнію.

15. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де в шарі (4) відкладеного вивільнення пластифікатор являє собою триетилцитрат (ТЕС); і/або агент проти злипання являє собою гліцерину моностеарат (GMS).

16. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де шар (4) відкладеного вивільнення містить полі(метакрилову кислоту, метилметакрилат) 1:2 й не містить жодних інших полімерів відкладеного вивільнення.

17. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де шар (4) відкладеного вивільнення містить поверхнево-активну речовину.

18. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за п. 17, де поверхнево-активна речовина в шарі (4) відкладеного вивільнення являє собою полісорбат 80.

19. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де інертне ядро (1) являє собою пелету з розподілом частинок за розміром таким чином, що щонайменше 85 % пелет мають розмір частинок 700-1400 мкм.

20. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів,

де інертне ядро містить 15-60 мас. % мікрокристалічної целюлози відносно до загальної маси твердої дозованої лікарської форми для перорального застосування.

21. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де шар-депо (2) містить 0,1-20 мас. % антитіла або його функціонального фрагмента, 0,1-25 мас. % зв'язувальної речовини, 0,5-35 мас. % сахарози, 0,01-2 мас. % L-гістидину й не обов'язково 0,01-3 мас. % інших буферів, 0,01-5 мас. % агента проти злипання та/або 0,001-1 мас. % полісорбату 80 відносно до загальної маси твердої дозованої лікарської форми для перорального застосування.

22. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де шар (3) пролонгованого вивільнення містить 3-6 мас. % співполімеру метакрилату амонію, 0,2-2 мас. % пластифікатора й/або 0,1-3 мас. % агента проти злипання відносно до загальної маси твердої дозованої лікарської форми для перорального застосування.

23. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де шар (4) відкладеного вивільнення містить 15-35 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:2, 1-4 мас. % пластифікатора, 0,2-2 мас. % поверхнево-активної речовини й/або 1-5 мас. % гліцерину моностеарату (GMS) відносно до загальної маси твердої дозованої лікарської форми для перорального застосування.

24. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, яка включає до 5 мас. % води в інертному ядрі й/або будь-якому із шарів відносно до загальної маси твердої дозованої лікарської форми для перорального застосування.

25. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де тверда дозована лікарська форма для перорального застосування включає або складається з, а) в інертному ядрі (1) - 57,65-58,05 мас. % мікрокристалічної целюлози;

б) у шарі-депо (2) - 0,75-0,85 мас. % антитіла або його функціонального фрагмента, 0,54-64 мас. % гіпромелози (ГПМЦ), 1,34-1,50 мас. % сахарози, 0,07-0,09 мас. % L-гістидину, 0,05-0,07 мас. % мезопористого діоксиду кремнію й 0,008-0,012 мас. % полісорбату 80;

с) у шарі (3) пролонгованого вивільнення - 3,9-4,1 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламоніетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; 0,75-0,85 мас. % триетилцитрату (ТЕС) і 0,35-0,45 мас. % мезопористого діоксиду кремнію;

д) у шарі (4) відкладеного вивільнення - 23,25-23,55 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:2, 2,29-2,39 мас. % триетилцитрату (ТЕС), 0,89-0,99 мас. % полісорбату 80 і 2,29-2,39 мас. % гліцерину моностеарату (GMS); та

е) від 4,9 мас. % до 5,1 мас. % води в інертному ядрі й/або будь-якому із шарів.

26. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де тверда дозована лікарська форма для перорального застосування включає або складається з,

а) в інертному ядрі (1) - 57,85 мас. % мікрокристалічної целюлози;

б) у шарі-депо (2) - 0,80 мас. % антитіла до ФНПа або його функціонального фрагмента, 0,59 мас. % гіпромелози (ГПМЦ), 1,42 мас. % сахарози, 0,08 мас. % L-гістидину, 0,06 мас. % мезопористого діоксиду кремнію й 0,01 мас. % полісорбату 80;

с) у шарі (3) пролонгованого вивільнення - 4,00 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламоніетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; 0,80 мас. % триетилцитрату (ТЕС) і 0,40 мас. % мезопористого діоксиду кремнію;

д) у шарі (4) відкладеного вивільнення - 23,40 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:2, 2,34 мас. % триетилцитрату (ТЕС), 0,94 мас. % полісорбату 80 і 2,34 мас. % гліцерину моностеарату (GMS); та

е) 4,99 мас. % води в інертному ядрі та/або будь-якому із шарів.

27. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із пп. 1-24, де тверда дозована лікарська форма для перорального застосування містить або складається з,

а) в інертному ядрі (1) - 27,0-27,3 мас. % мікрокристалічної целюлози;

б) у шарі-депо (2) - 9,38-9,58 мас. % антитіла або його функціонального фрагмента, 6,8-7,0 мас. % гіпромелози (ГПМЦ), 16,72-17,02 мас. % сахарози, 0,89-0,99 мас. % L-гістидину, 0,64-0,74 мас. % мезопористого діоксиду кремнію й 0,07-0,09 мас. % полісорбату 80;

с) у шарі (3) пролонгованого вивільнення - 3,84-4,04 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламоніетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; 0,74-0,84 мас. % триетилцитрату (ТЕС) і 0,34-0,44 мас. % мезопористого діоксиду кремнію;

д) у шарі (4) відкладеного вивільнення - 22,78-23,08 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:2, 2,24-2,34 мас. % триетилцитрату (ТЕС), 0,87-0,97 мас. % полісорбату 80 і 2,24-2,34 мас. % гліцерину моностеарату (GMS); та

е) від 4,23 мас. % до 4,43 мас. % води в інертному ядрі й/або будь-якому із шарів.

28. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із пп. 1-24, де тверда дозована лікарська форма для перорального застосування містить або складається з,

а) в інертному ядрі (1) - 27,16 мас. % мікрокристалічної целюлози;

б) у шарі-депо (2) - 9,48 мас. % антитіла до ФНПа або його функціонального фрагмента, 6,90 мас. % гіпромелози (ГПМЦ), 16,87 мас. % сахарози, 0,94 мас. % L-гістидину, 0,69 мас. % мезопористого діоксиду кремнію й 0,08 мас. % полісорбату 80;

с) у шарі (3) пролонгованого вивільнення - 3,94 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламоніетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; 0,79 мас. % триетилцитрату (ТЕС) і 0,39 мас. % мезопористого діоксиду кремнію;

д) у шарі (4) відкладеного вивільнення - 22,93 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:2, 2,29 мас. % триетилцитрату (ТЕС), 0,92 мас. % полісорбату 80 і 2,29 мас. % гліцерину моностеарату (GMS); та

е) 4,33 мас. % води в інертному ядрі та/або будь-якому із шарів.

29. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із пп. 1-24, де тверда дозована лікарська форма для перорального застосування містить або складається з,

а) в інертному ядрі (1) - 25,07-25,37 мас. % мікрокристалічної целюлози;

б) у шарі-депо (2) - 9,16-9,36 мас. % антитіла або його функціонального фрагмента, 6,64-6,84 мас. % гіпромелози (ГПМЦ), 16,33-16,63 мас. % сахарози, 0,86-0,96 мас. % L-гістидину, 0,62-0,72 мас. % мезопористого діоксиду кремнію й 0,07-0,09 мас. % полісорбату 80;

с) у шарі (3) пролонгованого вивільнення - 3,7-3,9 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламонійетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; 0,71-0,81 мас. % триетилцитрату (ТЕС) і 0,33-0,43 мас. % мезопористого діоксиду кремнію;

д) у шарі (4) відкладеного вивільнення - 24,65-24,95 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:2, 2,43-2,53 мас. % триетилцитрату (ТЕС), 0,94-1,04 мас. % полісорбату 80 і 2,43-2,53 мас. % гліцерину моностеарату (GMS); та

е) від 4,85 мас. % до 5,05 мас. % води в інертному ядрі й/або будь-якому із шарів.

30. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із пп. 1-24, де тверда дозована лікарська форма для перорального застосування містить або складається з,

а) в інертному ядрі (1) - 25,22 мас. % мікрокристалічної целюлози;

б) у шарі-депо (2) - 9,26 мас. % антитіла до ФНП α або його функціонального фрагмента, 6,74 мас. % гіпромелози (ГПМЦ), 16,48 мас. % сахарози, 0,91 мас. % L-гістидину, 0,67 мас. % мезопористого діоксиду кремнію й 0,08 мас. % полісорбату 80;

с) у шарі (3) пролонгованого вивільнення - 3,80 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламонійетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; 0,76 мас. % триетилцитрату (ТЕС) і 0,38 мас. % мезопористого діоксиду кремнію;

д) у шарі (4) відкладеного вивільнення - 24,80 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:2, 2,48 мас. % триетилцитрату (ТЕС), 0,99 мас. % полісорбату 80 і 2,48 мас. % гліцерину моностеарату (GMS); та

е) 4,95 мас. % води в інертному ядрі та/або будь-якому із шарів.

31. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із пп. 1-24, де тверда дозована лікарська форма для перорального застосування містить або складається з,

а) в інертному ядрі (1) - 25,21-25,51 мас. % мікрокристалічної целюлози;

б) у шарі-депо (2) - 8,91-9,11 мас. % антитіла або його функціонального фрагмента, 6,48-6,68 мас. % гіпромелози (ГПМЦ), 15,72-16,02 мас. % сахарози, 0,83-0,93 мас. % L-гістидину, 0,61-0,71 мас. % мезопористого діоксиду кремнію й 0,07-0,09 мас. % полісорбату 80;

с) у шарі (3) пролонгованого вивільнення - 3,58-3,78 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламонійетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; 0,69-0,79 мас. % триетилцитрату (ТЕС) і 0,32-0,42 мас. % мезопористого діоксиду кремнію;

д) у шарі (4) відкладеного вивільнення - 25,56-25,86 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату)

1:2, 2,52-2,62 мас. % триетилцитрату (ТЕС), 0,98-1,08 мас. % полісорбату 80 і 2,52-2,62 мас. % гліцерину моностеарату (GMS); та

е) від 4,80 мас. % до 5,00 мас. % води в інертному ядрі й/або будь-якому із шарів.

32. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із пп. 1-24, де тверда дозована лікарська форма для перорального застосування містить або складається з,

а) в інертному ядрі (1) - 25,36 мас. % мікрокристалічної целюлози;

б) у шарі-депо (2) - 9,01 мас. % антитіла до ФНП α або його функціонального фрагмента, 6,58 мас. % гіпромелози (ГПМЦ), 15,87 мас. % сахарози, 0,88 мас. % L-гістидину, 0,66 мас. % мезопористого діоксиду кремнію й 0,08 мас. % полісорбату 80;

с) у шарі (3) пролонгованого вивільнення - 3,68 мас. % полі(етилакрилату, метилметакрилату, триметиламонійетилметакрилату хлориду) 1:2:0,1; 0,74 мас. % триетилцитрату (ТЕС) і 0,37 мас. % мезопористого діоксиду кремнію;

д) у шарі (4) відкладеного вивільнення - 25,71 мас. % полі(метакрилової кислоти, метилметакрилату) 1:2, 2,57 мас. % триетилцитрату (ТЕС), 1,03 мас. % полісорбату 80 і 2,57 мас. % гліцерину моностеарату (GMS); та

е) 4,90 мас. % води в інертному ядрі та/або будь-якому із шарів.

33. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його функціональний фрагмент являє собою антитіло, специфічне до фактора некрозу пухлини альфа (ФНП α), або його функціональний фрагмент.

34. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за п. 33, де антитіло, специфічне до ФНП α , або його функціональний фрагмент являє собою антитіло до ФНП α або його функціональний фрагмент із ФНП α -зв'язувальним доменом, який включає (i) домен V_L, який включає ділянку CDR1, яка має амінокислотну послідовність, як показано в SEQ ID NO: 1, ділянку CDR2, яка має амінокислотну послідовність, як показано в SEQ ID NO: 2, і ділянку CDR3, яка має амінокислотну послідовність, як показано в SEQ ID NO: 3, та/або (ii) домен V_H, який включає ділянку CDR1, яка має амінокислотну послідовність, як показано в SEQ ID NO: 4, ділянку CDR2, яка має амінокислотну послідовність, як показано в SEQ ID NO: 5, і ділянку CDR3, яка має амінокислотну послідовність, як показано в SEQ ID NO: 6.

35. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за п. 33, де антитіло, специфічне до ФНП α , або його функціональний фрагмент являє собою антитіло до ФНП α або його функціональний фрагмент із ФНП α -зв'язувальним доменом, який містить або складається з (i) домену V_L, який має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, як показано в SEQ ID NO: 8, і/або (ii) домену V_H, який має амінокислотну послідовність відповідно до амінокислотної послідовності, як показано в SEQ ID NO: 7.

36. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за п. 33, де антитіло, специфічне до ФНП α , або його функціональний фрагмент являє собою антитіло до ФНП α , яке включає ділянку

Fc, яка має чи складається з амінокислотної послідовності відповідно до амінокислотної послідовності, як показано в SEQ ID NO: 18, у SEQ ID NO: 19, у SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21 або в SEQ ID NO: 22, переважно в SEQ ID NO: 18.

37. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де тверду дозовану лікарську форму для перорального застосування отримують шляхом нашарування препарату із застосуванням покриття розпиленням.

38. Тверда дозована лікарська форма для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів для застосування в прицільному місцевому лікуванні коліту, індукованого інгібітором імунної контрольної точки (ICPI), ICPI-індукованого ентероколіту, ICPI-індукованої діареї або запального захворювання кишечника (ЗЗК).

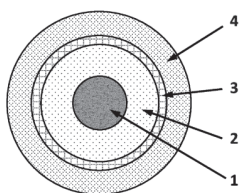
39. Багаточастинкова система для доставки препарату для перорального застосування, яка включає множину твердих дозованих лікарських форм для перорального застосування за будь-яким із попередніх пунктів.

40. Багаточастинкова система для доставки препарату для перорального застосування за п. 39, де багаточастинкова система для доставки препарату для перорального застосування являє собою капсулу.

41. Спосіб прицільного місцевого лікування шлунково-кишкового тракту, який включає введення пацієнту, який цього потребує, фармацевтично ефективної кількості твердої дозованої лікарської форми для перорального застосування за будь-яким із пп. 1-37 або багаточастинкової системи для доставки препарату для перорального застосування за п. 39 чи 40.

42. Спосіб за п. 41, де захворювання шлунково-кишкового тракту являє собою коліт, індукований інгібітором імунної контрольної точки (ICPI), ICPI-індукований ентероколіт, ICPI-індуковану діарею або запальне захворювання кишечника (ЗЗК).

Fig. 1



(21) а 2025 05382
(22) 03.04.2024

(51) МПК (2025.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 241/02 (2006.01)
A61P 5/00

(31) 63/457,144

(32) 05.04.2023

(33) US

(85) 04.11.2025

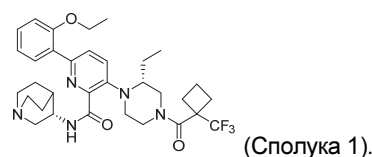
(86) РСТ/US2024/022738, 03.04.2024

(71) КРИНЕТИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ІНК. (US)

(72) Трейнер Пітер (US), Креснер Алан С. (US), Ло Ша (US)

(54) АНТАГОНІСТ РЕЦЕПТОРІВ МЕЛАНКОРТИНУ ПІД-ТИПУ 2 (MC2R) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКТГ-ЗАЛЕЖНОГО СИНДРОМУ КУШИНГА

(57) 1. Сполука, яка має структуру Сполуки 1, або її фармацевтично прийнятна сіль для лікування синдрому Кушинга, залежного від адренкортикотропного гормону (АКТГ), в людини, де зазначене лікування включає пероральне введення один раз на день від приблизно 80 мг до приблизно 160 мг:



2. Сполука за п. 1, де людина з АКТГ-залежним синдромом Кушинга має аденому гіпофіза.

3. Сполука за п. 1, де людина з АКТГ-залежним синдромом Кушинга має ектопічну АКТГ-секретуючу пухлину.

4. Сполука за п. 3, де ектопічна АКТГ-секретуюча пухлина знаходиться в легенях, підшлунковій залозі, щитовидній залозі, вилочковій залозі, кишечнику, наднирковій залозі, параангіліях, або їхніх комбінаціях.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга включає зниження рівнів кортизолу в сироватці, зниження рівнів кортизолу в сечі, або обидва.

6. Сполука за п. 5, де лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга включає зниження рівнів кортизолу в людини щонайменше на 10 % від вихідного рівня.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга включає зниження рівнів сироваткового кортизолу, андростендіону, або їхніх комбінацій.

8. Сполука за п. 7, де лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга включає зниження рівнів сироваткового кортизолу, андростендіону, або їхніх комбінацій, щонайменше на 10 % від вихідного рівня.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга включає зниження рівнів кортизолу, андростендіону (A4), 17(гідроксипрогестерону (17-ОНР), альдостерону, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕАС), дегідроепіандростерону (ДГЕА), або їхніх комбінацій.

10. Сполука за п. 9, де лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга включає зниження рівнів кортизолу, андростендіону (A4), 17-гідроксипрогестерону (17-ОНР), альдостерону, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕАС), дегідроепіандростерону (ДГЕА), або їхніх комбінацій, щонайменше на 10 % від вихідного рівня.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де лікування АКТГ-залежного синдрому Кушинга включає відстрочку або усунення необхідності видалення однієї або обох надниркових залоз.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де вводять приблизно 80 мг, приблизно 120 мг або приблизно 160 мг Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де вводять приблизно 80 мг Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де вводять приблизно 120 мг Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, де вводять приблизно 160 мг Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15, де Сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль вводять один раз на день ввечері.

на тиждень продовжується протягом приблизно 5 років.

8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, що додатково включає введення пацієнту одного або декількох з таких: інгібітор ACE; ARB; бета-блокатор; блокатор кальцієвих каналів; сечогінний засіб; антитромботичний засіб; аспірин або статини.

(21) а 2025 04556

(22) 04.11.2019

(51) МПК (2025.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00

(62) а 2022 01351, 04.11.2019

(71) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ (US)

(72) Райесмейєр Джеффри С. (US), Вудворд Дейвід Бредлі (US)

(54) ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ДУЛАГЛУТИДУ

(57) 1. Спосіб зменшення ризику важких несприятливих серцево-судинних випадків у пацієнта з цукровим діабетом 2 типу, що включає введення згаданому пацієнту дулаглутиду в терапевтично ефективній кількості один раз на тиждень, при тому, що згаданий пацієнт страждає на цукровий діабет 2 типу і виявлене серцево-судинне захворювання.

2. Спосіб зменшення ризику важких несприятливих серцево-судинних випадків у пацієнта з цукровим діабетом 2 типу, що включає:

(а) ідентифікацію пацієнта, який страждає на цукровий діабет 2 типу і виявлене серцево-судинне захворювання; та

(б) введення згаданому пацієнту дулаглутиду в терапевтично ефективній кількості один раз на тиждень.

3. Спосіб покращення глікемічного контролю та зменшення ризику першого виникнення важкого несприятливого серцево-судинного випадку у пацієнта з цукровим діабетом 2 типу, який включає введення згаданому пацієнту дулаглутиду в терапевтично ефективній кількості один раз на тиждень, при тому, що згаданий пацієнт страждає на цукровий діабет 2 типу і виявлене серцево-судинне захворювання.

4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що згаданий спосіб зменшує ризик важкого несприятливого серцево-судинного випадку на щонайменше приблизно 10 %.

5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективну кількість дулаглутиду вибирають з групи, яку складають 1,5 мг, 3,0 мг та 4,5 мг.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що терапевтично ефективна кількість дулаглутиду становить 1,5 мг.

7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що введення дулаглутиду один раз

(21) а 2025 03235

(22) 22.12.2023

(51) МПК (2025.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00

(31) 2033821

(32) 23.12.2022

(33) NL

(85) 04.07.2025

(86) PCT/NL2023/050684, 22.12.2023

(71) МЕРУС Н.В. (NL)

(72) Вассерман Ернесто Ісаак (NL), Пеннелла Едуардо Хосе (NL)

(54) КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ РАКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АНТИТІЛА, ЯКЕ ЗВ'ЯЗУЄ ЩОНАЙМЕНШЕ EGFR, Й ІНГІБІТОР ІМУННОЇ КОНТРОЛЬНОЇ ТОЧКИ

(57) 1. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR для застосування у лікуванні раку в суб'єкта, які **відрізняються** тим, що лікування додатково включає введення інгібітора імунної контрольної точки.

2. Спосіб лікування раку в суб'єкта, який включає введення ефективної кількості антитіла або його функціональної частини, похідної й/або аналога, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, й ефективної кількості інгібітора імунної контрольної точки суб'єкту.

3. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог за пунктом 1, або спосіб за п. 2, які **відрізняються** тим, що рак є аденокарциномою, плоскоклітинною карциномою, або раком голови та шиї, включаючи плоскоклітинну карциному голови та шиї (SCCHN).

4. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що рак є раком глотки (включаючи носоглотку, ротоглотку та гіпофаринкс), ротової порожнини, гортані, навколоносових пазух, носової порожнини або слинних залоз.

5. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що зазначений інгібітор імунної контрольної точки містить PD-L1, PD-L2 або PD-1 інгібітор.

6. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що інгібітор імунної контрольної точки є антитілом, яке зв'язує PD-L1, PD-L2 або PD-1.

7. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що інгібітором імунної контрольної точки є пембролізумаб.

8. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що зазначений суб'єкт не отримував попереднього протиракового лікування для лікування зазначеного раку.

9. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що суб'єкт є ссавцем.

10. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що суб'єкт є людським суб'єктом.

11. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, є мультиспецифічним антитілом.

12. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, є біспецифічним антитілом.

13. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або застосування або спосіб за будь-яким із пунктів 1-10, які **відрізняються** тим, що антитіло являє собою моновалентне антитіло або де антитіло містить зазначений EGFR зв'язуючий варіабельний домен як єдиний варіабельний домен.

14. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із пунктів 1-12, які **відрізняються** тим, що антитіло містить варіабельний домен, який зв'язує LGR5.

15. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що антитіло, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, являє собою петосемтамаб.

16. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за пунктом 15, які **відрізняються** тим, що лікування включає забезпечення кожні два тижні дози 1500 мг антитіла суб'єкту.

17. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що зазначене лікування включає введення дози 400 мг пембролізумабу як інгібітора імунної контрольної точки один раз на шість тижнів суб'єкту.

18. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що петосемтамаб як антитіло, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, і пембролізумаб як інгібітор імунної контрольної точки послідовно вводять.

19. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що якщо пембролізумаб як інгібітор імунної контрольної точки і петосемтамаб як антитіло, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, вводяться в той самий день, то пембролізумаб вводять після петосемтамабу.

20. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що антитіло або

його функціональна частина, похідна й/або аналог або інгібітор імунної контрольної точки забезпечуються внутрішньовенно суб'єкту.

21. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або застосування або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог є посиленням ADCC.

22. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або застосування або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог є афукозилізованим.

23. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або застосування або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що рак є рецидивуючим, неоперабельним, локально поширеним і/або метастатичним раком.

24. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або застосування або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що лікування включає або передуює етапу діагностики суб'єкта або раку для PD-L1 експресії.

25. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за пунктом 24, які **відрізняються** тим, що діагностика для PD-L1 експресії здійснюється за допомогою імунної гістохімії (ІГХ).

26. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, або спосіб за будь-яким із попередніх пунктів, які **відрізняються** тим, що рак має комбіновану позитивну оцінку (КПО) для PD-L1 експресії 1 або більше, але не більше ніж 100.

27. Набір частин, що містить антитіло або його функціональну частину, похідну й/або аналог, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, як визначено у будь-якому з попередніх пунктів, інгібітор імунної контрольної точки, як визначено у будь-якому з попередніх пунктів, й інструкції із застосування зазначеного антитіла або його функціональної частини, похідної й/або аналога та для застосування зазначеного інгібітора імунної контрольної точки.

28. Набір за пунктом 27, який **відрізняється** тим, що антитілом є петосемтамаб й інструкції містять інструкції для дозування в дозі 1500 мг один раз на два тижні.

29. Набір за пунктом 27 або 28, який **відрізняється** тим, що інгібітором імунної контрольної точки є пембролізумаб й інструкції із застосування містять інструкції для дозування в дозі 400 мг один раз на шість тижнів.

30. Набір частин за будь-яким із пунктів 27-29, який **відрізняється** тим, що набір містить інструкції із застосування антитіла або його функціональної частини, похідної й/або аналога й інгібітора імунної контрольної точки у лікуванні раку голови та шиї.

31. Комбінація антитіла або його функціональної частини, похідної й/або аналога, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26, й інгібітор імунної контрольної точки, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26, для застосування у лікуванні раку в суб'єкта, що цього потребує.

32. Інгібітор імунної контрольної точки, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26, для лікування раку в суб'єкта, що цього потребує, який **відрізняється** тим, що

інгібітор імунної контрольної точки призначений для одночасного або послідовного введення з антитілом або його функціональною частиною, похідною й/або аналогом, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26.

33. Антитіло або його функціональна частина, похідна й/або аналог, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26, для застосування у лікуванні раку в суб'єкта, якому було або буде введено інгібітор імунної контрольної точки, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26.

34. Інгібітор імунної контрольної точки, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26, для застосування у лікуванні раку в суб'єкта, якому було або буде введено антитіло або його функціональну частину, похідну й/або аналог, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26.

35. Комбінація антитіла або його функціональної частини, похідної й/або аналога, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, як

визначено у будь-якому з пунктів 1-26, інструкції із застосування у лікуванні раку в суб'єкта зазначеного антитіла або його функціональної частини, похідної й/або аналога, й інструкції із застосування у лікуванні раку в суб'єкта інгібітора імунної контрольної точки, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26.

36. Комбінація інгібітора імунної контрольної точки, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26, інструкції із застосування зазначеного інгібітора у лікуванні раку в суб'єкта й інструкції із застосування у лікуванні раку в суб'єкта антитіла або його функціональної частини, похідної й/або аналога, що містить варіабельний домен, який зв'язує позаклітинну частину EGFR, як визначено у будь-якому з пунктів 1-26.

37. Комбінація за пунктом 35 або 36, яка **відрізняється** тим, що інструкції із застосування містять кількість інгібітора імунної контрольної точки і кількість антитіла або його функціональної частини, похідної й/або аналога, що підлягає застосуванню, інтервал дозування та рак, який підлягає лікуванню.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 05****(21) а 2025 05394****(22) 27.03.2024****(51) МПК****B05D 3/02** (2006.01)**B05D 3/06** (2006.01)**B05D 5/06** (2006.01)**B05D 7/14** (2006.01)**B05D 1/26** (2006.01)**B05D 1/30** (2006.01)**B05D 1/28** (2006.01)**B05D 3/04** (2006.01)**B05D 5/02** (2006.01)**(31) РСТ/ІВ2023/053544****(32) 06.04.2023****(33) ІВ****(85) 05.11.2025****(86) РСТ/ІВ2024/052939, 27.03.2024****(71) АРСЕЛОРМІТТАЛ (LU)****(72)** Фаріна Фабріс (BE), Маллеголь Джекі (BE), Ханкет Чарльз (BE), Дефайз Томас (BE), Альбаррасін Марія (ES), Рувет Вінсент (BE)**(54) СПОСІБ УПРАВЛІННЯ БЛИСКОМ ПОКРИТТЯ НА ЛІНІЇ ПОКРИТТЯ РУЛОННОГО ПРОКАТУ****(57)** 1. Спосіб управління блиском органічного покриття, сформованого за допомоги нанесення і отвердження вологої плівки фарби з радіаційним отвердженням на рухомій смузі на лінії покриття рулонного прокату, яка містить послідовно розташовані вздовж шляху Р рухомої смуги: пристрій для нанесення фарби, нагрівальний пристрій, що містить нагрівальний модуль, пристрій ультрафіолетового отвердження і пристрій електронно-променевого отвердження, який включає етапи, на яких:- встановлюють задане значення G_s блиску органічного покриття і заданий діапазон R_s блиску органічного покриття;- збирають данні вимірювання блиску G органічного покриття щонайменше на ділянці ширини нижче за ходом переміщення від пристрою електронно-променевого отвердження;- коригують відхилення вимірюваного блиску G за межі заданого діапазону R_s блиску; причому на цьому етапі коригування виконують підетап, на якому обчислюють поправку C_p , яку застосовують до потужності нагрівального модуля, з урахуванням значення G_s блиску і вимірюваного блиску G , з допомогою контролера зі зворотним зв'язком, а також виконують підетап, на якому регулюють установний параметр лінії покриття рулонного прокату з урахуванням обчисленої поправки C_p .

2. Спосіб за п. 1, в якому контролер зі зворотним зв'язком є пропорційно-інтегрально-диференціальним контролером.

3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому поправка C_p є функцією різниці між G_s і виміряним блиском G .4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, в якому поправку C_p , яку застосовують до потужності нагрівального модуля, обчислюють відповідно до рівняння 1:

$$C_p(t) = K_p e_1(t) + K_i \int_0^t e_1(\tau) d\tau + K_d \frac{de_1(t)}{dt} \quad (1)$$

де K_p - пропорційний коефіцієнт підсилення, K_i - інтегральний коефіцієнт підсилення, K_d - диференціальний коефіцієнт підсилення, а e_1 - різниця між G_s і виміряним блиском G .5. Спосіб за п. 1 або 2, в якому на етапі збирання даних додатково збирають дані про температуру T вологої плівки щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги за ходом пересування від нагрівального модуля і вище за ходом пересування від пристрою ультрафіолетового отвердження, а на етапі коригування додатково виконують підетап, на якому обчислюють скориговану температуру T_c , якої має досягти волога плівка щонайменше на ділянці ширини за ходом переміщення від нагрівального модуля і вище за ходом пересування від пристрою ультрафіолетового отвердження.6. Спосіб за п. 5, в якому скориговану температуру T_c обчислюють відповідно до рівняння 2:

$$T_c = f_1(T, G, G_s), \quad (2)$$

де f_1 - функція наперед заданого математичного співвідношення між температурою вологої плівки до ультрафіолетового отвердження і блиском органічного покриття після електронно-променевого отвердження.7. Спосіб за п. 5, в якому скориговану температуру T_c обчислюють відповідно до рівняння 3:

$$T_c = T + K(G - G_s) \quad (3).$$

8. Спосіб за будь-яким з пп. 5-7, в якому поправка C_p є функцією різниці між T_c і виміряною температурою T .9. Спосіб за будь-яким з пп. 5-7, в якому поправку C_p , яку застосовується до потужності нагрівального модуля, обчислюють відповідно до рівняння 4:

$$C_p(t) = K'_p e_2(t) + K'_i \int_0^t e_2(\tau) d\tau + K'_d \frac{de_2(t)}{dt}, \quad (4)$$

де K'_p - пропорційний коефіцієнт підсилення, K'_i - інтегральний коефіцієнт підсилення, K'_d - диференціальний коефіцієнт підсилення, а e_2 - різниця між T_c і виміряною температурою T .10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, в якому на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату регулюють потужність нагрівального модуля з допомогою коригувальної поправки C_p .

11. Спосіб за будь-яким з пп. 5-9, в якому:

- пристрій ультрафіолетового отвердження містить УФ-модуль,

- на етапі встановлення додатково встановлюють максимальну температуру T_{max} для фарби з радіаційним отвердженням,- на етапі збирання даних додатково збирають дані про дозу D УФ-випромінювання УФ-модуля,

- на підетапі регулювання установного параметра лінії рулонного прокату;
- оцінюють, чи перевищує значення T_c значення T_{max} ,
- якщо ні, то регулюють потужність нагрівального модуля з допомогою поправки C_p ,
- якщо T_c перевищує T_{max} :
- обчислюють поправку C_D , яку застосовують до дози УФ-випромінювання, якій має бути піддана волога плівка щонайменше на ділянці ширини в УФ-модулі, відповідно до рівняння 5:

$$C_D = f_2(G, G_s) \quad (5)$$

- регулюють параметр лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю нагрівального модуля, з урахуванням обчисленої поправки C_D .

12. Спосіб за п. 11, в якому на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю нагрівального модуля, регулюють потужність УФ-модуля так, щоб волога плівка щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги піддавалася дії скоригованої дози $D_c = D + C_D$ УФ-випромінювання.

13. Спосіб за п. 11, в якому:

- УФ-модуль переміщується вздовж шляху P ,
- на етапі встановлення додатково встановлюють максимальну дозу D_{max} УФ-випромінювання, який може піддаватися волога плівка в УФ-модулі,
- на етапі збирання даних додатково збирають дані про відстань L між УФ-модулем і пристроєм електронно-променевого отвердження,
- на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю нагрівального модуля:
- оцінюють, чи перевищує $D + C_D$ значення D_{max} ,
- якщо ні, регулюють потужність УФ-модуля так, щоб волога плівка щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги піддавалася опроміненню скоригованою дозою УФ-випромінювання $D_c = D + C_D$,
- якщо $D + C_D$ перевищує значення D_{max} :
- обчислюють поправку C_L , яку застосовують до відстані між УФ-модулем і пристроєм електронно-променевого отвердження, відповідно до рівняння 6:

$$C_L = f_3(G, G_s) \quad (6)$$

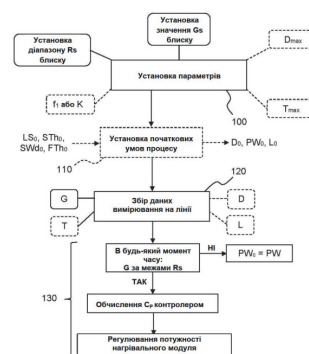
- регулюють установний параметр лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю нагрівального модуля і потужністю УФ-модуля, з урахуванням розрахованої поправки C_L .

14. Спосіб за п. 13, в якому на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю нагрівального модуля і потужністю УФ-модуля, регулюють відстань між УФ-модулем і пристроєм електронно-променевого отвердження до скоригованого значення відстані $L_c = L + C_L$ так, щоб досягався блиск G_s на органічному покритті, щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги нижче за ходом переміщення від пристрою електронно-променевого отвердження.

15. Лінія покриття рулонного прокату, яка містить послідовно розташовані: пристрій для нанесення фарби, нагрівальний пристрій, що містить нагрівальний модуль, пристрій ультрафіолетового отвердження і пристрій електронно-променевого отвердження,

причому лінія покриття рулонного прокату додатково містить інструмент управління блиском для управління блиском органічного покриття, сформованого за допомоги нанесення і отвердження вологої плівки фарби з радіаційним отвердженням на рухомій смузі на лінії покриття рулонного прокату, при цьому інструмент управління блиском містить:

- модуль встановлення, виконаний з можливістю встановлення заданого значення G_s блиску органічного покриття і заданого діапазону R_s блиску органічного покриття;
- модуль збирання даних, виконаний з можливістю збирання даних вимірювань значення G блиску органічного покриття щонайменше на ділянці ширини нижче за ходом переміщення від пристрою електронно-променевого отвердження;
- модуль коригування, виконаний для коригування відхилення вимірюваного блиску G за межі заданого діапазону R_s блиску, причому коригування включає в себе підетап, на якому обчислюють коригувальну поправку C_p , яку застосовують до потужності нагрівального модуля, з урахуванням значення G_s і вимірюваного блиску G , з допомогою контролера зі зворотним зв'язком, а також підетап регулюванням установного параметра лінії рулонного покриття з урахуванням обчисленої коригувальної поправки C_p .



Фиг. 2

(21) а 2025 05398

(22) 27.03.2024

(51) МПК

B05D 3/02 (2006.01)
 B05D 3/06 (2006.01)
 B05D 5/06 (2006.01)
 B05D 7/14 (2006.01)
 B05D 1/26 (2006.01)
 B05D 1/30 (2006.01)
 B05D 1/28 (2006.01)
 B05D 3/04 (2006.01)
 B05D 5/02 (2006.01)

(31) РСТ/В2023/053528

(32) 06.04.2023

(33) В

(85) 05.11.2025

(86) РСТ/В2024/052942, 27.03.2024

(71) АРСЕЛОРМИТТАЛ (LU)

(72) Фаріна Фабріс (BE), Маллеголь Джекі (BE), Ханкет Чарльз (BE), Дефайз Томас (BE), Альбаррасін Марія (ES), Рувел Вінсент (BE)

(54) СПОСІБ УПРАВЛІННЯ БЛИСКОМ ПОКРИТТЯ НА ЛІНІЇ ПОКРИТТЯ РУЛОННОГО ПРОКАТУ

(57) 1. Спосіб управління блиском органічного покриття, сформованого шляхом нанесення і отвердження вологої плівки фарби з радіаційним отвердженням на рухомій смузі на лінії покриття рулонного прокату, яка містить послідовно розташовані вздовж шляху Р рухомої смуги: пристрій для нанесення фарби, охолоджувальний пристрій, пристрій ультрафіолетового отвердження і пристрій електронно-променевого отвердження, який включає етапи, на яких:

- встановлюють задане значення G_s блиску органічного покриття і заданий діапазон R_s блиску органічного покриття,

- збирають дані вимірювання температури T вологої плівки щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги вище за ходом переміщення від пристрою ультрафіолетового отвердження і збирають дані вимірювання блиску G органічного покриття щонайменше на ділянці ширини нижче за ходом переміщення від пристрою електронно-променевого отвердження,
- коригують відхилення вимірюваного блиску G за межі заданого діапазону R_s блиску, причому на цьому етапі корегування виконують підетап, на якому обчислюють поправку C_T , яку застосовують до температури вологої плівки щонайменше на ділянці ширини вище за ходом переміщення від пристрою ультрафіолетового отвердження, з урахуванням значення G_s і вимірюваного блиску G , з допомогою контролера з оберненим зв'язком, і підетап, на якому регулюють установний параметр лінії покриття рулонного прокату з урахуванням розрахованої поправки C_T .

2. Спосіб за п. 1, в якому контролер зі зворотним зв'язком є пропорційно-інтегрально-диференціальним контролером.

3. Спосіб за п. 1 або 2, у якому поправка C_T є функцією різниці між G_s і виміряним блиском G .

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, в якому поправка C_T , яку застосовують до температури вологої плівки, розраховується за рівнянням 1:

$$C_T(t) = K_p e_1(t) + K_i \int_0^t e_1(\tau) d\tau + K_d \frac{de_1(t)}{dt}, \quad (1)$$

де K_p - пропорційний коефіцієнт підсилення, K_i - інтегральний коефіцієнт підсилення, K_d - диференціальний коефіцієнт підсилення, а e_1 - різниця між G_s і виміряним блиском G .

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, в якому на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату регулюють потужність охолоджувального модуля, вище за ходом переміщення від охолоджувального модуля так, щоб волога плівка досягала скоригованої температури $T_c = T + C_T$ щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги нижче за ходом переміщення охолоджувального модуля і вище за ходом переміщення від пристрою ультрафіолетового отвердження.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, в якому на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату регулюють потужність охолоджувального модуля з допомогою коригувальної поправки C_P , обчисленої за рівнянням 2:

$$C_P(t) = K'_p C_T(t) + K'_i \int_0^t C_T(\tau) d\tau + K'_d \frac{dC_T(t)}{dt} \quad (2)$$

де K'_p - пропорційний коефіцієнт підсилення, K'_i - інтегральний коефіцієнт підсилення, K'_d - диференціальний коефіцієнт підсилення, а C_T - поправка, яку застосовують до температури вологої плівки.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, в якому пристрій ультрафіолетового отвердження містить УФ-модуль,

- на етапі установки також встановлюють мінімальну температуру T_{min} для фарби з радіаційним затвердінням,

- на етапі збирання даних також збирають дані про дози D УФ-випромінювання УФ-модуля,

- на підетапі регулювання установного параметра лінії рулонного прокату:

- оцінюють, чи є $T + C_T$ менше T_{min} ,

- якщо ні, регулюють потужність охолоджувального модуля,

- якщо $T + C_T$ менше T_{min} :

- обчислюють поправку C_D , яку застосовують до дози УФ-випромінювання, якій має бути піддана волога плівка щонайменше на ділянці ширини в УФ-модулі, відповідно до рівняння 3:

$$C_D = f_1(G, G_s) \quad (3)$$

- регулюють установний параметр лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю охолоджувального модуля, з урахуванням обчисленої поправки C_D .

8. Спосіб за п. 7, в якому на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю охолоджувального модуля, регулюють потужність УФ-модуля так, щоб волога плівка щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги піддавалася дії скоригованої дози $D_c = D + C_D$ УФ-випромінювання.

9. Спосіб за п. 7, в якому:

- УФ-модуль є переміщуваним вздовж шляху Р,

- на етапі встановлення також встановлюють мінімальну дозу D_{min} УФ-випромінювання, якій може піддаватися волога плівка в УФ-модулі,

- на етапі збирання даних також збирають дані відстані L між УФ-модулем і пристроєм електронно-променевого отвердження,

- на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату, що не є потужністю охолоджувального модуля:

- оцінюють, чи є значення $D + C_D$ менше, ніж значення D_{min} ,

- якщо ні, регулюють потужність УФ-модуля таким чином, щоб волога плівка щонайменше на ділянці ширини смуги, що рухається, піддавалася опроміненню скоригованою дозою УФ-випромінювання $D_c = D + C_D$,
- якщо значення $D + C_D$ менше значення D_{min} :

- обчислюють поправку C_L , яку застосовують до відстані між УФ-модулем і пристроєм електронно-променевого отвердження, відповідно до рівняння 4:

$$C_L = f_2(G, G_s) \quad (4)$$

- регулюють установний параметр лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю охолоджувального модуля з урахуванням розрахованої поправки CL_{10} . Спосіб за п. 9, в якому на підетапі регулювання установного параметра лінії покриття рулонного прокату, який не є потужністю охолоджувального модуля і потужністю УФ-модуля, коригують відстань між УФ-модулем і пристроєм електронно-променевого отвердження до скоригованої відстані $L_c = L + CL$ так, щоб значення G_s блиску досягалося на органічному покритті щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги нижче за ходом переміщення від пристрою електронно-променевого отвердження.

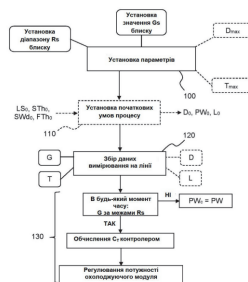
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, в якому охолоджувальний модуль вибирають з таких пристроїв: охолоджувач з примусовим повітряним охолодженням, охолоджувач з розпиленням води, охолоджувач з розпиленням туману з води та повітря і охолоджуваного валка.

12. Лінія покриття рулонного прокату, яка містить послідовно розташовані пристрій для нанесення фарби, охолоджувальний пристрій, що містить охолодний модуль, пристрій ультрафіолетового отвердження пристрій електронно-променевого отвердження, причому лінія покриття рулонного прокату також містить інструмент управління блиском, призначений для управління блиском органічного покриття, яке формується шляхом нанесення і отвердження вологої плівки фарби з радіаційним затвердінням на рухомій смугі на лінії покриття рулонного прокату, при цьому інструмент управління блиском містить:

- модуль встановлення для встановлення заданого значення G_s блиску органічного покриття і заданого діапазону R_s блиску органічного покриття;

- модуль збирання даних для збирання даних вимірювання температури T вологої плівки щонайменше на ділянці ширини рухомої смуги вище за ходом переміщення від пристрою ультрафіолетового отвердження і збирання даних вимірювання блиску G органічного покриття щонайменше на ділянці ширини нижче за ходом переміщення від пристрою електронно-променевого отвердження;

- модуль корегування, виконаний з можливістю корегування відхилення вимірюного блиску G за межі заданого діапазону R_s блиску, при цьому зазначене корегування включає підетап обчислення поправки C_T , яку застосовують до температури вологої плівки щонайменше на ділянці ширини вище за ходом переміщення від пристрою ультрафіолетового отвердження, з урахуванням G_s і вимірюного блиску G , з допомогою контролера зі зворотним зв'язком, а також підетап регулювання установного параметра лінії рулонного покриття з урахуванням розрахованої поправки C_T .



Фиг. 2

B 60

(21) а 2025 02006

(22) 01.05.2025

(51) МПК

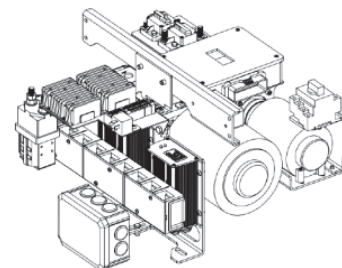
B60K 6/20 (2007.10)

(71) ЧАЙКІВСЬКИЙ ІГОР ІВАНОВИЧ (UA)

(72) Чайківський Ігор Іванович (UA)

(54) ЕЛЕКТРОГІДРАВЛІЧНА СИСТЕМА ПРИВОДУ ЧАЙКІВСЬКОГО

(57) Електрогідролічна система приводу Чайківського, що містить електродвигун, гідронасос, гідромотор та контролер, яка відрізняється тим, що основний електродвигун виконаний у вигляді електродвигуна BLDS QS138 (42) та механічно з'єднаний із шестеренчастим гідронасосом PLP10.5 (43), вихід якого гідролічно з'єднано з гідромотором MMS32C (41), який через планетарний редуктор з передаточним числом 1:4 (40) передає обертальний момент на гусеничний рушій, при цьому система додатково містить: допоміжний електродвигун BLDS QS90 (39), контролери KLS 7230S (52), перетворювач напруги THJ7224U480Z (48), реле SLD-24VDC-1A (49), силовий контактор SW200 (54), блок запобіжників (51), термостат KSD301 (56), що забезпечує стабільну та безпечну роботу системи в умовах автономного та дистанційного керування гусеничною платформою.



Фиг. 1

B 64

(21) а 2025 05189

(22) 24.10.2025

(51) МПК (2025.01)

B64C 39/00

G08B 25/14 (2006.01)

G08G 5/00

H04W 4/02 (2018.01)

(71)*

(72)*

(54) СПОСІБ АКУСТИЧНОГО ВИЯВЛЕННЯ БЕЗПІЛОТНИХ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ БУДОВАНОГО ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ТА БЕЗПРОВІДНОЇ МЕРЕЖЕВОЇ АРХІТЕКТУРИ

(57)*

(86) РСТ/EP2024/059252, 04.04.2024

(71) ХПК-ПРОДЖЕКТЕГЗЕЛЛЬШАФТ УГ (ХАФТУНГ-СБЕШРЕНКТ) (DE)

(72) Гессельбарт Джонатан (DE), Плюммер Том (DE)

(54) БЕЗПІЛОТНИЙ ЛІТАЛЬНИЙ АПАРАТ-ПЕРЕХОП-ЛЮВАЧ

(57) 1. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) з основним корпусом безпілотного літального апарата (2) та декількома приводними пристроями (3), розташованими вздовж окружності основного корпусу безпілотного літального апарата (2), при цьому приводні пристрої (3) розташовані та орієнтовані на основному корпусі безпілотного літального апарата (2) таким чином, що безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) може рухатися та керуватися приводними пристроями (3) у напрямку польоту (5) вздовж траєкторії польоту, при цьому безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) містить сітку для захоплення, при цьому сітка для захоплення розташована в або на основному корпусі безпілотного літального апарата (2), при цьому сітка для захоплення закріплена на основному корпусі безпілотного літального апарата (2) за допомогою видовженого, гнучкого засобу кріплення сітки для захоплення, при цьому сітка для захоплення містить приводні засоби, за допомогою яких сітка для захоплення може прискорюватися у напрямку від основного корпусу безпілотного літального апарата (2) у напрямку польоту (5).

2. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач за пунктом 1, який характеризується тим, що сітка для захоплення розташована в частині (6) основного корпусу (2) безпілотного літального апарата, розташованій спереду в напрямку польоту (5).

3. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за пунктом 1 або пунктом 2, який характеризується тим, що безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) містить парашут, причому парашут розташований у або на основному корпусі безпілотного літального апарата (2) у частині безпілотного літального апарата (9) основного корпусу безпілотного літального апарата (2) ззаду в напрямку польоту (5), причому парашут закріплений на основному корпусі безпілотного літального апарата (2) принаймні однією парашутною стропою, причому парашут містить пристрій розкриття, за допомогою якого парашут може бути розкритий від корпусу основи безпілотного літального апарата (2) у напрямку, протилежному напрямку польоту (5).

4. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за будь-яким одним із попередніх пунктів, який характеризується тим, що приводні пристрої (3) розташовані в центральній частині безпілотного літального апарата (4) основного корпусу безпілотного літального апарата (2) між передньою частиною безпілотного літального апарата (6) та задньою частиною безпілотного літального апарата (9) на основному корпусі безпілотного літального апарата (2).

5. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за будь-яким одним із попередніх пунктів, який характеризується тим, що основний корпус безпілотного літального апарата (2) має видовжену форму в напрямку польоту (5).

6. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за пунктом 5, який характеризується тим, що довжина основного корпусу безпілотного літального апарата

(21) а 2025 05383
(22) 04.04.2024

(51) МПК
B64U 70/80 (2023.01)
B64U 10/20 (2023.01)
B64U 30/20 (2023.01)
B64U 101/16 (2023.01)
B64D 17/80 (2006.01)

(31) LU503870
(32) 06.04.2023
(33) LU
(85) 04.11.2025

(2) у напрямку польоту (5) більша за найбільше розширення основного корпусу безпілотної (2) поперек напрямку польоту (5).

7. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за будь-яким одним із попередніх пунктів, який характеризується тим, що приводні засоби містять щонайменше один піротехнічний пороховий заряд.

8. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за будь-яким одним із попередніх пунктів, який характеризується тим, що сітка для захоплення містить прискорення мас (7), розташовані вздовж окружності сітки для захоплення, причому прискорення мас (7) можуть бути прискорені приводними засобами.

9. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за будь-яким одним із попередніх пунктів, який характеризується тим, що приводні пристрої (3) являють собою гвинтові приводи (3').

10. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за будь-яким одним із попередніх пунктів, який характеризується тим, що безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) містить сенсорний пристрій (11), при цьому сенсорний пристрій (11) розташований у передній частині (5) основного корпусу безпілотної літальної апарату (2) на основному корпусі безпілотної літальної апарату (2).

11. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за пунктом 10, який характеризується тим, що сенсорний пристрій (11) містить щонайменше одну камеру для польоту (12) для оптичного виявлення навколишньої обстановки навколо безпілотної літальної апарату-перехоплювача (1).

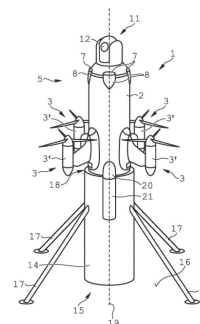
12. Безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за пунктом 10 або пунктом 11, який характеризується тим, що сенсорний пристрій (11) містить пристрій вимірювання відстані (13) для визначення відстані між безпілотним літальним апаратом-перехоплювачем (1) та об'єктом навколо безпілотної літальної апарату-перехоплювача (1).

13. Наземна станція (15) для безпілотної літальної апарату-перехоплювача (1) за будь-яким одним із попередніх пунктів, у якій наземна станція (15) містить корпус приймальної основи (14), який можна встановити на землі (16), та містить приймальний отвір (18), причому корпус приймальної основи (14)

пристосований до безпілотної літальної апарату-перехоплювача (1) таким чином, що безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) може бути прийнятий корпусом приймальної основи (14) через приймальний отвір (18) з частиною безпілотної літальної апарату (9), розташованою позаду нього в напрямку польоту (5).

14. Наземна станція (15) за пунктом 13, яка характеризується тим, що корпус приймальної основи (14) сконфігурований таким чином, що поздовжня вісь (19) безпілотної літальної апарату-перехоплювача (1), розташованого частинами в корпусі приймальної основи (14), орієнтована перпендикулярно до землі (16), коли корпус приймальної основи (14) стоїть на землі (16), відповідно до призначення.

15. Система перехоплення, що містить щонайменше один безпілотний літальний апарат-перехоплювач (1) за будь-яким одним з пунктів 1-12 та щонайменше одну наземну станцію (15) за пунктом 13 або пунктом 14, при цьому система перехоплення містить щонайменше одну сенсорну станцію (22) та головний комп'ютер, при цьому сенсорна станція (22) містить щонайменше одну наземну камеру (23) для оптичного виявлення оточення сенсорної станції (22), і при цьому головний комп'ютер підключений з можливістю передачі даних до щонайменше однієї сенсорної станції (22) та щонайменше одного безпілотної літальної апарату-перехоплювача (1).



Фиг. 2

Розділ С:

Хімія. Металургія

С 07

(21) а 2026 00143

(22) 13.06.2024

(51) МПК (2025.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61P 35/00

A61K 31/4995 (2006.01)

(31) 63/508,027

(32) 14.06.2023

(33) US

(31) 63/555,123

(32) 19.02.2024

(33) US

(85) 09.01.2026

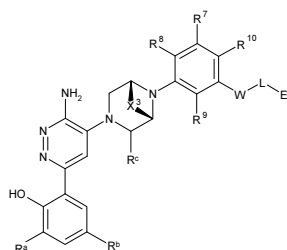
(86) РСТ/IB2024/055801, 13.06.2024

(71) АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Лі Естер Чен Їнь (US), Скотт Джеймс (GB), Гопалсамі Аріамала (US), Гінгіпаллі Лакшмая (US), Шнайдер Міхаель (US), Райхль Кайл Девід (US), Марцик Пол Томас (US), Райманн Крістофер Еліас (US), Ліхтор Філіп (US)

(54) ПОХІДНІ 3-[3-АМІНО-6-(2-ГІДРОКСИФЕНІЛ)ПІРИДАЗИН-4-ІЛ]-3,8-ДІАЗАБІЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНУ ЯК PROTAS, ЯКІ ДЕГРАДУЮТЬ SMARCA2, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНОГО НОВОУТВОРЕННЯ

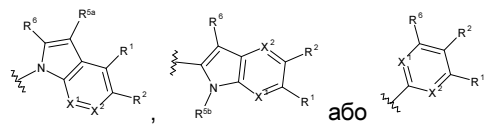
(57) 1. Сполука формули (A) або її фармацевтично прийнятна сіль:



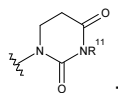
(A),

де:

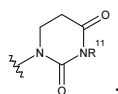
E являє собою:



R¹ являє собою водень, галоген, (C₁-C₆) алкіл, (C₁-C₆) алкокси або

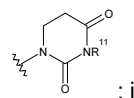


R² являє собою водень, галоген, (C₁-C₆) алкіл, (C₁-C₆) алкокси або

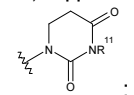


за таких умов:

(i) якщо R¹ являє собою водень, галоген, (C₁-C₆) алкіл або (C₁-C₆) алкокси, тоді R² являє собою:



(ii) якщо R² являє собою водень, галоген, (C₁-C₆) алкіл або (C₁-C₆) алкокси, тоді R¹ являє собою



R¹¹ являє собою водень або -(C₁-C₆) алкіл-O-P(=O)-(OH)₂;

X¹ являє собою CR³ або N;

R³ являє собою водень, галоген або (C₁-C₆) алкіл;

X² являє собою CR⁴ або N;

R⁴ являє собою водень, галоген або (C₁-C₆) алкіл;

R^{5a} являє собою водень, галоген, (C₁-C₆) алкіл, (C₃-C₆) циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, ціано, арил або 5- чи 6-членний гетероарил,

де (C₁-C₆) алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або ціано; і 4-6-членний гетероциклоалкіл, арил або 5- чи 6-членний гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано або (C₁-C₆) алкілу;

R^{5b} являє собою водень, (C₁-C₆) алкіл або (C₃-C₆) циклоалкіл;

R⁶ являє собою водень, (C₁-C₆) алкіл або ціано;

X³ являє собою -CH₂CH₂- або -CH₂O-CH₂-;

або X³ відсутній;

L являє собою G¹-G²-G³-G⁴-, де G¹ приєднаний до W; G¹ являє собою (C₁-C₆) алкіленіл; (C₃-C₆) циклоалкіленіл; -O-CH₂-CH₂-; 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси або ціано;

G² являє собою (C₁-C₆) алкіленіл, -C(=O)-, 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома фторами або прямим зв'язком;

G³ являє собою -C(=O)-; -C(=O)-CH₂CH₂-; (C₁-C₆) алкіленіл; тетрагідронафталіненіл; 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси або ціано; 7-11-членний гетероциклоалкіл-C(=O)- або 7-11-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси або ціано;

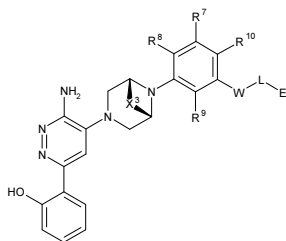
G⁴ являє собою (C₁-C₆) алкіленіл, (C₃-C₆) циклоалкіленіл; 4-6-членний гетероциклоалкіленіл; або прямий зв'язок;

W являє собою -C≡C- або прямий зв'язок;

R⁷ являє собою водень; галоген; (C₁-C₆) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами; ціано; або (C₃-C₆) циклоалкіл;

R⁸ являє собою водень; галоген; (C₁-C₆) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами; ціано; або (C₃-C₆) циклоалкіл;

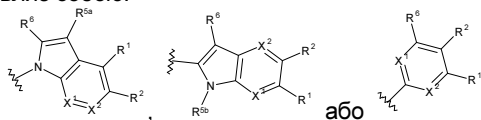
R^9 являє собою водень; галоген; (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами; ціано; або (C_3-C_6) циклоалкіл;
 R^{10} являє собою водень; галоген; (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами; ціано; або (C_3-C_6) циклоалкіл;
 R^a являє собою водень або галоген;
 R^b являє собою водень або галоген; і
 R^c являє собою водень або метил.
 2. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



(I),

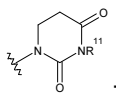
де:

Е являє собою:

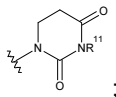


або

R^1 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси або

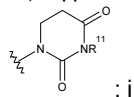


R^2 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси або



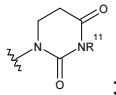
за таких умов:

(i) якщо R^1 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси, тоді R^2 являє собою:



; і

(ii) якщо R^2 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси, тоді R^1 являє собою



R^{11} являє собою водень або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-P(=O)(OH)_2$;

X^1 являє собою CR^3 або N;

R^3 являє собою водень, галоген або (C_1-C_6) алкіл;

X^2 являє собою CR^4 або N;

R^4 являє собою водень, галоген або (C_1-C_6) алкіл;

R^{5a} являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, ціано, арил або 5- чи 6-членний гетероарил, де (C_1-C_6) алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або ціано; і 4-6-членний гетероциклоалкіл, арил або 5- чи 6-членний гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано або (C_1-C_6) алкілу;

R^{5b} являє собою водень, (C_1-C_6) алкіл або (C_3-C_6) циклоалкіл;

R^6 являє собою водень, (C_1-C_6) алкіл або ціано;

X^3 являє собою $-CH_2CH_2-$ або $-CH_2-O-CH_2-$; або X^3 відсутній;

L являє собою $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, де G^1 приєднаний до W;
 G^1 являє собою (C_1-C_6) алкіленіл; 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано; або 7-11-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано;

G^2 являє собою (C_1-C_6) алкіленіл або прямий зв'язок;
 G^3 являє собою 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано; або 7-11-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано;

G^4 являє собою (C_1-C_6) алкіленіл або прямий зв'язок;

W являє собою $-C\equiv C-$ або прямий зв'язок;

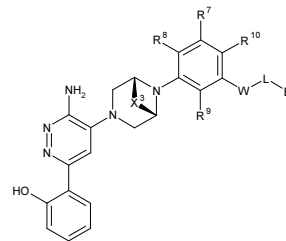
R^7 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами, ціано або (C_3-C_6) циклоалкілом;

R^8 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами, ціано або (C_3-C_6) циклоалкілом;

R^9 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами, ціано або (C_3-C_6) циклоалкілом;

R^{10} являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами, ціано або (C_3-C_6) циклоалкілом.

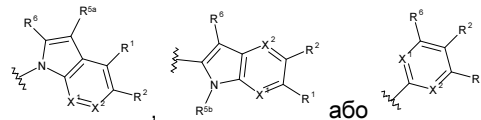
3. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



(I),

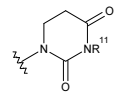
де:

Е являє собою:

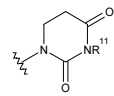


або

R^1 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси або

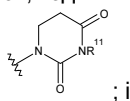


R^2 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси або

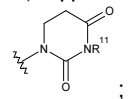


за таких умов:

(i) якщо R^1 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси, тоді R^2 являє собою:



(ii) якщо R^2 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси, тоді R^1 являє собою:



R^{11} являє собою водень або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-P(=O)-(OH)_2$;

X^1 являє собою CR^3 або N ;

R^3 являє собою водень, галоген або (C_1-C_6) алкіл;

X^2 являє собою CR^4 або N ;

R^4 являє собою водень, галоген або (C_1-C_6) алкіл;

R^{5a} являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, ціано, арил або 5- чи 6-членний гетероарил, де (C_1-C_6) алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або ціано; і 4-6-членний гетероциклоалкіл, арил або 5- чи 6-членний гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано або (C_1-C_6) алкілу;

R^{5b} являє собою водень, (C_1-C_6) алкіл або (C_3-C_6) циклоалкіл;

R^6 являє собою водень, (C_1-C_6) алкіл або ціано;

X^3 являє собою $-CH_2CH_2-$ або $-CH_2O-CH_2-$; або

X^3 відсутній;

L являє собою $-G^1-G^2-G^3-G^4-$, де G^1 приєднаний до W ;

G^1 являє собою (C_1-C_6) алкіленіл; 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано; або 7-11-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано;

G^2 являє собою (C_1-C_6) алкіленіл або прямий зв'язок;

G^3 являє собою 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано; 7-11-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано; або 5-10-членний гетероариленіл;

G^4 являє собою (C_1-C_6) алкіленіл, (C_3-C_6) циклоалкіленіл або прямий зв'язок;

W являє собою $-C\equiv C-$ або прямий зв'язок;

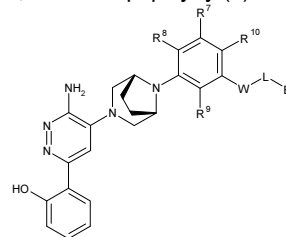
R^7 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами, ціано або (C_3-C_6) циклоалкілом;

R^8 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами, ціано або (C_3-C_6) циклоалкілом;

R^9 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами, ціано або (C_3-C_6) циклоалкілом; і

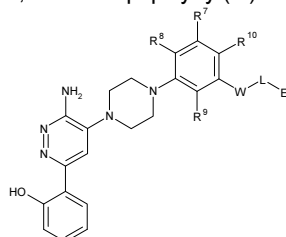
R^{10} являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома галогенами, ціано або (C_3-C_6) циклоалкілом.

4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 2 або п. 3, яка має формулу (II):



(II).

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 2 або п. 3, яка має формулу (III):



(III).

6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^{5a} являє собою водень.

7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^{5a} являє собою (C_1-C_6) алкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або ціано.

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 7, де R^{5a} являє собою метил.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^{5a} являє собою (C_3-C_6) циклоалкіл.

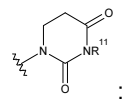
10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 9, де R^{5a} являє собою циклопропіл.

11. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^{5a} являє собою 4-6-членний гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано або (C_1-C_6) алкілу.

12. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^{5a} являє собою ціано.

13. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де:

R^1 являє собою:



R^2 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси.

14. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^2 являє собою водень, галоген або (C_1-C_6) алкіл.

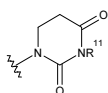
15. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^2 являє собою водень, фтор або метил.

16. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де R^{11} являє собою водень.

17. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де:

R^1 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси; і

R² являє собою:



18. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 17, де R¹ являє собою водень, галоген або (C₁-C₆) алкіл.

19. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 18, де R¹ являє собою водень, фтор або метил.

20. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 17-19, де R¹¹ являє собою водень.

21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де X¹ являє собою CR³.

22. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 21, де R³ являє собою водень.

23. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 21, де R³ являє собою галоген.

24. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 21, де R³ являє собою (C₁-C₆) алкіл.

25. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де X¹ являє собою N.

26. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де X² являє собою CR⁴.

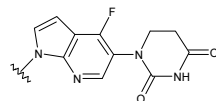
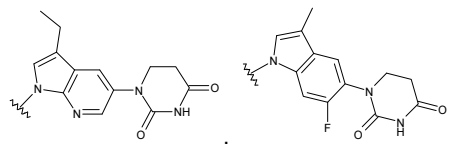
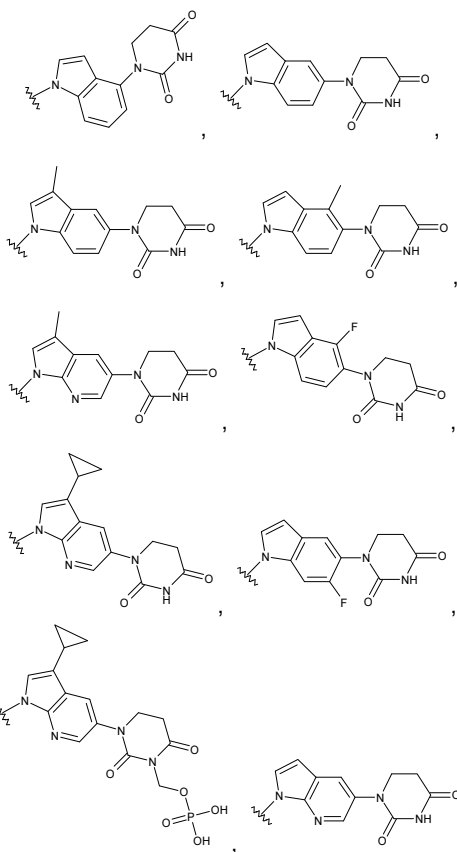
27. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 26, де R⁴ являє собою водень.

28. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 26, де R⁴ являє собою галоген.

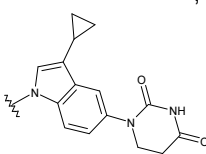
29. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 26, де R⁴ являє собою (C₁-C₆) алкіл.

30. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де X² являє собою N.

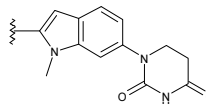
31. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де E являє собою:



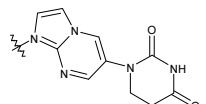
або



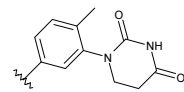
32. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де E являє собою:



або



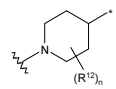
33. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-5, де E являє собою:



34. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-33, де G¹ являє собою (C₃-C₆) циклоалкіленіл; або 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси, ціано чи гідроксилу.

35. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 34, де:

G¹ являє собою:

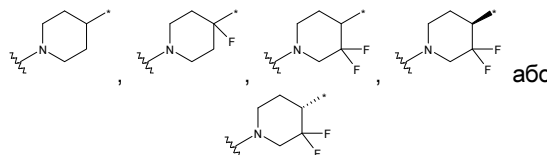


кожний R¹² незалежно являє собою галоген, (C₁-C₆) алкіл, (C₁-C₆) алкокси, ціано або гідроксил; n дорівнює 0, 1, 2 або 3; і зв'язок, позначений "x", приєднаний до G².

36. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 35, де кожний R¹² незалежно являє собою фтор, метил, метокси, ціано або -CHF₂; а n дорівнює 0, 1 або 2.

37. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 35, де:

G¹ являє собою:

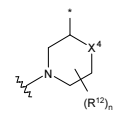


або

і зв'язок, позначений "x", приєднаний до G².

38. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 34, де:

G¹ являє собою:

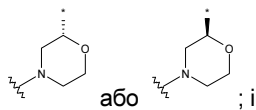


де X⁴ являє собою -O-;

кожний R¹² незалежно являє собою галоген, (C₁-C₆) алкіл, (C₁-C₆) алкокси або ціано; і зв'язок, позначений "x", приєднаний до G².

39. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 38, де:

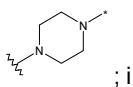
G¹ являє собою:



зв'язок, позначений "*", приєднаний до G².

40. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 34, де:

G¹ являє собою:

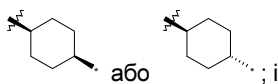


зв'язок, позначений "*", приєднаний до G².

41. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де G¹ являє собою циклогексиленіл.

42. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 41, де:

G¹ являє собою:

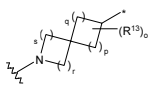


зв'язок, позначений "*", приєднаний до G².

43. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-33, де G¹ являє собою 7-11-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси чи ціано.

44. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 43, де:

G¹ являє собою:



кожний R¹³ незалежно вибраний із галогену, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси або ціано;

о дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p, q, r та s незалежно дорівнюють 1 або 2;

зв'язок, позначений "*", приєднаний до G².

45. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 44, де:

p та q дорівнюють 1;

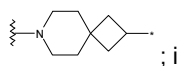
r дорівнює 1 або 2;

s дорівнює 1 або 2; i

R¹³ являє собою галоген.

46. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 45, де R¹³ являє собою фтор, а о дорівнює 0, 1 або 2.

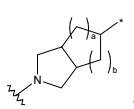
47. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 44, де G¹ являє собою:



зв'язок, позначений "*", приєднаний до G².

48. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 43, де:

G¹ являє собою:

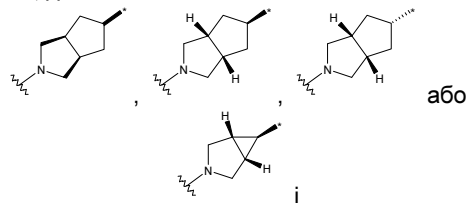


а дорівнює 0 або 1;

b дорівнює 0 або 1; i

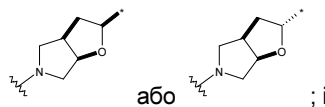
зв'язок, позначений "*", приєднаний до G².

49. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 48, де G¹ являє собою:



зв'язок, позначений "*", приєднаний до G².

50. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 43, де G¹ являє собою:



зв'язок, позначений "*", приєднаний до G².

51. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-50, де G² являє собою прямий зв'язок.

52. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із п. 1 або пп. 6-50, де G² являє собою C(=O).

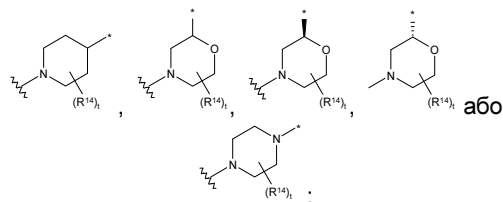
53. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-50, де G² являє собою (C₁-C₆) алкіленіл.

54. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 53, де G² являє собою -CH₂-.

55. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-54, де G³ являє собою 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси чи ціано.

56. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 55, де:

G³ являє собою:



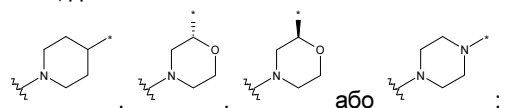
кожний R¹⁴ незалежно являє собою галоген, (C₁-C₆) алкіл, (C₁-C₆) алкокси або ціано;

t являє собою 0, 1, 2 або 3; i

зв'язок, позначений "*", приєднаний до G⁴.

57. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 56, де R¹⁴ являє собою фтор або метил, а t дорівнює 0 чи 1.

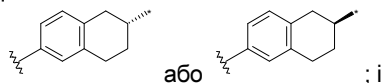
58. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 56, де G³ являє собою:



зв'язок, позначений "*", приєднаний до G⁴.

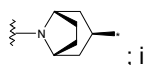
59. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-54, де G³ являє собою 7-11-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси чи ціано.

60. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де G^3 являє собою



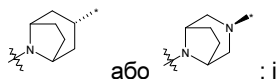
зв'язок, позначений *** , приєднаний до G^4 .

61. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 59, де G^3 являє собою:



зв'язок, позначений *** , приєднаний до G^4 .

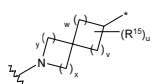
62. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 59, де G^3 являє собою:



зв'язок, позначений *** , приєднаний до G^4 .

63. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 59, де:

G^3 являє собою:



кожний R^{15} незалежно вибраний із галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано;

и дорівнює 0, 1, 2 або 3;

v, w, x та y незалежно дорівнюють 1, 2 або 3; i

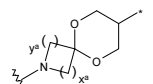
зв'язок, позначений *** , приєднаний до G^4 .

64. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 63, де v, w, x та y незалежно дорівнюють 1 або 2.

65. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 63, де R^{15} являє собою фтор.

66. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 59, де:

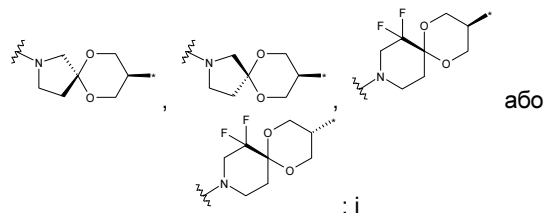
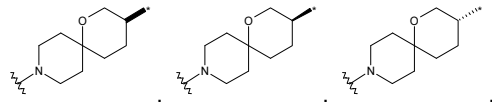
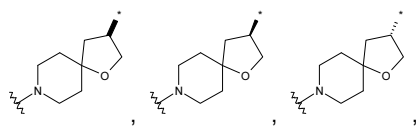
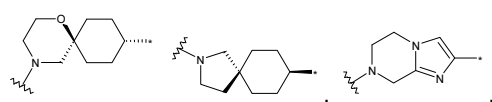
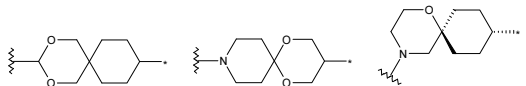
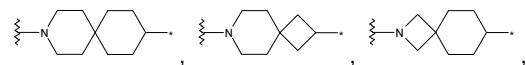
G^3 являє собою:



x^a та y^a незалежно дорівнюють 1 або 2; i

зв'язок, позначений *** , приєднаний до G^4 .

67. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 59, де G^3 являє собою:



зв'язок, позначений *** , приєднаний до G^4 .

68. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де G^3 являє собою



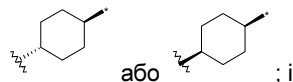
зв'язок, позначений *** , приєднаний до G^4 .

69. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-68, де G^4 являє собою (C_1-C_6) алкіленіл.

70. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 69, де G^4 являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$.

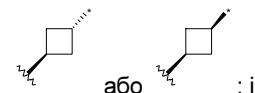
71. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де G^4 являє собою (C_3-C_6) циклоалкіленіл.

72. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 71, де G^4 являє собою:



зв'язок, позначений *** , приєднаний до E .

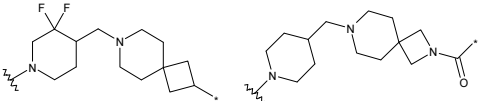
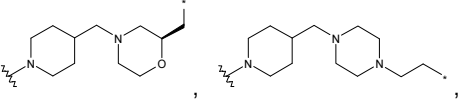
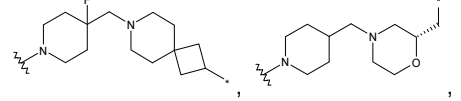
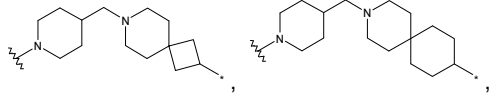
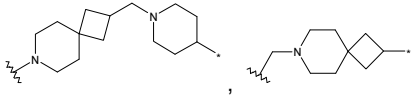
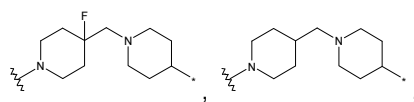
73. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 71, де G^4 являє собою:

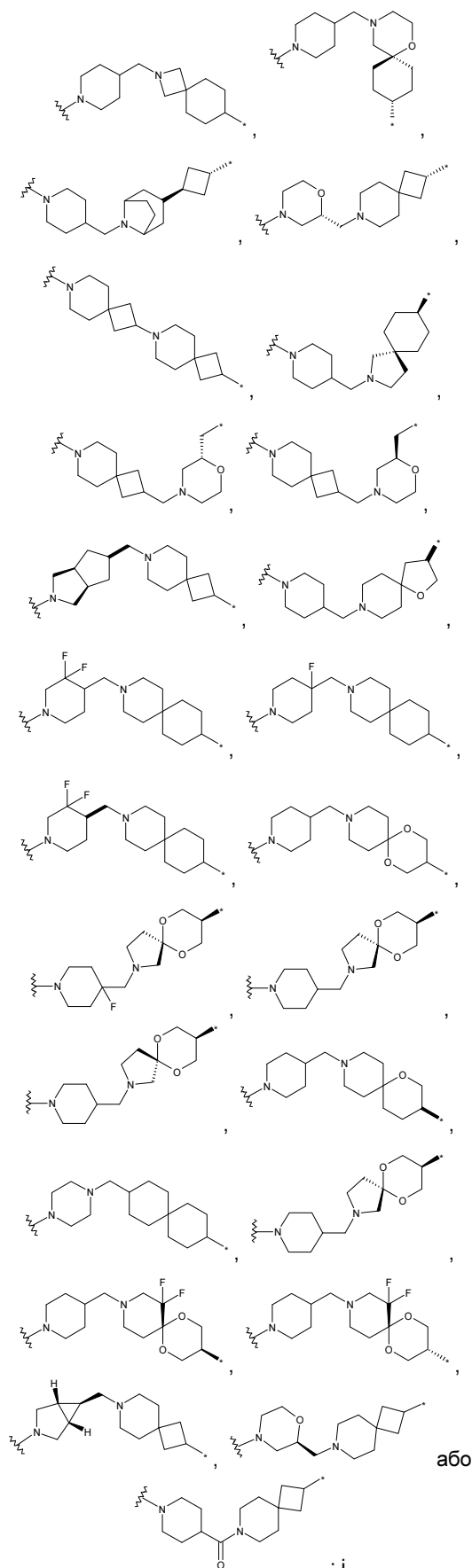


зв'язок, позначений *** , приєднаний до G^4 .

74. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-68, де G^4 являє собою прямий зв'язок.

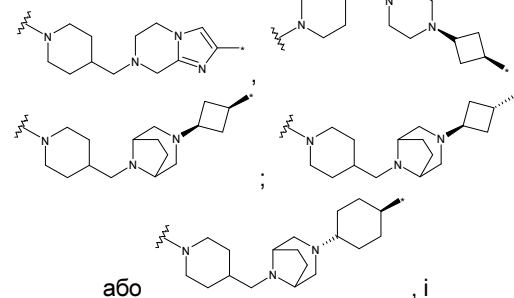
75. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-33, де L являє собою:





зв'язок, позначений "i", приєднаний до E.

76. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-33, де L являє собою:



зв'язок, позначений "i", приєднаний до E.

77. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-76, де W являє собою -C≡C-.

78. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-76, де W являє собою прямий зв'язок.

79. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-78, де R⁷, R⁸, R⁹ та R¹⁰ являють собою H.

80. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-78, де R⁷ являє собою галоген, (C₁-C₆) алкіл, ціано або (C₃-C₆) циклоалкіл, причому (C₁-C₆) алкіл необов'язково заміщений одним, двома чи трьома галогенами.

81. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 80, де R⁷ являє собою галоген або (C₁-C₆) алкіл.

82. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 81, де R⁷ являє собою фтор або метил.

83. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 80-82, де R⁸, R⁹ та R¹⁰ являють собою водень.

84. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-78, де R⁸ являє собою галоген, (C₁-C₆) алкіл, ціано або (C₃-C₆) циклоалкіл, причому (C₁-C₆) алкіл необов'язково заміщений одним, двома чи трьома галогенами.

85. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 84, де R⁸ являє собою галоген або (C₁-C₆) алкіл.

86. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 85, де R⁸ являє собою фтор або метил.

87. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 84-86, де R⁷, R⁹ та R¹⁰ являють собою водень.

88. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-78, де R⁹ являє собою галоген, (C₁-C₆) алкіл, ціано або (C₃-C₆) циклоалкіл, причому (C₁-C₆) алкіл необов'язково заміщений одним, двома чи трьома галогенами.

89. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 88, де R⁹ являє собою галоген.

90. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 89, де R⁹ являє собою фтор.

91. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 88-90, де R⁷, R⁸ та R¹⁰ являють собою водень.

92. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-78, де R¹⁰ являє собою галоген, (C₁-C₆) алкіл, ціано або (C₃-C₆) циклоалкіл, причому (C₁-C₆) алкіл необов'язково заміщений одним, двома чи трьома галогенами.

93. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 92, де R¹⁰ являє собою галоген.

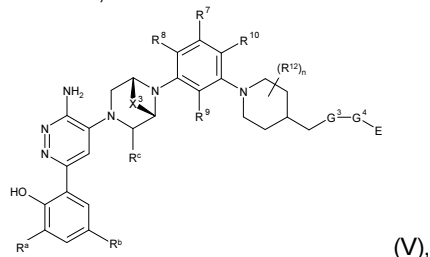
94. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 93, де R^{10} являє собою фтор.

95. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 92-94, де R^7 , R^9 та R^9 являють собою водень.

96. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-78, де R^{10} являє собою ціано.

97. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 96, де R^{10} являє собою ціано; а R^7 , R^8 та R^9 являють собою водень.

98. Сполука формули (V) або її фармацевтично прийнятна сіль,

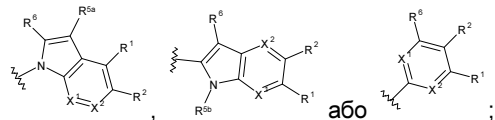


де:

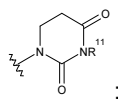
кожний R^{12} являє собою фтор або гідроксил;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

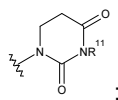
E являє собою:



R^1 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси або

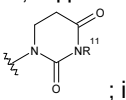


R^2 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси або

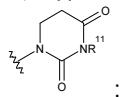


за таких умов:

(i) якщо R^1 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси, тоді R^2 являє собою:



(ii) якщо R^2 являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси, тоді R^1 являє собою:



R^{11} являє собою водень або $-(C_1-C_6)$ алкіл- $O-P(=O)-(OH)_2$;

X^1 являє собою CR^3 або N ;

R^3 являє собою водень, галоген або (C_1-C_6) алкіл;

X^2 являє собою CR^4 або N ;

R^4 являє собою водень, галоген або (C_1-C_6) алкіл;

R^{5a} являє собою водень, галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, ціано, арил або 5- чи 6-членний гетероарил, де (C_1-C_6) алкіл необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену або ціано; і 4-6-членний гетероциклоалкіл, арил

або 5- чи 6-членний гетероарил необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано або (C_1-C_6) алкілу; R^{5b} являє собою водень, (C_1-C_6) алкіл або (C_3-C_6) циклоалкіл;

R^6 являє собою водень, (C_1-C_6) алкіл або ціано;

X^3 являє собою $-CH_2CH_2-$ або відсутній;

G^3 являє собою тетрагідронафталін; 4-6-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано; 7-11-членний гетероциклоалкіл- $C(=O)-$ або 7-11-членний гетероциклоалкіленіл, необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси або ціано;

G^4 відсутній або являє собою циклобутиленіл;

R^7 , R^8 , R^9 та R^{10} незалежно являють собою водень, фтор, метил або ціано;

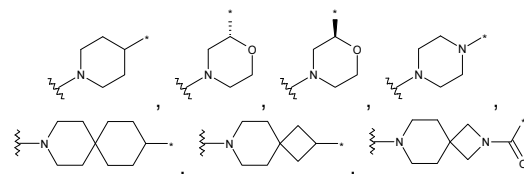
R^a являє собою водень, хлор, метил або фтор;

R^b являє собою водень, хлор, метил або фтор, і

R^c являє собою водень або метил.

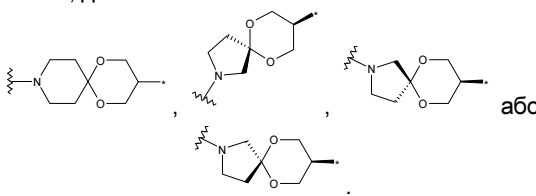
99. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 98, де:

G^3 являє собою:

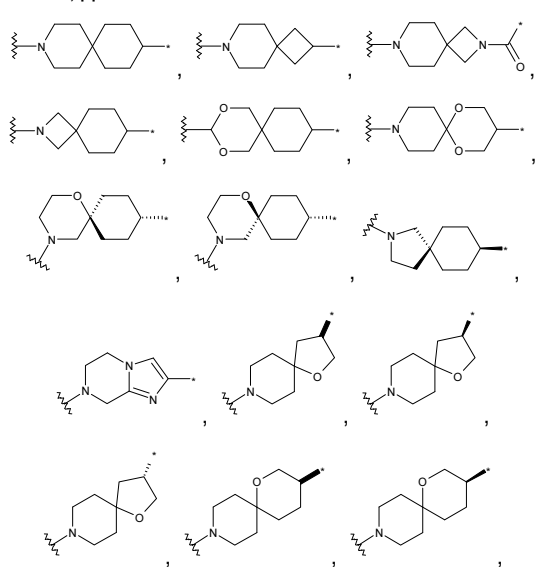


або

100. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 98, де G^3 являє собою:



101. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 98, де G^3 являє собою:



1-1-[[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-6,10-діокса-2-азаспіро[4.5]-декан-8-іл]-3-метиліндол-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[3-[1-[3-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]феніл]-4-піперидил]метил]-3-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-b]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[7-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-піперидин-4-карбоніл]-7-азаспіро[3.5]нонан-2-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-b]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[3-[1-[3-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]феніл]-4-піперидил]метил]-3-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл]-3-етилпіроло[2,3-b]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[9-[1-[3-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]феніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-b]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

4-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-[4-[3-[3-циклопропіл-5-(2,4-діоксогексагідропримідин-1-іл)піроло[2,3-b]піридин-1-іл]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл]метил]-1-піперидил]бензонітрил;

1-1-[3-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(5-фтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-3-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-b]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[9-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-метиліндол-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[9-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(5-фтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-b]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[9-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(5-фтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-метиліндол-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[9-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(3-фтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-метиліндол-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;

1-1-[9-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(3,5-дифтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-

[illegible]

1-[3-метил-1-[7-[[rac-(2S, 3aR, 6aR)-5-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-2,3,3a,4,6,6a-гексагідрофуоро[2,3-с]пірол-2-іл]метил]-7-азаспіро[3.5]нонан-2-іл]піроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(3-хлор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідрокси-3-метилфеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(5-фтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-6,10-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-8-іл]-3-метиліндол-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(3-фтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-6,10-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-8-іл]-3-метиліндол-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(3,5-дифтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-6,10-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-8-іл]-3-метиліндол-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[3-[[1-[5-[(3S)-4-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-3-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[9-[[1-[5-[(3S)-4-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3-метилпіперазин-1-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[3-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-3-азаспіро[5.5]ундекан-9-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(3-фтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-6,10-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-8-іл]індол-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(5-фтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-6,10-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-8-іл]індол-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[1-[(5s,8s)-2-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(3,5-дифтор-2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-6,10-діокса-2-азаспіро[4.5]декан-8-іл]індол-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[9-[[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-6-метиліндол-5-іл]гексагідропіримідин-2,4-діон;

1-[1-[1-[2-[4-[2-[3-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]феноксі]-етил]піперазин-1-іл]етил]-4-піперидил]-3-метилпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;
1-[1-[1-[2-[4-[2-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеноксі]етил]піперазин-1-іл]етил]-4-піперидил]-3-метилпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;
1-[1-[9-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-4-фторіндол-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;
1-[1-[9-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]індол-4-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;
1-[1-[9-[1-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-4-гідрокси-4-піперидил]метил]-1,5-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-3-іл]-3-циклопропілпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;
1-[1-[1-[4-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]-метил]піперазин-1-карбоніл]-4-піперидил]-3-метилпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;
-[1-[1-[4-[3-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]феніл]метил]піперазин-1-карбоніл]-4-піперидил]-3-метилпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон;
-[1-[1-[3-[4-[5-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]-2-фторфеніл]метил]піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-4-піперидил]-3-метилпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон; або
1-[1-[1-[3-[4-[3-[3-[3-аміно-6-(2-гідроксифеніл)піридазин-4-іл]-3,8-діазабіцикло[3.2.1]октан-8-іл]феніл]метил]піперазин-1-іл]-3-оксопропіл]-4-піперидил]-3-метилпіроло[2,3-б]піридин-5-іл]гексагідропримідин-2,4-діон; або їхніх фармацевтично прийнятих солей.

103. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку або її фармацевтично прийнятну за будь-яким із пп. 1-102 і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

104. Спосіб деградації білка SMARCA2 в людини, який включає введення людині, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-102 чи композиції за п. 103.

105. Спосіб зниження рівня активності SMARCA2 в людини, який включає введення людині, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-102 чи композиції за п. 103.

106. Спосіб лікування злоякісного новоутворення в людини, який включає введення людині, яка цього потребує, ефективної кількості сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-102 чи композиції за п. 103.

107. Спосіб за п. 106, де злоякісне новоутворення являє собою чутливе до SMARCA2 злоякісне новоутворення.

108. Спосіб за п. 106, де злоякісне новоутворення являє собою злоякісне новоутворення з мутацією SMARCA2.

109. Спосіб за будь-яким із пп. 106-108, де злоякісне новоутворення являє собою солідну пухлину.

110. Спосіб за будь-яким із пп. 106-108, де зло-
якісне новоутворення являє собою рак легені, печін-
ки, товстої кишки, шкіри, сечового міхура, шийки мат-
ки або яєчника.

111. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль
за будь-яким із пп. 1-102 чи композиція за п. 103 для
застосування в деградації білка SMARCA2 в людини.

112. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль
за будь-яким із пп. 1-102 чи композиція за п. 103 для
застосування в зниженні рівня активності SMARCA2 в
людини.

113. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль
за будь-яким із пп. 1-102 чи композиція за п. 103
для застосування в лікуванні злоякісного новоутво-
рення в людини.

114. Сполука для застосування за п. 113, де зло-
якісне новоутворення являє собою чутливе до
SMARCA2 злоякісне новоутворення.

115. Сполука для застосування за п. 113, де зло-
якісне новоутворення являє собою злоякісне ново-
утворення з мутацією SMARCA2.

116. Сполука для застосування за будь-яким із
пп. 113-115, де злоякісне новоутворення являє со-
бою солідну пухлину.

117. Сполука для застосування за будь-яким із
пп. 113-115, де злоякісне новоутворення являє со-
бою рак легені, печінки, товстої кишки, шкіри, сечово-
го міхура, шийки матки або яєчника.

118. Застосування сполуки або її фармацевтично
прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-102 чи компо-
зиції за п. 103 у виготовленні лікарського засобу для
деградації білка SMARCA2 в людини.

119. Застосування сполуки або її фармацевтично
прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-102 чи компо-
зиції за п. 103 у виготовленні лікарського засобу для
зниження рівня активності SMARCA2 в людини.

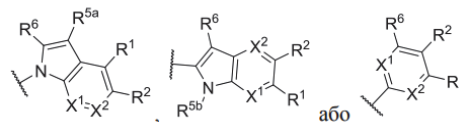
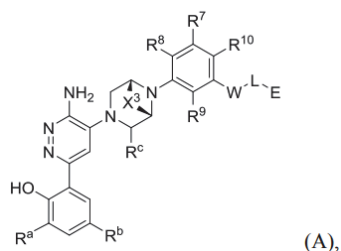
120. Застосування сполуки або її фармацевтично
прийнятної солі за будь-яким із пп. 1-102 чи компо-
зиції за п. 103 у виготовленні лікарського засобу для
лікування злоякісного новоутворення в людини.

121. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль
для застосування за п. 120, де злоякісне новоутво-
рення являє собою чутливе до SMARCA2 злоякісне
новоутворення.

122. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль
для застосування за п. 120, де злоякісне новоутво-
рення являє собою злоякісне новоутворення з му-
тацією SMARCA2.

123. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль
для застосування за будь-яким із пп. 120-122, де зло-
якісне новоутворення являє собою солідну пухлину.

124. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль
для застосування за будь-яким із пп. 120-122, де зло-
якісне новоутворення являє собою рак легені, печінки,
товстої кишки, шкіри, сечового міхура, шийки матки
або яєчника.



(21) а 2025 04425

(22) 29.03.2024

(51) МПК (2025.01)

C07D 519/00

A61P 35/00

A61K 31/4375 (2006.01)

(31) 23382315.2

(32) 31.03.2023

(33) EP

(31) 23382531.4

(32) 02.06.2023

(33) EP

(31) 23382857.3

(32) 18.08.2023

(33) EP

(31) 23382985.2

(32) 27.09.2023

(33) EP

(31) 24382267.3

(32) 12.03.2024

(33) EP

(85) 29.10.2025

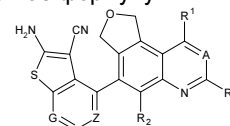
(86) РСТ/US2024/022154, 29.03.2024

(71) ЕЛІ ЛІПЛІ ЕНД КОМПАНІ (US)

(72) Абрахам Адедоїн Девід (US), Валеро де ла Крус
Альберто (US), Маркос Льюренте Алісія (US), Енрікес
Гарсія Альваро (US), Ділджер Ендрю (US), Го Деці
(US), Буме Деста (US), Лоран Кордье Фредерік (US),
Чжао Гаїн (US), Рохо Гарсія Ісабель (US), Генрі
Джеймс Роберт (US), Ламар Джейсон Ерік (US), Бас-
тіан Джолі Енн (US), Рінкон Кабесудо Хуан Антоніо
(US), Прієго Солер Хуліан (US), Прієто Вальєхо Ма-
рія Лурдес (US), Барберіс Маріо (US), Гарсон Санс
Мігель (US), Баумгартнер Меттью Патрік (US), Гар-
сія Лосада Пабло (US), Раджамані Рамкумар (US),
Джонстон Річард Дугейн (US), Газлітт Роберт (US),
Карбальярес Мартін Сантьяго (US), Аронов Шон (US),
Воллс Шейн Майкл (US), Гутьєррес Санфелісіано
Соня Марія (US), Ендрюс Стівен (US), Керчер Тімо-
ті Скотт (US), Молеро Флорес Вікторіано (US), Лу-
мерас Амадор Венсеслао (US), Скартс Вільям Раш
(US), Чень Сяохун (US)

(54) ІНГІБІТОРИ KRAS

(57) 1. Сполука, що має формулу:



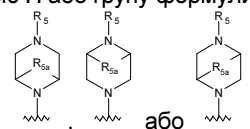
де:

A являє собою -C(H)- або -N-;

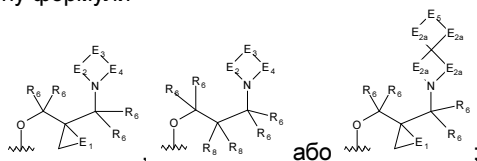
Z являє собою -C(R_{3c})- або -N-;

G являє собою -C(R_{3b})- або -N-;

R₁ являє собою H або групу формули



R₂ являє собою H, галоген або метил;
кожен з-посеред R_{3b} та R_{3c} незалежно являє собою H, галоген або метил;
R₄ являє собою N-зв'язаний циклічний амін або групу формули



де N-зв'язаний циклічний амін є N-зв'язаний:

- i. азетидин, заміщений R_{4a} та R_{4b};
- ii. піролідин, піперидин, піперазин, морфолін, діазепан, імідазол або піразол; кожен з яких факультативно сполучений містковим зв'язком через C₁₋₃-алкілен, й кожен з яких факультативно заміщений одним або декількома галогенами; гідроксилом; -NR_{6a}R_{6a}; (1-метилпіперидин-4-іл)окси; C₁₋₃-алкокси, факультативно заміщеним -NR_{6a}R_{6a}; C₁₋₃-алкілом, факультативно заміщеним одним або декількома галогенами, -NR_{6a}R_{6a} або гідроксилом; імідазолом, факультативно заміщеним метилом; моноциклічним кільцем, вибраним з-посеред азетидину, піперидину, піперазину, морфоліну, оксазепану або діазепану; біциклом, вибраним з-посеред гексагідро-1H-фууро[3,4-c]піролу, октагідропіроло[3,4-c]піролу або октагідропіроло[1,2-a]піразину; або спіроциклом, вибраним з-посеред 4,7-діазаспіро[2.5]октану, 2-окса-7-азаспіро[3.5]нонана, 2,6-діазаспіро[3.4]октану або 2-азаспіро[3.3]гептану; де моноциклічне кільце факультативно сполучене містковим зв'язком через C₁₋₃-алкілен та може бути факультативно заміщене одним або декількома галогенами, гідроксилом, -CN, C₁₋₃-алкокси, -NR₁₀R₁₀, циклопропілом, оксетаном, -CO-C₁₋₃-алкілом або C₁₋₃-алкілом, факультативно заміщеним гідроксилом, C₁₋₃-алкокси, -NR₁₀R₁₀, галогеном або -CF₃; та де кожен з-посеред біцикло або спіроцикло факультативно заміщений метилом або галогеном; або
- iii. 2,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан, 3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан, 3,6-діазабіцикло[3.2.1]октан, 2,6-діазабіцикло[3.2.1]октан, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, 3-азабіцикло[3.2.0]гептан, 2-азабіцикло[3.2.0]гептан, октагідро-1H-піроло[3,4-b]піридин, октагідро-1H-піроло[3,2-b]піридин, октагідро-6H-піроло[3,4-b]піридин, октагідропіроло[1,2-a]піразин, октагідропіроло[3,2-b]пірол, октагідропіроло[3,4-b][1,4]оксазин, октагідропіроло[3,4-b]пірол, октагідропіроло[3,4-c]пірол, тетрагідрофуоро[3,4-d]оксазол-2(3H)-он, гексагідро-1H-фууро[3,4-b]пірол, октагідро-1H-піроло[3,2-b]піридин, (3a,6a)-тетрагідро-1H,4H-3a,6a-(метанооксиметано)піроло[3,4-c]пірол, (R)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, (S)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, 1,6-діазаспіро[3.3]гептан, 1,6-діазаспіро[3.4]октан, 2,5-діазаспіро[3.4]октан, 2,5-діазаспіро[3.5]нонан, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, 2,6-діазаспіро[3.4]октан, 2-азаспіро[3.3]гептан, 4-азаспіро[2.4]гептан, 5-азаспіро[2.4]гептан, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октан, 2,7-діазаспіро[4.4]нонан, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октан або 1-окса-7-азаспіро[4.4]нонан; кожен з-посеред яких факультативно заміщений одним або декількома галогенами, -NR_{6a}R_{6a} або C₁₋₃-алкілом, факультативно заміщеним -NR_{6a}R_{6a} або гідроксилом; R_{4a} являє собою NR_{4c}R_{4d}, циклопропіл, азетидин, піролідин, піперидин, піперазин, морфолін або імідазол, де циклопропіл, азетидин, піролідин, піперидин,

піперазин або морфолін факультативно заміщені галогеном, гідроксилом, C₁₋₃-алкокси або -NR_{6a}R_{6a};

R_{4b} являє собою H, гідроксил або C₁₋₃-алкіл;

R_{4c} являє собою незалежно циклопропіл або оксетан;

R_{4d} являє собою незалежно C₁₋₃-алкіл;

R₅ являє собою тридейтерометил, оксетан або C₁₋₄-алкіл, факультативно заміщений одним або декількома з-посеред галогену, трифторметилу, гідроксилу, метокси, трифторметокси, дифторметокси, тридейтерометокси, оксетану, циклопропілу, імідазолу, піразолу, -CO-NR_{6a}R_{6a}, -O-(CH₂)₂-OR_{6a} або -O-CO-C₁₋₃-алкілу, де циклопропіл факультативно заміщений гідроксилом або гідроксиметилом, а кожен з-посеред імідазолу або піразолу факультативно заміщений гідроксилом або C₁₋₃-алкілом, заміщеним одним або декількома гідроксилами;

R_{5a} являє собою C₁₋₃-алкілен;

кожен з-посеред R₆ незалежно являє собою H або дейтерій;

кожен з-посеред R_{6a} незалежно являє собою H, тридейтерометил, C₃₋₅-циклоалкіл, N-метилпіролідин, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, біцикло[1.1.1]пентан-1-іл, біцикло[1.1.1]пентан-1-ол або C₁₋₃-алкіл, факультативно заміщений одним або декількома з-посеред дейтерію, гідроксилу, метилу, метокси, галогену, циклопропілу, оксетану, тетрагідрофурану, тетрагідропірану, -CO-NHMe або -CO-NH₂, де C₃₋₅-циклоалкіл факультативно заміщений одним або декількома з-посеред гідроксилу або метилу;

E₁ являє собою -O-C₁₋₃-алкілен або C₁₋₃-алкілен, факультативно заміщений одним або декількома галогенами;

кожен з-посеред E₂ та E₄ незалежно являє собою C₁₋₃-алкілен, факультативно заміщений одним або декількома з-посеред гідроксилу, C₁₋₃-алкокси або галогену, та де E₂ та E₄ можуть бути факультативно сполучені містковим зв'язком або C₁₋₃-алкіленом; а E₃ являє собою -O-, -CR₇R₇-, -NR₉- або -CO-NR_{6a}-; або



кільце являє собою гексагідро-1H-фууро[3,4-c]пірол;

кожен з-посеред E_{2a} незалежно являє собою C₁₋₃-алкілен, факультативно заміщений одним або декількома гідроксилами;

E₅ являє собою -O-, -CR₇R₇- або -NR₉-;

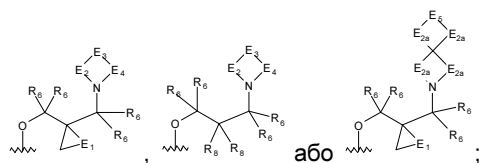
кожен з-посеред R₇ незалежно являє собою H, галоген, CN, гідроксил, C₁₋₃-алкокси або C₁₋₃-алкіл, факультативно заміщений одним або декількома галогенами або гідроксилами;

кожен з-посеред R₈ незалежно являє собою C₁₋₃-алкіл;

кожен з-посеред R₉ незалежно являє собою H, факультативно заміщений C₁₋₃-алкіл або -CO-C₁₋₃-алкіл; де факультативно заміщений C₁₋₃-алкіл факультативно заміщений одним або декількома галогенами; та

R₁₀ являє собою H або C₁₋₃-алкіл, факультативно заміщений одним або декількома атомами дейтерію; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де R₄ являє собою N-зв'язаний циклічний амін або групу формули:

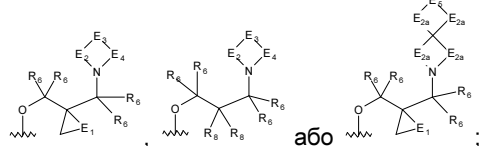


де N-зв'язаний циклічний амін є N-зв'язаний:

i. азетидин, заміщений R_{4a} та R_{4b} ;
 ii. піролідин, піперидин, піперазин, морфолін, імідазол або піразол; кожен з яких факультативно сполучений містковим зв'язком через C_{1-3} -алкілен, й кожен з яких факультативно заміщений одним або декількома галогенами, гідроксилом, C_{1-3} -алкокси, $-NR_{6a}R_{6a}$, азетидином, піперазином, морфоліном, C_{1-3} -алкілом або імідазолом, факультативно заміщеним метилом; де азетидин факультативно заміщений гідроксилом або C_{1-3} -алкокси; піперазин факультативно заміщений метилом, а C_{1-3} -алкіл, факультативно заміщений одним або декількома галогенами, $-NR_{6a}R_{6a}$ або гідроксилом; або

iii. 2,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан, 3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан, 3,6-діазабіцикло[3.2.1]октан, 2,6-діазабіцикло[3.2.1]октан, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, 3-азабіцикло[3.2.0]гептан, 2-азабіцикло[3.2.0]гептан, октагідро-1Н-піроло[3,4-б]піридин, октагідро-1Н-піроло[3,2-б]піридин, октагідро-6Н-піроло[3,4-б]піридин, октагідропіроло[1,2-а]піразин, октагідропіроло[3,2-б]пірол, октагідропіроло[3,4-б][1,4]оксазин, октагідропіроло[3,4-б]пірол, октагідропіроло[3,4-с]пірол, тетрагідрофуру[3,4-д]оксазол-2(3Н)-он, (R)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, (S)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, 1,6-діазаспіро[3.3]гептан, 1,6-діазаспіро[3.4]октан, 2,5-діазаспіро[3.5]нонан, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, 2,6-діазаспіро[3.4]октан, 2-азаспіро[3.3]гептан, 4-азаспіро[2.4]гептан, 5-азаспіро[2.4]гептан або 2-окса-6-азаспіро[3.4]октан; кожен з яких факультативно заміщений одним або декількома галогенами, $-NR_{6a}R_{6a}$ або C_{1-3} -алкілом, факультативно заміщеним $-NR_{6a}R_{6a}$; кожен R_{6a} незалежно являє собою Н, тридейтерометил, C_{3-5} -циклоалкіл, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, біцикло[1.1.1]пентан-1-іл або C_{1-3} -алкіл, факультативно заміщений одним або декількома гідроксилами, метилами, метокси, галогенами, циклопропілами, оксетанами, тетрагідрофуранами, тетрагідропіранами, $-CO-NHMe$ або $-CO-NH_2$, де C_{3-5} -циклоалкіл, факультативно заміщений одним або декількома гідроксилами або метилами; або її фармацевтично прийнятна сіль.

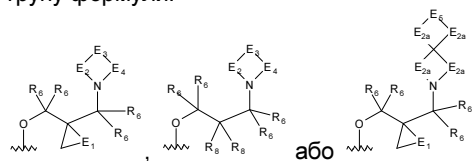
3. Сполука за п. 1 або п. 2, де R_4 являє собою N-зв'язаний циклічний амін або групу формули



де N-зв'язаний циклічний амін є N-зв'язаний:

i. азетидин, заміщений R_{4a} та R_{4b} ;
 ii. піролідин, піперидин, піперазин, морфолін, імідазол або піразол; кожен з яких факультативно сполучений містковим зв'язком через C_{1-3} -алкілен, й кожен з яких факультативно заміщений одним або декількома гідроксилами, C_{1-3} -алкокси, $-NR_{6a}R_{6a}$, азетидином, C_{1-3} -алкілом або імідазолом, факультативно

заміщеним метилом; де азетидин факультативно заміщений галогеном, $-NR_{6a}R_{6a}$ або гідроксилом; або
 iii. 2,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан, 3,6-діазабіцикло[3.2.0]гептан, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, 3-азабіцикло[3.2.0]гептан, октагідро-1Н-піроло[3,4-б]піридин, октагідро-6-піроло[3,4-б]піразин, октагідропіроло[1,2-а]піразин, октагідропіроло[3,2-б]пірол, октагідропіроло[3,4-б][1,4]оксазин, октагідропіроло[3,4-б]пірол, октагідропіроло[3,4-с]пірол, тетрагідрофуру[3,4-д]оксазол-2(3Н)-он, (R)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, (S)-1,7-діазаспіро[4.4]нонан, 1,6-діазаспіро[3.3]гептан, 1,6-діазаспіро[3.4]октан, 2,5-діазаспіро[3.5]нонан, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, 2,6-діазаспіро[3.4]октан, 2-азаспіро[3.3]гептан, 4-азаспіро[2.4]гептан або 5-азаспіро[2.4]гептан; кожен з яких факультативно заміщений одним або кількома галогенами, $-NR_{6a}R_{6a}$ або C_{1-3} алкілом, факультативно заміщеним $-NR_{6a}R_{6a}$; R_{4a} являє собою $-NR_{4c}R_{4d}$, циклопропіл, азетидин, піролідин, піперидин, морфолін або імідазол, де циклопропіл, азетидин, піролідин, піперидин або морфолін, факультативно заміщений галогеном, гідроксилом, C_{1-3} -алкокси або $-NR_{6a}R_{6a}$; та кожен R_{6a} незалежно являє собою Н, тридейтерометил, C_{3-5} -циклоалкіл або C_{1-3} -алкіл, факультативно заміщений гідроксилом; або її фармацевтично прийнятна сіль.
 4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де кожен з-посеред R_{3b} та R_{3c} незалежно являє собою Н або галоген, а R_4 являє собою N-зв'язаний циклічний амін або групу формули:

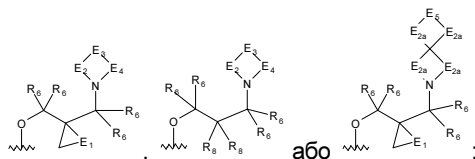


де N-зв'язаний циклічний амін є N-зв'язаний:

i. азетидин, заміщений R_{4a} та R_{4b} ;
 ii. піролідин, піперидин, піперазин або морфолін; кожен з яких факультативно сполучений містковим зв'язком через C_{1-3} -алкілен, й кожен з яких факультативно заміщений одним або декількома галогенами, гідроксилом, $-NR_{6a}R_{6a}$, імідазолом або C_{1-3} -алкілом; де імідазол факультативно заміщений метилом; а C_{1-3} -алкіл факультативно заміщений $-NR_{6a}R_{6a}$ або гідроксилом; або
 iii. октагідропіроло[1,2-а]піразин, октагідропіроло[3,4-с]пірол, 1,6-діазаспіро[3.3]гептан або 1,6-діазаспіро[3.4]октан; кожен з яких факультативно заміщений одним або декількома галогенами або C_{1-3} -алкілом; R_{4a} являє собою $NR_{4c}R_{4d}$, циклопропіл, азетидин, піролідин, морфолін, де циклопропіл, азетидин, піролідин або морфолін факультативно заміщений галогеном або $-NR_{6a}R_{6a}$;
 R_{4b} являє собою Н або C_{1-3} -алкіл;

кожен з-посеред R_{6a} незалежно являє собою Н або C_{1-3} -алкіл;
 кожен з-посеред E_2 та E_4 незалежно являє собою C_{1-3} -алкілен, факультативно заміщений одним або декількома з-посеред гідроксилу або галогену, та де E_2 та E_4 можуть бути факультативно сполучені містковим зв'язком або C_{1-3} -алкіленом; а E_3 являє собою $-O-$, $-CR_7R_7-$, $-NR_9-$ або $-CO-NR_{6a}-$; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де кожен з-посеред R_{3b} та R_{3c} незалежно являє собою Н або галоген, а R_4 являє собою групу формули:



Е₁ являє собою С₁₋₃-алкілен, факультативно заміщений одним або декількома галогенами; кожен з-посеред Е₂ та Е₄ незалежно являє собою С₁₋₃-алкілен, факультативно заміщений одним або декількома гідроксилами, та де Е₂ та Е₄ може факультативно бути сполученим містковим зв'язком або С₁₋₃-алкіленом;

Е₃ являє собою -O-, -CR₇R₇-, -NR₉- або -CO-NR_{6a}-; кожен з-посеред R_{6a} незалежно являє собою H або С₁₋₃-алкіл;

кожен R₇ незалежно являє собою H, галоген, гідроксил, С₁₋₃-алкокси або С₁₋₃-алкіл, факультативно заміщений одним або декількома галогенами або гідроксилами; та

кожен R₉ незалежно являє собою H, С₁₋₃-алкіл або -CO-С₁₋₃-алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де G являє собою -N-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де G являє собою -C(R_{3b})-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука за п. 7, де R_{3b} являє собою F, або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де Z являє собою -N-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де Z являє собою -C(R_{3c})-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 10, де R_{3c} являє собою H або F, або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, п. 7 або п. 10, де кожен з-посеред R_{3b} та R_{3c}

незалежно являє собою H або галоген, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де A являє собою -N-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де A являє собою -C(H)-, або її фармацевтично прийнятна сіль.

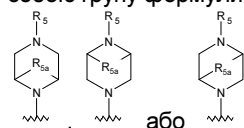
15. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, де R₂ являє собою F або Cl, або її фармацевтично прийнятна сіль.

16. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, де R₂ являє собою F, або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, де R₂ являє собою Cl, або її фармацевтично прийнятна сіль.

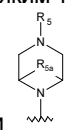
18. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R₁ являє собою H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

19. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R₁ являє собою групу формули



або її фармацевтично прийнятна сіль.

20. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R₁ являє

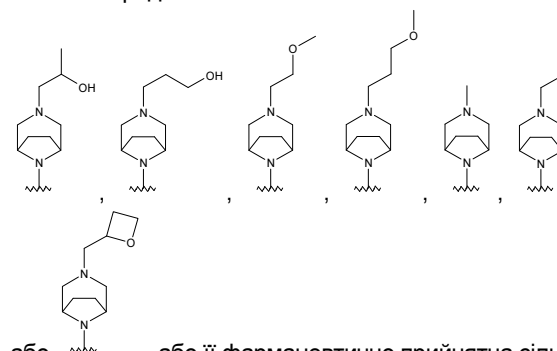


собою групу формули , або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Сполука за п. 19 або п. 20, де R₅ являє собою С₁₋₄-алкіл, факультативно заміщений одним або декількома гідроксилами, метокси або оксетанами, або її фармацевтично прийнятна сіль.

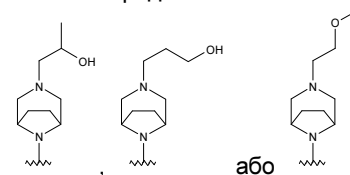
22. Сполука за будь-яким із пп. 19-21, де R_{5a} являє собою етилен, або її фармацевтично прийнятна сіль.

23. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R₁ вибраний з-посеред



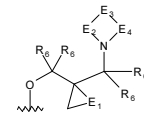
або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Сполука за будь-яким із пп. 1-17, де R₁ вибраний з-посеред



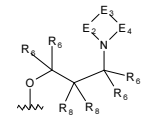
або її фармацевтично прийнятна сіль.

25. Сполука за будь-яким із пп. 1-24, де R₄ являє собою



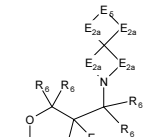
, або її фармацевтично прийнятна сіль.

26. Сполука за будь-яким із пп. 1-24, де R₄ являє собою



, або її фармацевтично прийнятна сіль.

27. Сполука за будь-яким із пп. 1-24, де R₄ являє собою

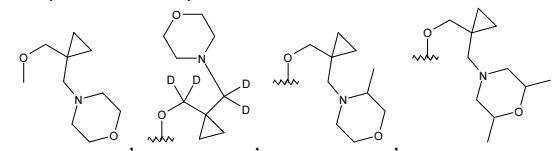


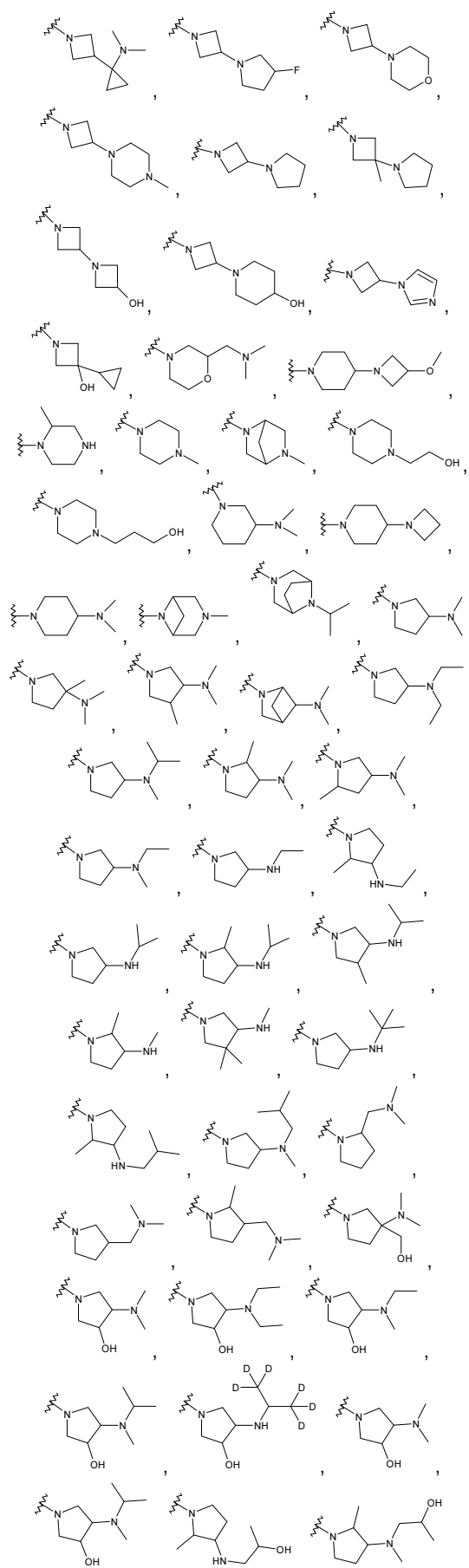
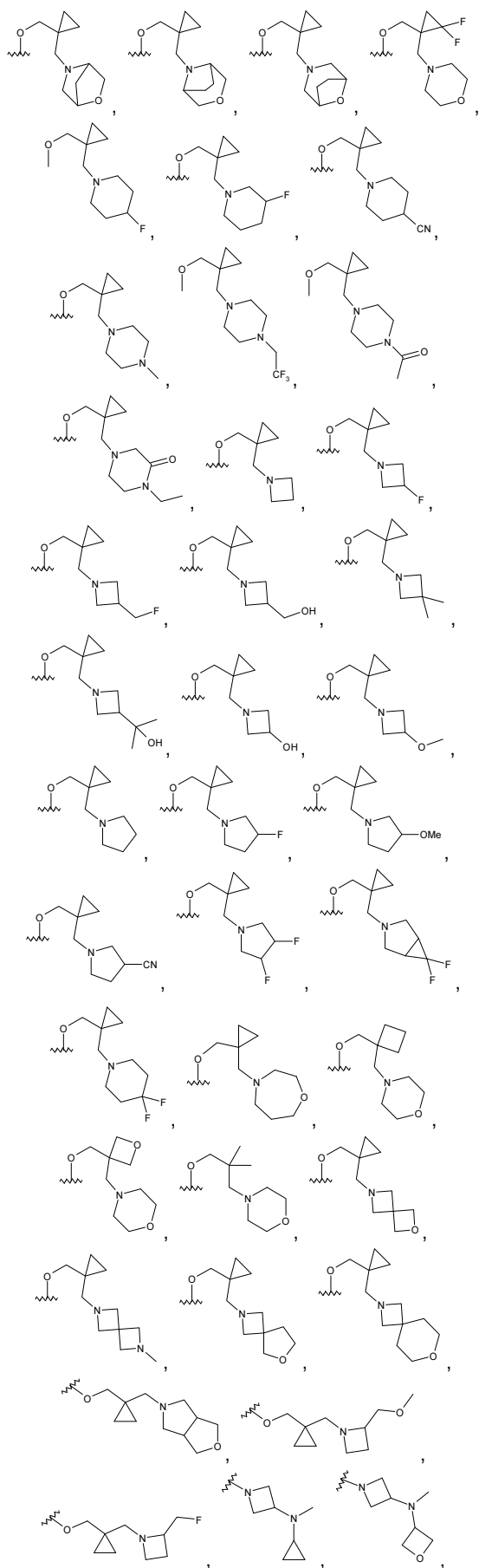
, або її фармацевтично прийнятна сіль.

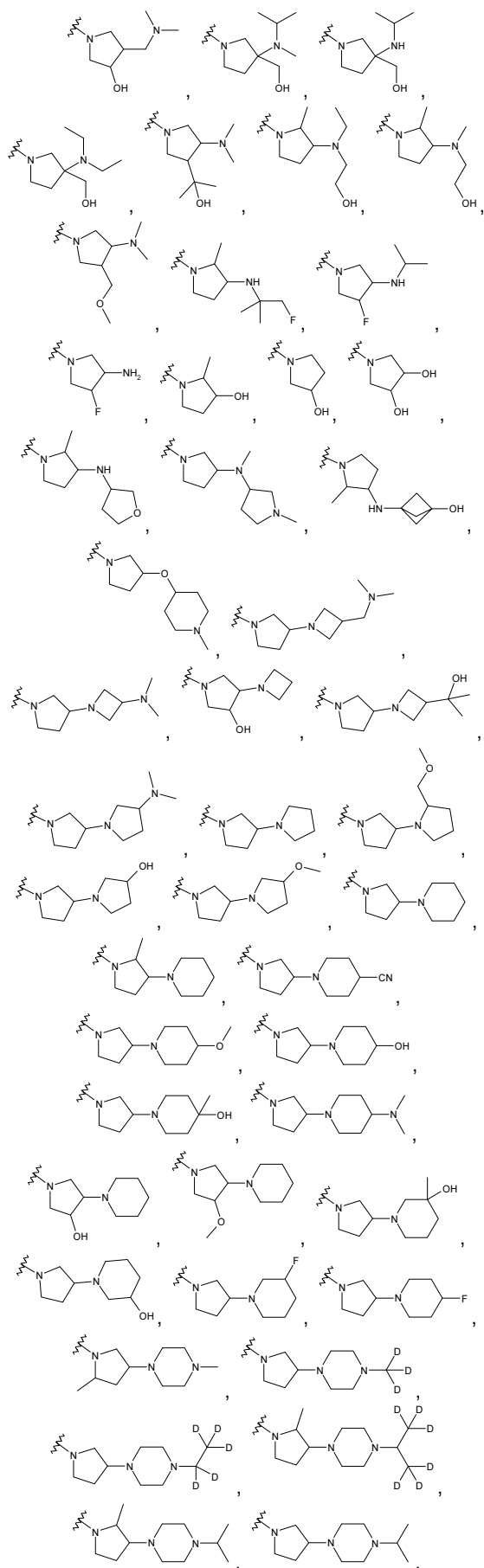
28. Сполука за будь-яким із пп. 1-27, де кожен з-посеред R₆ являє собою H, або її фармацевтично прийнятна сіль.

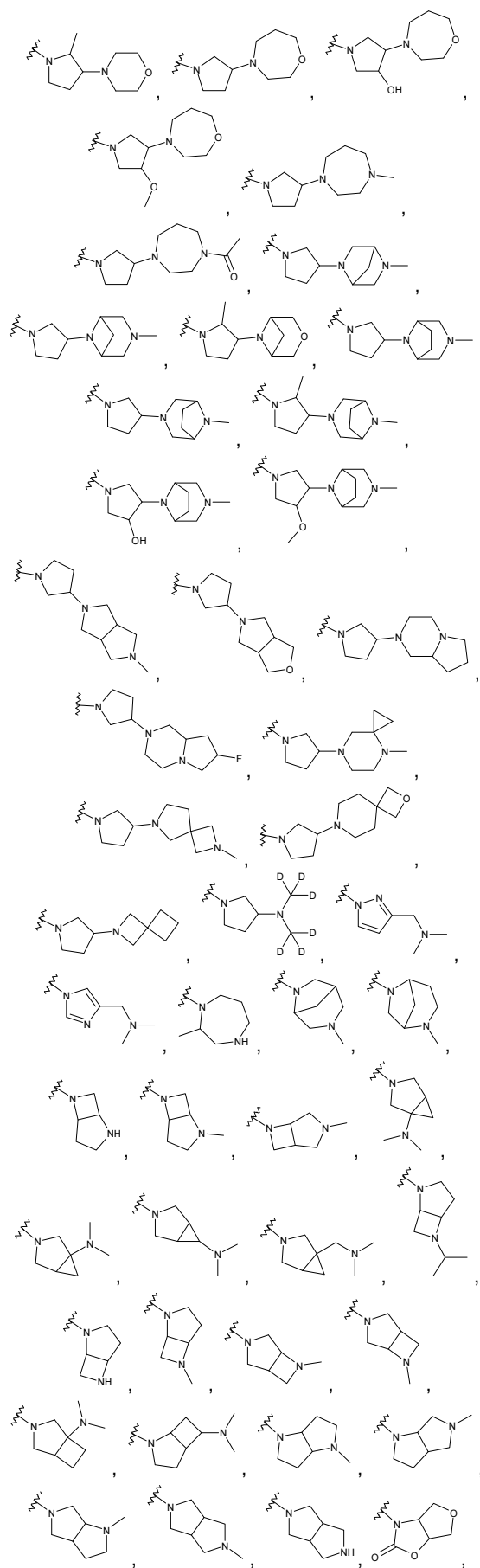
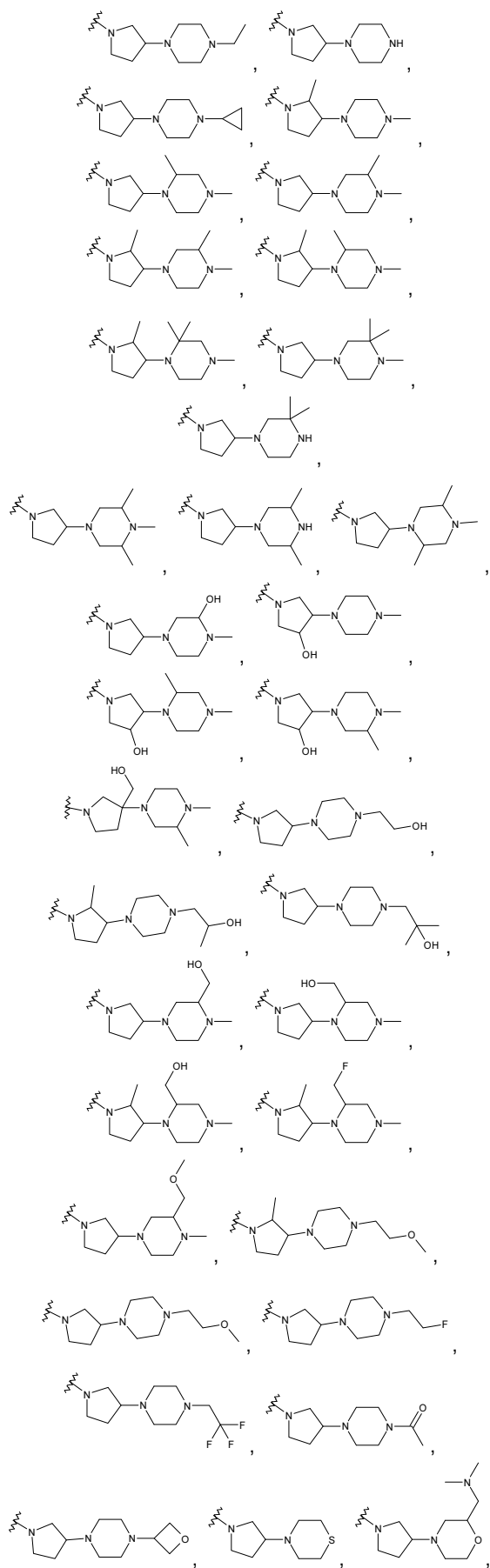
29. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 та пп. 6-24, де R₄ являє собою N-зв'язаний циклічний амін, або її фармацевтично прийнятна сіль.

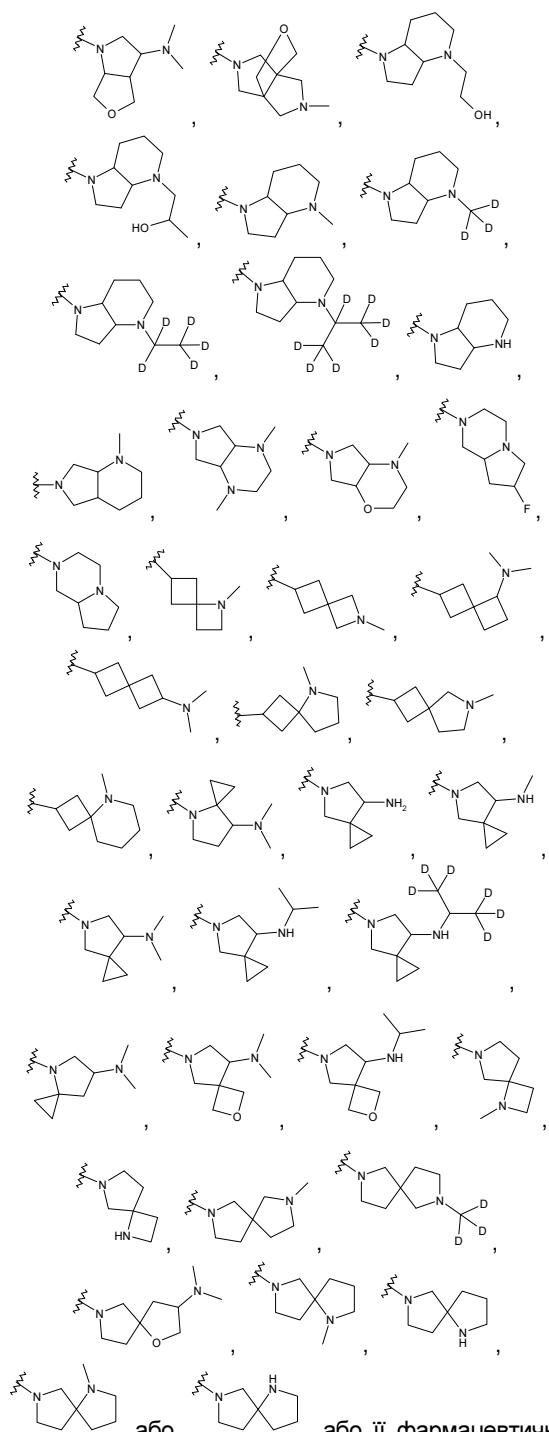
30. Сполука за будь-яким із п. 1 та пп. 6-24, де R₄ вибраний з-посеред





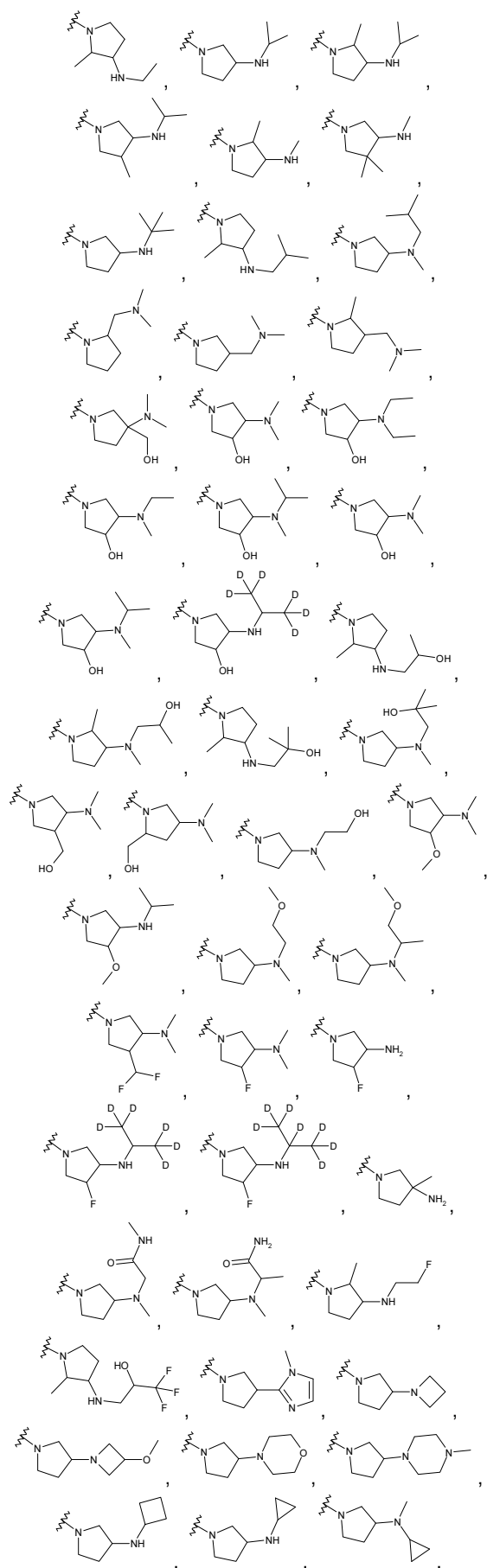
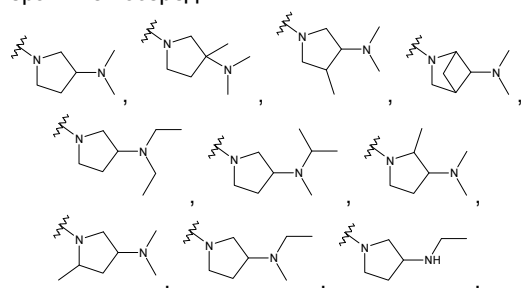


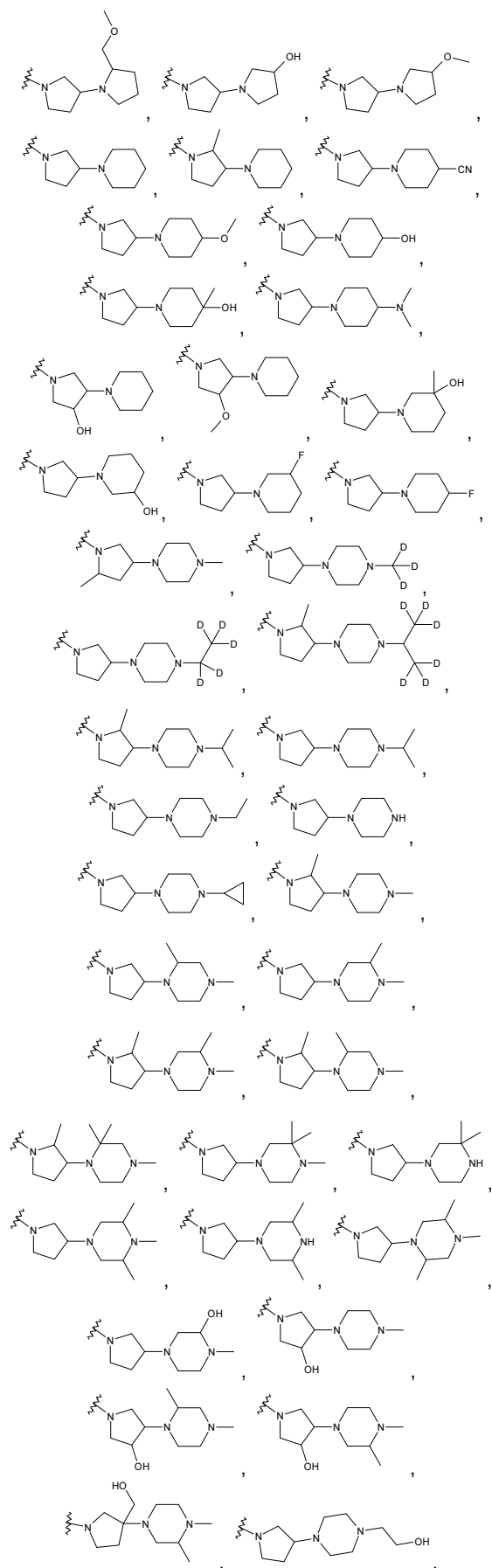


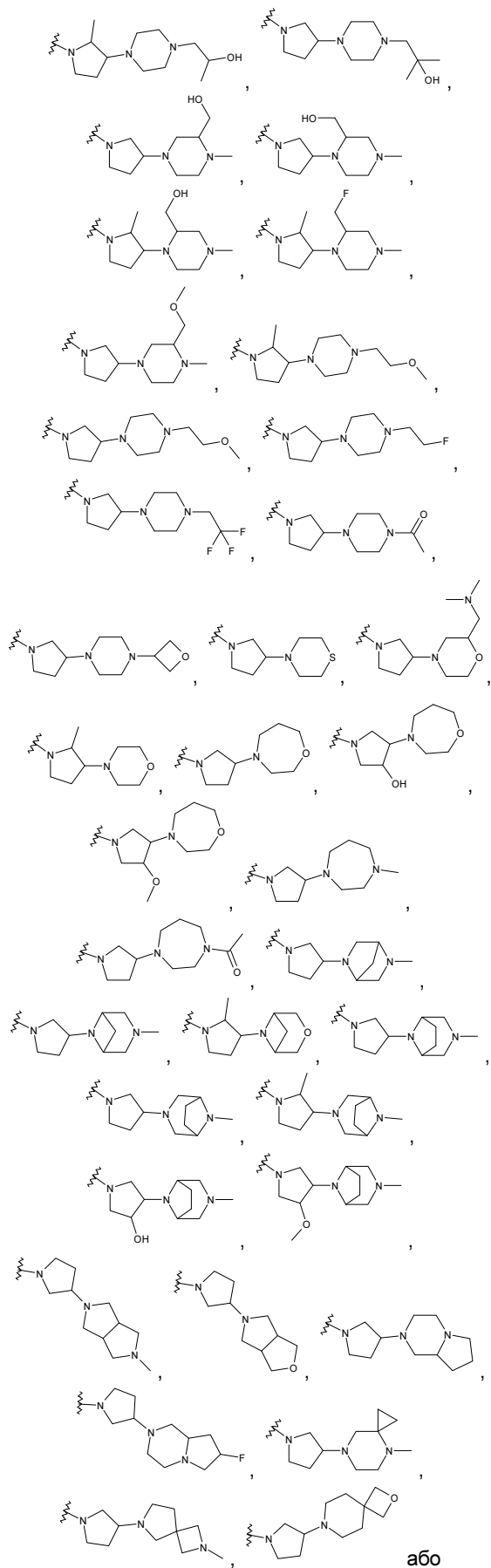


або прийнятна сіль.

31. Сполука за будь-яким із п. 1 та пп. 6-24, де R₄ вибраний з-посеред

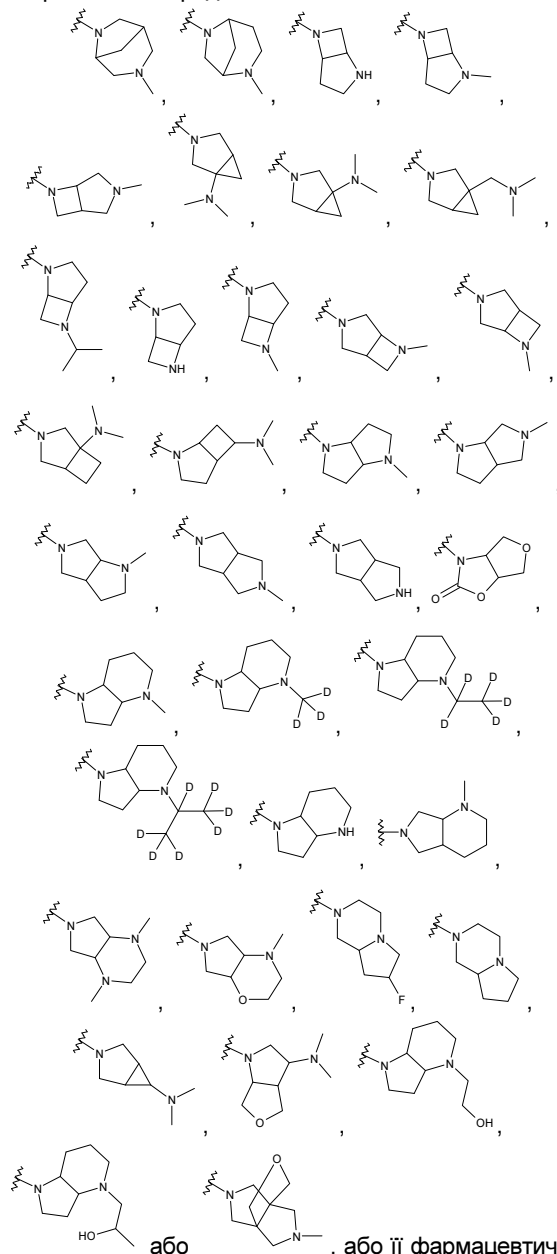






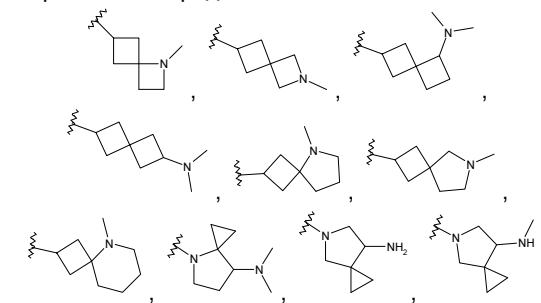
, або її фармацевтично прийнятна сіль.

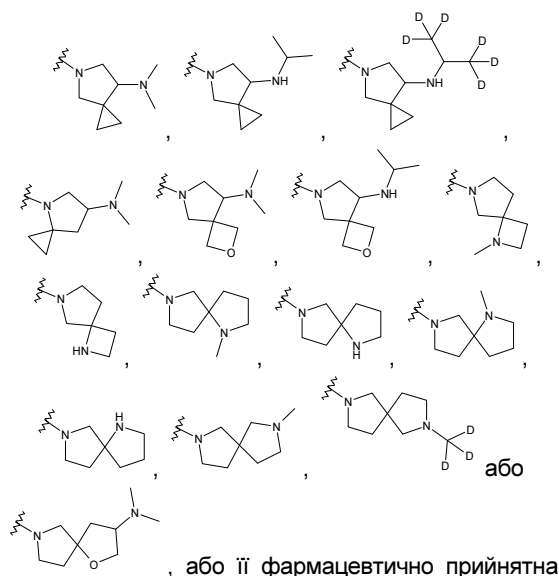
32. Сполука за будь-яким із п. 1 та пп. 6-24, де R₄ вибраний з-посеред



, або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука за будь-яким із п. 1 та пп. 6-24, де R₄ вибраний з-посеред





34. Фармацевтична композиція, що містить сполуку

за будь-яким із пп. 1-33 або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятні носій, розріджувач або допоміжну речовину.

35. Спосіб лікування пацієнта від раку, який включає введення пацієнту, що цього потребує, ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 34, при цьому рак вибирають з-посеред раку легенів, раку підшлункової залози, раку шийки матки, раку стравоходу, раку ендометрію, раку яєчників, холангіокарциноми та колоректального раку.

36. Спосіб лікування пацієнта від раку, який включає введення пацієнту, що цього потребує, ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-33 або її фармацевтично прийнятої солі, при цьому рак вибирають з-посеред раку легенів, раку підшлункової залози, раку шийки матки, раку стравоходу, раку ендометрію, раку яєчників, холангіокарциноми та колоректального раку.

37. Спосіб за п. 35 або п. 36, який відрізняється тим, що пацієнт має рак, у разі якого було визначено, що одна або декілька клітин експресують мутантний білок KRas G12D до введення сполуки або її фармацевтично прийнятої солі.

38. Спосіб за п. 35 або п. 36, який відрізняється тим, що пацієнт має рак, у разі якого було визначено, що одна або декілька клітин експресують мутантний білок KRas G12C, G12D та/або G12V до введення сполуки або її фармацевтично прийнятої солі.

39. Спосіб за будь-яким із пп. 35-38, який відрізняється тим, що раком є недрібноклітинний рак легенів.

40. Спосіб за будь-яким із пп. 35-38, який відрізняється тим, що раком є колоректальний рак.

41. Спосіб за будь-яким із пп. 35-38, який відрізняється тим, що раком є рак підшлункової залози.

42. Спосіб за будь-яким із п. 35, п. 36 та пп. 39-41, де одна або декілька клітин експресують мутантний білок KRas G12D.

43. Спосіб за будь-яким із п. 35, п. 36 та пп. 39-41, де одна або декілька клітин експресують мутантний білок KRas G12C, G12D та/або G12V.

44. Спосіб лікування пацієнта з раком, який має мутацію KRas G12D, який включає введення пацієнту, що цього потребує, ефективної кількості сполуки за

будь-яким із пп. 1-33 або її фармацевтично прийнятої солі.

45. Спосіб лікування пацієнта з раком, який має мутацію KRas G12C, G12D та/або G12V, який включає введення пацієнту, що цього потребує, ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-33 або її фармацевтично прийнятої солі.

46. Спосіб за п. 44 або п. 45, який відрізняється тим, що рак вибирають з-посеред раку легенів, раку підшлункової залози, раку шийки матки, раку стравоходу, раку ендометрію, раку яєчників з мутацією, холангіокарциноми та колоректального раку.

47. Спосіб за п. 46, який відрізняється тим, що раком є недрібноклітинний рак легенів.

48. Спосіб за п. 46, який відрізняється тим, що раком є колоректальний рак.

49. Спосіб за п. 46, який відрізняється тим, що раком є рак підшлункової залози.

50. Спосіб за будь-яким із пп. 35-49, який відрізняється тим, що пацієнту також вводять ефективну кількість одного або декількох з-посеред інгібітора PD-1, інгібітора PD-L1, інгібітора CDK4/CDK6, інгібітора EGFR, інгібітора ERK, інгібітора Aurora A, інгібітора SHP2, платинового засобу та пеметрекседо або їх фармацевтично прийнятих солей.

51. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-33 для застосування в терапії.

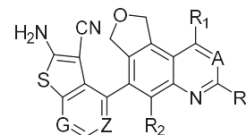
52. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-33 для застосування в лікуванні раку.

53. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 52, при цьому рак має мутацію KRas G12D.

54. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 52, при цьому рак має мутацію KRas G12C, G12D та/або G12V.

55. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за будь-яким із пп. 52-54, при цьому рак вибраний з-посеред раку легенів, раку підшлункової залози, раку шийки матки, раку стравоходу, раку ендометрію, раку яєчників, холангіокарциноми та колоректального раку.

56. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким із пп. 1-33 для застосування в одночасному, окремому або послідовному поєднанні з одним або декількома інгібіторами PD-1 або PD-L1, інгібіторами CDK4/CDK6, інгібіторами EGFR, інгібіторами ERK, інгібіторами Aurora A, інгібіторами SHP2, платиновим засобом та пеметрекседом або їх фармацевтично прийнятними солями у лікуванні раку.



Формула I

(21) а 2025 02555

(22) 04.10.2021

(51) МПК

C07K 1/22 (2006.01)

(62) а 2023 01316, 04.10.2021

(71) ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ (US)

(72) Боуз Брайан Девід (US), Ханг Ліха (US), Кребз Лара Еллен (US), Пліхта Стівен Е. (US), Річер Сара М. (US)

(54) СПОСОБИ ЗМЕНШЕННЯ ВМІСТУ БІЛКІВ КЛІТИНИ-ХАЗЯЇНА У ПРОЦЕСАХ ОЧИЩЕННЯ АНТИТІЛ І КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ АНТИТІЛ, ЩО МАЮТЬ ЗМЕНШЕНИЙ ВМІСТ БІЛКІВ КЛІТИНИ-ХАЗЯЇНА

(57) 1. Спосіб зниження вмісту білка клітини-хазяїна в білковому препараті, який містить антитіло проти N3pGlu Aβ, продукowane із застосуванням рекомбінантної технології в клітині-хазяїні ссавця, який включає такі етапи:

а) піддання білкового препарату колонковій афінній хроматографії;

б) елюювання антитіла проти N3pGlu Aβ з хроматографічної колонки комбінацією кислот, яка містить слабку кислоту та сильну кислоту, з одержанням елюату, який містить антитіло проти N3pGlu Aβ;

с) підвищення рН елюату до рівня вище приблизно рН 5,0; та

д) піддання елюату глибинному фільтруванню з одержанням відфільтрованого білкового препарату.

2. Композиція, одержана способом за п. 1.

3. Спосіб зниження вмісту білка клітини-хазяїна в білковому препараті, який містить антитіло проти N3pGlu Aβ, продукowane із застосуванням рекомбінантної технології в клітині-хазяїні ссавця, який включає такі етапи:

а) піддання білкового препарату колонковій афінній хроматографії;

б) елюювання антитіла проти N3pGlu Aβ з хроматографічної колонки з одержанням елюату, який містить антитіло проти N3pGlu Aβ;

с) коригування, у разі необхідності, рН елюату до значення між рН 5,0 та рН 7,5, піддання елюату глибинному фільтруванню з одержанням відфільтрованого білкового препарату, при цьому глибинний фільтр є повністю синтетичним глибинним фільтром.

4. Композиція, одержана способом за п. 3.

5. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло, яке зв'язується з людським N3pGlu Aβ (антитіло проти N3pGlu Aβ), при цьому згадане антитіло проти N3pGlu Aβ було одержано із застосуванням способу, який включає очищення антитіла проти N3pGlu з клітини-хазяїна ссавця, й при цьому загальний вміст білків клітини-хазяїна (НСП) у композиції становить менше ніж приблизно 100 млн⁻¹ (як визначено із застосуванням LCMS).

(57) 1. Рослина сої або її рослинна частина, яка містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені More Axillary Growth 1 (MAX1), який кодує поліпептид монооксигенази цитохрому P450 (MAX1), де ендегенний ген MAX1 (а) містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:69, 70, 93, 94, 115, 116, 140 або 141; (б) містить ділянку, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю будь-якої з SEQ ID №№:72-91, 96-113, 118-138 або 143-164; (с) кодує поліпептид монооксигенази цитохрому P450 (MAX1), який має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якої з SEQ ID №№:71, 95, 117 або 142 та/або (д) кодує ділянку поліпептиду монооксигенази цитохрому P450 (MAX1), яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:92, 114, 139 або 165.

2. Рослина сої або її рослинна частина за п. 2, де щонайменше одна мутація є рецесивною мутацією або нульовою мутацією.

3. Рослина сої або її рослинна частина п. 1 або п. 2, де щонайменше одна мутація - це заміщення основи, делеція основи та/або інсерція основи.

4. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-3, де щонайменше одна мутація - це делеція щонайменше однієї пари основ.

5. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-4, де щонайменше одна мутація - це делеція від приблизно 1 пари основ до приблизно 100 послідовних пар основ.

6. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-5, де щонайменше одна мутація - це інсерція щонайменше однієї пари основ.

7. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-6, де інсерція основи або делеція основи - це інсерція поза рамкою зчитування або делеція поза рамкою зчитування.

8. Рослина сої або її рослинна частина за п. 7, де інсерція поза рамкою зчитування або делеція поза рамкою зчитування продукуює/призводить до передчасного стоп-кодону, та/або призводить до С-термінального усічення закодованого поліпептиду.

9. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-8, де щонайменше одна мутація знаходиться в 5' ділянці гена MAX1.

10. Рослина сої або її рослинна частина за п. 9, де щонайменше одна мутація знаходиться в 5' ділянці гена MAX1, яка кодує поліпептид MAX1.

11. Рослина сої або її рослинна частина за п. 9 або п. 10, де щонайменше одна мутація в 5' ділянці гена MAX1 - це інсерція поза рамкою зчитування або делеція поза рамкою зчитування, яка опціонально призводить до С-термінального усічення закодованого поліпептиду.

12. Рослина сої або її рослинна частина за п.11, де інсерція поза рамкою зчитування або делеція поза рамкою зчитування призводить до С-термінального усічення закодованого поліпептиду.

13. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація в ендегенному гені MAX1 призводить до С-кінцевого усічення закодованого поліпептиду.

14. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина сої або її рос-

(21) а 2024 01591

(22) 01.09.2022

(51) МПК

C07K 14/415 (2006.01)

A01H 1/06 (2006.01)

A01H 5/10 (2018.01)

C12N 9/16 (2006.01)

(31) 63/240,132

(32) 02.09.2021

(33) US

(85) 29.03.2024

(86) PCT/US2022/075806, 01.09.2022

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСІЗ, ІНК. (US)

(72) Метью Лоліта Джордж (US)

(54) СПОСОБИ ТА КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ АРХІТЕКТУРИ РОСЛИН ТА ОЗНАК ВРОЖАЙНОСТІ

линна частина містить щонайменше одну мутацію в двох або більше ендегенних генах MAX1.

15. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до делеції або інсерції однієї або декількох пар основ, розташованих в ділянці, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:72-91, 96-113, 118-138 або 143-164.

16. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина сої, яка містить щонайменше одну мутацію, має фенотип покращеної архітектури рослини та/або одну або декілька покращених ознак урожайності у порівнянні з рослиною сої, позбавленою щонайменше однієї мутації.

17. Рослина сої або її рослинна частина за п. 16, де покращена архітектура рослини включає інтенсивніше галузнення, збільшену кількість вузлів, зменшену довжину міжвузля та/або зменшений або напівкарликовий зріст.

18. Рослина сої або її рослинна частина за пп. 17, де одна або декілька покращених ознак урожайності включають підвищення врожайності (бушель/акр), збільшення біомаси, збільшену кількість квіток, збільшену кількість зернівок, збільшений розмір зернівки, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насінин у стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насінини та/або збільшену масу насінини.

19. Рослина сої або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена MAX1, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:173, 175, 177, 179, 181 або 183 або до мутованого поліпептиду MAX1, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:174, 176, 178, 180, 182 та/або 184.

20. Спосіб редагування специфічного сайту в геномі рослинної клітини сої, де спосіб включає: розщеплення, специфічним для сайту способом, сайту-мішені в межах ендегенного гена More Axillary Growth 1 (MAX1) в рослинній клітині сої, де ендегенний ген MAX1:

(а) містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:69, 70, 93, 94, 115, 116, 140 або 141,

(б) містить ділянку, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:72-91, 96-113, 118-138 або 143-164,

(с) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:71, 95, 117 або 142,

(д) кодує ділянку, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю будь-якої з SEQ ID №№:92, 114, 139 або 165, тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені MAX1 рослинної клітини сої та продукуючи рослинну клітину сої, яка має редагування в ендегенному гені MAX1.

21. Спосіб за п. 20, де редагування генерується в двох або більше ендегенних генах MAX1.

22. Спосіб за п. 20 або п. 21, який додатково включає регенерацію рослини сої з рослинної клітини сої,

що містить редагування в ендегенному гені MAX1, для отримання рослини сої, яка містить редагування в її ендегенному гені MAX1.

23. Спосіб за будь-яким з пп. 20-22, де рослина сої, що містить редагування в її ендегенному гені MAX1, демонструє фенотип покращеної архітектури рослини та/або одну або декілька покращених ознак урожайності, та/або де покращена архітектура рослини включає інтенсивніше галузнення, збільшену кількість вузлів, зменшену довжину міжвузля та/або зменшений або напівкарликовий зріст та/або де одна або декілька покращених ознак урожайності включають підвищення врожайності (бушель/акр), збільшення біомаси, збільшену кількість квіток, збільшену кількість зернівок, збільшений розмір зернівки, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насінин у стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насінини та/або збільшену масу насінини порівняно з контрольною рослиною сої, позбавленою щонайменше однієї мутації.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 20-23, де ендегенний ген MAX1 кодує поліпептид монооксигенази цитохрому P450 (MAX1) і редагування призводить до усиченого поліпептиду MAX1 та/або до С-кінцевого усичення поліпептиду MAX1.

25. Спосіб за п. 24, де С-кінцеве усичення призводить до делеції від приблизно 100 амінокислотних залишків до приблизно 600 амінокислотних залишків із С-термінальної частини поліпептиду MAX1.

26. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в гені More Axillary Growth 1 (MAX1), де сайт-мішень знаходиться (а) в ділянці гена MAX1, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:72-91, 96-113, 118-138 або 143-164, та/або (б) в ділянці гена MAX1, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:77-79, 81-83, 88, 90, 91, 101-103, 105-107, 113, 121, 124, 125, 127-129, 132-138, 148-150, 152-154 або 160-164.

27. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 26, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, що містить нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID №№:166-168 або 169-172.

28. Мутований More Axillary Growth 1 (MAX1) поліпептид, який містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:174, 176, 178, 180, 182 та/або 184.

29. Мутований поліпептид MAX1 за п. 28, який міститься в рослинній клітині сої.

30. Мутований ген MAX1, який містить послідовність нуклеїнової кислоти, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:173, 175, 177, 179, 181 та/або 183.

31. Мутований ген MAX1 за п. 30, який міститься в рослинній клітині сої.

(21) а 2024 02314
(22) 06.10.2022

(51) МПК
C07K 14/415 (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
C12N 15/82 (2006.01)

(31) 63/253,179

(32) 07.10.2021

(33) US

(85) 01.05.2024

(86) PCT/US2022/077639, 06.10.2022

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСЗ, ІНК. (US)

(72) Міллер Маріса (US), О'Коннор Девін (US)

(54) СПОСОБИ ПІДВИЩЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ КВІТКІВ ТА ВРОЖАЙНОСТІ НАСІННЯ

(57) 1. Рослина кукурудзи або її рослинна частина, яка містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені гістондеметилази, що кодує поліпептид гістондеметилази, який містить домен зв'язування ДНК "цинковий палець" (домен ZnF), домен Jumonji C-типу (JmjC) та домен Jumonji N-типу (JmjN), де мутація порушує зв'язування поліпептиду гістондеметилази з ДНК та/або знижує активність деметилювання гістону поліпептиду гістондеметилази, де ендегенний ген гістондеметилази

(а) кодує поліпептид, який має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:71 або SEQ ID №:74; та/або

(б) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №:69, 70, 72 або 73.

2. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 1, де ендегенна гістондеметилаза регулює фертильність квіток, кількість насіння та/або масу насіння.

3. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 1 або п. 2, де ендегенна гістондеметилаза - це гістондеметилаза SIX-ROWED SPIKE 3 (VRS3).

4. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де ген гістондеметилази кодує: (1) домен JmjN, причому домен JmjN (а) кодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №:75, 78, 81 або 84 або (б) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:87 або SEQ ID №:90, (2) домен JmjC, причому домен JmjC (а) кодований послідовністю, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №:76, 79, 82 або 85 або (б) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:88 або SEQ ID №:91, та/або (3) домен ZnF, причому домен ZnF (а) кодований послідовністю, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №:77, 80, 83 або 86 або (б) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:89 або SEQ ID №:92.

5. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація - це заміщення основи, делеція основи та/або інсерція основи.

6. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація включає заміщення основи на А, Т, G або С.

7. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є заміщенням щонайменше однієї пари основ.

8. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-7, де щонайменше одна мутація в ендегенному гені, який кодує гістондеметилазу, включає делецію основи.

9. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 5 або п. 8, де делеція основи - це делеція в рамці зчитування або делеція поза рамкою зчитування.

10. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 5 або п. 8, де делеція основи містить делецію щонайменше однієї пари основ з нуклеотидної послідовності, що кодує домен ZnF гістондеметилази.

11. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 10, де делеція основи містить делецію щонайменше одного нуклеотиду від положення 3927 до положення 4165 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:69, від положення 1495 до положення 1654 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:70, від положення 3987 до положення 4233 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:72, та/або від положення 1498 до положення 1656 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:73.

12. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 5 або п. 8, де делеція основи містить делецію щонайменше однієї пари основ з нуклеотидної послідовності, що кодує домен JmjC гістондеметилази.

13. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 12, де делеція основи містить делецію щонайменше одного нуклеотиду від положення 3100 до положення 3631 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:69, від положення 832 до положення 1199 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:70, від положення 3162 до положення 3692 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:72, та/або від положення 835 до положення 1203 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:73.

14. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 5 або п. 8, де делеція основи містить делецію щонайменше однієї пари основ з нуклеотидної послідовності, що кодує домен JmjN гістондеметилази.

15. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 14, де делеція основи містить делецію щонайменше одного нуклеотиду від положення 2216 до положення 2424 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:69, від положення 301 до положення 402 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:70, від положення 2268 до положення 2477 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:72, та/або від положення 305 до положення 405 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:73.

16. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 5 або 8-15, де делеція основи призводить до делеції одного або більше амінокислотних залишків домену ZnF гістондеметилази, одного або більше амінокислотних залишків домену JmjN гістондеметилази та/або одного або більше амінокислотних залишків домену JmjC гістондеметилази.

17. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 16, де делеція основи містить делецію щонайменше 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, 27, 28, 29, 30, 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, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 або 84 амінокислотних залишків з домену ZnF, домену JmjN або домену JmjC гістондеметилази.

18. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 6 або 9-15, де делеція основи призводить до делеції одного або кількох амінокислотних залишків домену ZnF гістондеметилази від положення 499 до положення 551 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:71 та/або від положення 500 до положення 552 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:74.

19. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 6 або 9-15, де делеція основи призводить до делеції одного або кількох амінокислотних залишків домену JmjC гістондеметилази від положення 278 до положення 400 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:71 та/або від положення 123 до положення 401 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:74.

20. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 6 або 9-15, де делеція основи призводить до делеції одного або кількох амінокислотних залишків домену JmjN гістондеметилази від положення 101 до положення 135 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:71 та/або від положення 101 до положення 136 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:74.

21. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 5-7, де заміщення основи призводить до заміщення амінокислоти.

22. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 21, де заміщення амінокислоти порушує зв'язування гістондеметилази з ДНК або знижує активність деметилування гістонів гістондеметилази.

23. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є домінантною негативною мутацією, напівдомінантною мутацією, слабкою мутацією втрати функції, гіпоморфною мутацією або нульовою мутацією.

24. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена гістондеметилази, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:104, 106 або 108, та/або мутований ген гістондеметилази кодує мутовану послідовність поліпептиду гістондеметилази, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:105, 107 або 109.

25. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина кукурудзи, що містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені гістондеметилази демонструє підвищену фертильність квіток, збільшення кількості насіння та/або збільшену масу насіння порівняно з контрольною рослиною кукурудзи, щоне містить щонайменше однієї мутації.

26. Спосіб редагування специфічного сайту в геномі рослинної клітини кукурудзи, де спосіб включає: розщеплення, специфічним для сайту способом, сайту-мішені в ендегенному гені гістондеметилази у рослинній клітині кукурудзи, причому ендегенний ген гістондеметилази:

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:69, 70, 72 або 73; та/або

(b) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:71 або SEQ ID №:74, тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені гістондеметилази рослинної клітини кукурудзи.

27. Спосіб за п. 26, де ген гістондеметилази кодує:

(1) домен JmjN, причому домен JmjN (а) кодований послідовністю, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:75, 78, 81 або 84 або (b) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:87 або SEQ ID №:90, (2) домен JmjC, причому домен JmjC (а) кодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:76, 79, 82 або 85 або (b) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:88 або SEQ ID №:91, та/або (3) домен ZnF, причому домен ZnF (а) кодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:77, 80, 83 або 86 або (b) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:89 або SEQ ID №:92.

28. Спосіб за п. 26 або п. 27, який додатково включає регенерацію рослини кукурудзи з рослинної клітини кукурудзи, що містить редагування в ендегенному гені гістондеметилази, для отримання рослини кукурудзи, що містить редагування в її ендегенному гені гістондеметилази.

29. Спосіб за будь-яким з пп. 26-28, де рослина кукурудзи, що містить редагування в своєму ендегенному гені гістондеметилази, демонструє підвищену фертильність квіток, збільшену кількість насіння та/або збільшену масу насіння порівняно з контрольною рослиною кукурудзи, яка не містить редагування.

30. Спосіб за будь-яким з пп. 26-29, де редагування призводить до мутації в ендегенному гені гістондеметилази, яка продукує гістондеметилазу зі зниженим зв'язуванням ДНК та/або знижує активність деметилування гістонів.

31. Спосіб за будь-яким з пп. 26-30, де редагування призводить до мутованого гена гістондеметилази, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою із SEQ ID №№:104, 106 або 108, та/або мутований ген гістондеметилази кодує мутовану послідовність поліпептиду гістондеметилази, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:105, 107 або 109.

32. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в гені гістондеметилази, причому ген гістондеметилази містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності з будь-якою однією або декількома нуклеотидними послідовностями SEQ ID №№:69, 70, 72 або 73; або кодує послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності

послідовності з будь-якою однією або декількома амінокислотними послідовностями з SEQ ID №№:71 або 74.

33. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 32, де ген гістондеметирази кодує: (1) домен JmjN, причому домен JmjN (a) закодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:75, 78, 81 або 84 або (b) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:87 або SEQ ID №:90, (2) домен JmjC, причому домен JmjC (a) кодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:76, 79, 82 або 85 або (b) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:88 або SEQ ID №:91, та/або (3) домен ZnF, причому домен ZnF (a) кодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:77, 80, 83 або 86 або (b) містить поліпептидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:89 або SEQ ID №:92.

34. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 32 або п. 33, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, що має нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID №№:92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102 або 103.

35. Направляюча нуклеїнова кислота за будь-яким з пп. 32-34, де ген гістондеметирази кодує гістондеметиразу SIX-ROWED SPIKE 3 (VRS3).

36. Нуклеїнова кислота, що кодує гістондеметиразу, яка має мутований сайт зв'язування ДНК, де мутований сайт зв'язування ДНК містить мутацію, яка порушує зв'язування ДНК та/або знижує активність деметилювання гістонів гістондеметирази.

37. Нуклеїнова кислота за п. 36, де мутація елімінує зв'язування гістондеметирази з ДНК.

38. Нуклеїнова кислота за п. 36 або п. 37, де гістондеметиразу кодує гістондеметиразу SIX-ROWED SPIKE 3 (VRS3).

39. Нуклеїнова кислота за будь-яким з пп. 36-38, де нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою із SEQ ID №№:104, 106 або 108, та/або кодує мутовану послідовність поліпептиду, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:105, 107 або 109.

40. Модифікований поліпептид гістондеметирази, який містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:105, 107 або 109.

(33) US

(85) 01.07.2024

(86) PCT/US2022/081129, 08.12.2022

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСІЗ, ІНК. (US)

(72) Міллер Маріса (US), О'Коннор Девін (US)

(54) СПОСОБИ ПІДВИЩЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ КВІТОК ТА ВРОЖАЙНОСТІ НАСІННЯ

(57) 1. Рослина кукурудзи або її рослинна частина, яка містить щонайменше одну мутацію в ендеогенному гені гомеодомену фактора транскрипції "лейцинова застібка-блискавка" (HD-Zip), який кодує фактор транскрипції HD-Zip, де ендеогенний ген фактора транскрипції HD-Zip:

(a) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотою послідовністю SEQ ID №:71 або SEQ ID №:74;

(b) кодує поліпептид, що містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою однією або декількома амінокислотними послідовностями SEQ ID №№:81, 82, 83 або 84;

(c) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:69, 70, 72 або 73; та/або

(d) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності з будь-якою однією або декількома нуклеотидними послідовностями SEQ ID №№:75, 76, 77, 78, 79 або 80.

2. Рослина кукурудзи або її рослинна частина п. 1, де ген фактора транскрипції кодує фактор транскрипції HD-Zip I, що містить гомеодомен (HD), при цьому гомеодомен: (a) має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю SEQ ID №:75 або SEQ ID №:76, або його ділянку, причому ділянка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою однією або декількома нуклеотидними послідовностями SEQ ID №№:77, 78, 79 або 80, або (b) кодує поліпептид, який має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID №:81 або SEQ ID №:82, або його ділянку, причому ділянка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з амінокислотних послідовностей SEQ ID №:83 або SEQ ID №:84.

3. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 1 або п. 2, де щонайменше одна мутація є заміщенням основи, делецією основи та/або інсерцією основи.

4. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є заміщенням основи на А, Т, G або С.

5. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є заміщенням щонайменше однієї пари основ.

6. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-3, де щонайменше одна мутація в ендеогенному гені, що кодує фактор транскрипції HD-Zip, містить делецію основи.

7. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 3 або п. 6, де делеція основи містить делецію у рамці зчитування.

8. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 3, 6 або 7, де делеція основи вклю-

(21) а 2024 03435

(22) 08.12.2022

(51) МПК

C07K 14/415 (2006.01)

C12N 9/22 (2006.01)

C12N 15/82 (2006.01)

(31) 63/287,610

(32) 09.12.2021

чає делецію всього або частини гена фактора транскрипції HD-Zip.

9. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 3, 6 або 7, де делеція основи включає делецію щонайменше одного нуклеотиду від позиції 420 до позиції 572 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:72 та/або від позиції 629 до позиції 781 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:69.

10. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 3 або 6-9, де делеція основи включає делецію трьох або більше послідовних нуклеотидів від позиції 522 до позиції 572 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:72 та/або від позиції 731 до позиції 781 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:69.

11. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 3 або 6-10, де делеція основи призводить до делеції одного або кількох амінокислотних залишків фактора транскрипції HD-Zip.

12. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 3 або 6-11, де делеція основи призводить до делеції щонайменше 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, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 або 51 амінокислотних залишків SEQ ID №:81 або SEQ ID №:82.

13. Рослина кукурудзи або її рослинна частина будь-яким з пп. 3 або 6-12, де делеція основи призводить до делеції одного або кількох амінокислотних залишків фактора транскрипції HD-Zip від залишка 61 до залишка 111, від залишка 66 до залишка 111, або від залишка 89 до залишка 111 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:74 та/або від залишка 65 до позиції 115, від залишка 70 до залишка 115, або від залишка 93 до залишка 115 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:71.

14. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 3-5, де заміщення основи призводить до заміщення амінокислоти.

15. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 3-5 або 14, де заміщенням основи є T>C (GTC>GCC), розташоване в позиції нуклеотиду 535 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:72 та/або в позиції нуклеотиду 744 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:69.

16. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 14 або п. 15, де амінокислотне заміщення - це заміщення амінокислотного залишку, розташованого в позиції 99 з посиланням на нумерацію позиції амінокислоти SEQ ID №:74 та/або в позиції 103 з посиланням на нумерацію позиції амінокислоти SEQ ID №:71.

17. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 14-16, де амінокислотне заміщення - це валін (V) на аланін (A) (V>A).

18. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена фактора транскрипції HD-Zip, що містить послідовності, які мають щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:91, 92, 94, 95, 97,

98, 100, 101, 103, 104, 106, 107, 109, 110, 112, 113, 115, 116, 118, 119, 121 або 122.

19. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 18, де мутований ген фактора транскрипції HD-Zip продукує мутований поліпептид фактора транскрипції HD-Zip, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120 або 123.

20. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина або її частина, яка містить щонайменше одну мутацію, демонструє фенотип підвищеної фертильності квіток, збільшеної кількості насіння, збільшеної маси насіння, збільшеного розміру квіткового органу, збільшеної ширини качана та/або збільшеної довжини качана.

21. Спосіб редагування специфічного сайту в геномі рослинної клітини кукурудзи, де спосіб включає: розщеплення, специфічним для сайту способом, сайту-мішені в ендегенному гені фактора транскрипції HD-Zip I у рослинній клітині кукурудзи, причому ендегенний ген фактора транскрипції HD-Zip I:

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:69, 70, 72 або 73;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності з будь-якою з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:75, 76, 77, 78, 79 або 80;

(c) кодує поліпептид, що містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з 1 амінокислотою послідовністю SEQ ID №:71 або SEQ ID №:74; та/або

(d) кодує поліпептид, що містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою з амінокислотних послідовностей SEQ ID №№:81, 82, 83, або 84, тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені фактора транскрипції HD-Zip I рослинної клітини кукурудзи.

22. Спосіб за п. 21, де сайт-мішень містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності з будь-якою однією або декількома нуклеотидними послідовностями SEQ ID №№:75, 76, 77, 78, 79 або 80; або кодує послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою однією або декількома амінокислотними послідовностями SEQ ID №№:81, 82, 83 або 84.

23. Спосіб за п. 21 або п. 22, де редагування розташоване в ділянці послідовних нуклеотидів, яка має щонайменше 80 % ідентичності з будь-якою із SEQ ID №№:75-80.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 21-23, який додатково включає регенерацію рослини кукурудзи з рослинної клітини кукурудзи, що містить редагування в ендегенному гені фактора транскрипції HD-Zip I, для отримання рослини кукурудзи, що містить редагування в її ендегенному гені фактора транскрипції HD-Zip I.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 21-24, де регенована рослина кукурудзи, що містить редагування в своєму ендегенному гені фактора транскрипції HD-Zip I, демонструє підвищену фертильність квіток, збільшену кількість насіння, збільшену масу насіння, збільшений розмір квіткового органу, збільшену ширину качана та/або збільшену довжину качана порівняно з контрольною рослиною кукурудзи, яка не містить редагування.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 21-25, де редагування розташоване в гомеодомені фактора транскрипції HD-Zip I, закодованого геном фактора транскрипції HD-Zip I.

27. Спосіб за п. 26, де гомеодомен закодований послідовністю нуклеїнової кислоти, що розташована від позиції 420 до позиції 572 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:72, або від позиції 629 до позиції 781 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів SEQ ID №:69.

28. Спосіб за будь-яким з пп. 21-27, де редагування призводить до послідовності нуклеїнової кислоти, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:91, 92, 94, 95, 97, 98, 100, 101, 103, 104, 106, 107, 109, 110, 112, 113, 115, 116, 118, 119, 121 або 122, та/або амінокислотної послідовності, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120 або 123.

29. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені фактора транскрипції HD-Zip I, причому сайт-мішень містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності з будь-якою однією або декількома нуклеотидними послідовностями SEQ ID №№:75, 76, 77, 78, 79 або 80; або кодує послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою однією або декількома амінокислотними послідовностями SEQ ID №№:81, 82, 83 або 84.

30. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 29, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, який має нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID №№:85-90.

31. Мутований поліпептид фактора транскрипції HD-Zip I, який містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120 та 123.

32. Мутований поліпептид фактора транскрипції HD-Zip I за п. 31, який міститься в рослинній клітині кукурудзи.

33. Мутований ген фактора транскрипції HD-Zip I, що містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з будь-якою з SEQ ID №№:91, 92, 94, 95, 97, 98, 100, 101, 103, 104, 106, 107, 109, 110, 112, 113, 115, 116, 118, 119, 121 або 122.

34. Мутований ген фактора транскрипції HD-Zip I за п. 33, який міститься в рослинній клітині кукурудзи.

(54) МОДИФІКАЦІЯ ГЕНІВ РЕЦЕПТОРІВ БРАССИНО-СТЕРОЇДІВ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ОЗНАК ВРОЖАЙНОСТІ

(57) 1. Рослина або її частина, яка містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BR1), що кодує поліпептид BR1 (поліпептид брассіностероїдного рецептора).

2. Рослина або її частина за п. 1, де щонайменше одна мутація порушує розташовану вище відкриту рамку зчитування (uORF) (в cis-регуляторному елементі, наприклад, в промоторній області) ендегенного гена BR1.

3. Рослина або її частина за п. 1 або п. 2, де щонайменше одна мутація є заміщенням основи, делецією основи та/або інсерцією основи.

4. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація містить заміщення основи на A, T, G або C.

5. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до гіпоморфної мутації, домінантної мутації та/або напівдомінантної мутації.

6. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є делецією або інсерцією щонайменше однієї основи.

7. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є делецією від приблизно 1 пари основ до приблизно 250 послідовних пар основ.

8. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де ендегенний ген BR1 містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % (напр., 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 або 100 %) ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81, або містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95.

9. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де ендегенний ген BR1 кодує поліпептид BR1, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82.

10. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація знаходиться в розташованій вище відкритій рамці зчитування (uORF), що розміщена на 5' кінці ендегенного гена BR1.

11. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація знаходиться в ділянці ендегенного гена BR1, розташованій (а) приблизно від нуклеотиду 2 до 213, від 42 до 174, від 62 до 154, від 82 до 134 та/або від 92 до 124 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69 (напр., SEQ ID NOs:73-79), та/або (б) приблизно від нуклеотиду 1 до 267, від 40 до 227, від 70 до 195 та/або від 100 до 168 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:80 (напр., SEQ ID NOs:83-95).

12. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослиною є кукурудза, соя, канола, пшениця, рис, бавовник, цукрова тростина, цукровий буряк, ячмінь, овес, люцерна, соняшник, сафлор, олійна пальма, кунжут, кокосова пальма, тютюн, картопля, батат, маніок (касава), кавове дерево, яблуня, слива, абрикос, пер-

(21) а 2024 04645

(22) 01.03.2023

(51) МПК

C07K 14/415 (2006.01)

C12N 9/22 (2006.01)

C12N 15/82 (2006.01)

(31) 63/315,646

(32) 02.03.2022

(33) US

(85) 25.09.2024

(86) PCT/US2023/063415, 01.03.2023

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСІЗ, ІНК. (US)

(72) Бейт Ніколас (US), Метью Лоліта Джордж (US), О'Коннор Девін (US)

сик, вишня, груша, інжир, банан, цитрусові, какао, авокадо, олива, мигдаль, волосський горіх, полуниця, кавун, перець, виноград, томати, огірок або види роду *Brassica* spp.

13. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослиною є соя.

14. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина, що містить щонайменше одну мутацію, має фенотип однієї або більше покращених ознак врожайності в порівнянні з рослиною, що позбавлена щонайменше однієї мутації (напр., ізогенна рослина (напр., нерестагована рослина дикого типу або нульовий сегрегант)).

15. Рослина або її частина за пунктом 14, де одна або більше покращених ознак врожайності включають більш високу врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листя, збільшену кількість квіток, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння та/або збільшену вагу насіння (напр., збільшення ваги у 100 насінин), опціонально, збільшену кількість стручків та/або збільшену кількість насіння.

16. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є неприродною мутацією.

17. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена *BR11*, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:101-117.

18. Рослинна клітина, що містить систему редагування, де система редагування містить:

(a) ефекторний білок CRISPR-Cas; та
(b) направляючу нуклеїнову кислоту, що містить спейсерну послідовність з комплементарністю до ендogenous гена-мішені, що кодує поліпептид *BR11*.

19. Рослинна клітина за пунктом 18, де ендogenous ген-мішень: (a) містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81, (b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:73-79 або 83-95 або (c) кодує послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82.

20. Рослинна клітина за п. 18 або п. 19, де направляюча нуклеїнова кислота містить послідовність будь-якої з нуклеотидних послідовностей з SEQ ID NOs:96-100.

21. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 18-20, де рослинна клітина є клітиною сої.

22. Рослина, регенована з частини рослини за будь-яким з пп. 1-17 або рослинної клітини за будь-яким з пп. 18-21.

23. Рослина за п. 22, де одна або більше покращених ознак врожайності включає більш високу врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листя, збільшену кількість квіток, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кі-

лькість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння та/або збільшену вагу насіння (напр., збільшення ваги 100 насінин).

24. Рослинна клітина, що містить щонайменше одну мутацію в ендogenous гені *Brassinosteroid Insensitive-1* (*BR11*), де щонайменше одна мутація являє собою заміщення, інсерцію, делецію або інверсію, що вводиться за допомогою системи редагування, яка містить домен зв'язування нуклеїнової кислоти, який зв'язується з сайтом-мішенню в ендogenous гені *BR11*.

25. Рослинна клітина за п. 24, де щонайменше одна мутація є делецією основи або заміщенням основи.

26. Рослинна клітина за п. 24 або п. 25, де сайт-мішень в ендogenous гені *BR11* знаходиться в межах ділянки, розташованій: (a) приблизно від нуклеотиду 2 до 213, від 42 до 174, від 62 до 154, від 82 до 134 та/або від 92 до 124 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69 (напр., SEQ ID NOs:73-79), та/або (b) приблизно від нуклеотиду 1 до 267, від 40 до 227, від 70 до 195 та/або від 100 до 168 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:80 (напр., SEQ ID NOs:83-95).

27. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 24-26, де система редагування додатково містить нуклеазу, домен зв'язування нуклеїнової кислоти, зв'язується з сайтом-мішенню у послідовності нуклеїнової кислоти, що має щонайменше 80 % ідентичної послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81, або має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95, і щонайменше одна мутація в гені *BR11* вноситься після розщеплення нуклеазою.

28. Рослинна клітина за п. 27, де нуклеаза є нуклеазою "цинкового пальця", ефекторною нуклеазою, подібною до активатора транскрипції (*TAL*), ендонуклеазою (напр., *Fok1*) або ефекторним білком CRISPR-Cas.

29. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 24-28, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти є цинковим пальцем, активатором транскрипції - подібним до ДНК-зв'язувального домену (*TAL*), білком *argonaute* або ефекторним доменом зв'язування нуклеїнової кислоти CRISPR-Cas.

30. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 24-29, де щонайменше одна мутація в ендogenous гені *BR11* є інсерцією та/або делецією, опціонально, де мутація є модифікацією сайту ATG в uORF ендogenous гена *BR11* або видаляє всю або частину uORF ендogenous гену *BR11*.

31. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 24-30, де мутація є неприродною мутацією.

32. Рослинна клітина за будь-яким з пунктів 24-31, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена *BR11*, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:101-117.

33. Рослина, регенована з рослинної клітини за будь-яким з пп. 24-32, що містить щонайменше одну мутацію в ендogenous гені *BR11*.

34. Рослина за п. 33, де рослина демонструє фенотип однієї або більше покращених ознак врожайно-

сті порівняно з рослиною, що позбавлена щонайменше однієї мутації (напр., ізогенна рослина (напр., передокована рослина дикого типу або нульовий сегрегант).

35. Рослина за п. 34, де одна або більше покращених ознак врожайності включають більш високу врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листя, збільшену кількість квіток, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння та/або збільшену вагу насіння (напр., збільшення ваги 100 насіння).

36. Спосіб отримання/селекції безтрансгенної редакованої рослини, що включає:

схрещування рослини за будь-яким з пп. 1-17, 22, 23 або 33-35 з вільною від трансгена рослиною, тим самим вводячи щонайменше одну мутацію в рослину, яка є вільною від трансгена; і

відбір рослини-нащадка, яка містить щонайменше одну мутацію і є вільною від трансгена, тим самим продукуючи безтрансгенну редаговану рослину.

37. Спосіб отримання сукупності рослин, що мають одну або більше покращених ознак врожайності, де спосіб включає вирощування двох або більше рослин за будь-яким з пп. 1-17, 22, 23 або 33-35 в зоні вирощування, тим самим забезпечуючи отримання сукупності рослин, що мають одну або більше покращених ознак врожайності у порівнянні з сукупністю контрольних рослин, які не містять щонайменше однієї мутації.

38. Спосіб генерування варіації в ділянці транскрипту (mPNC) Brassinosteroid Insensitive-1 (BR1), що включає:

введення системи редагування в клітину рослини, де система редагування націлена на ділянку гена Brassinosteroid Insensitive-1 (BR1), який кодує ділянку поліпептиду BR11, і

контактування ділянки гена BR11 з системою редагування, тим самим вносячи мутацію в ген BR11 і генеруючи варіацію в транскрипті BR1 рослинної клітини.

39. Спосіб за п. 38, де ген BR11 містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81 та/або кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82.

40. Спосіб за п. 38 або п. 39, де ділянка гена BR11, на яку здійснюється націлення, містить щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95 та/або розташована (а) приблизно від нуклеотиду 2 до 213, від 42 до 174, від 62 до 154, від 82 до 134 та/або від 92 до 124 з посиленням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69 (напр., SEQ ID NOs:73-79), та/або (b) приблизно від нуклеотиду 1 до 267, від 40 до 227, від 70 до 195 та/або від 100 до 168 з посиленням на нумерацію позицій нуклеотидів у SEQ ID NO:80 (напр., SEQ ID NOs:83-95).

41. Спосіб редагування специфічного сайту в геномі рослинної клітини, де спосіб включає: розщеплення, специфічним для сайту способом, сайту-мішені в ен-

догенному гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BR1) у рослинній клітині, де ендегенний ген BR11:

(a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81,

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:73-79 або 83-95, та/або

(c) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82, тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені BR11 рослинної клітини і продукуючи рослинну клітину, що містить редагування в ендегенному гені BR11.

42. Спосіб за п. 41, що додатково включає регенерацію рослини з рослинної клітини, що містить редагування в ендегенному гені BR11, тим самим створюючи рослину, що містить редагування в її ендегенному гені BR11.

43. Спосіб за п. 41 або п. 42, де редагування призводить до неприродної мутації.

44. Спосіб за будь-яким з пп. 41-43, де редагування призводить до мутованого гена BR11, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:101-117.

45. Спосіб за будь-яким з пп. 41-44, де рослина, що містить редагування в її ендегенному гені BR11, демонструє фенотип однієї або більше покращених ознак врожайності у порівнянні з рослиною, яка не має щонайменше однієї мутації (напр., ізогенна рослина (напр., передокована рослина дикого типу або нульовий сегрегант)), опціонально, де одна або більше покращених ознак врожайності включають більш високу врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листя, збільшену кількість квіток, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння та/або збільшену вагу насіння (наприклад, збільшення ваги у 100 насіння), у порівнянні з контрольною рослиною, що позбавлена щонайменше однієї мутації.

46. Спосіб отримання рослини, що включає:

(a) контактування популяції рослинних клітин, що містить ендегенний ген Brassinosteroid Insensitive-1 (BR11), з нуклеазою, яка пов'язана з доменом зв'язування нуклеїнової кислоти (напр., системою редагування), що зв'язується з послідовністю, що, (i) має щонайменше 80 % (напр. 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 або 100 %) ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81, (ii) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs: 71, 72 або 82, та/або (iii) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95;

(b) відбір рослинної клітини з популяції, в якій ендегенний ген BR11 був мутований, тим самим отримуючи рослинну клітину, що містить мутацію в ендегенному гені BR11; і

(с) вирощування відібраної рослинної клітини в рослину.

47. Спосіб покращення однієї або декількох ознак врожайності рослини, який включає

(а) контактування рослинної клітини, що містить ендегенний ген *Brassinosteroid Insensitive-1* (BR11), з нуклеазою, націленою на ендегенний ген BR11, де нуклеаза пов'язана з доменом зв'язування нуклеїнової кислоти (напр., системою редагування), що зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені BR11, де ендегенний ген BR11;

(і) містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81;

(іі) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:73-79 або 83-95; та/або

(ііі) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82, тим самим отримуючи рослину клітину, що містить мутацію в ендегенному гені BR11; та

(b) вирощування рослинної клітини в рослину, що містить мутацію в ендегенному гені BR11, тим самим отримуючи рослину, що має мутований ендегенний ген BR11 і одну або декілька покращених ознак врожайності.

48. Спосіб отримання рослини або її частини, що містить щонайменше одну клітину, що має мутований ендегенний ген *Brassinosteroid Insensitive-1* (BR11), де спосіб включає контактування сайту-мішенні в ендегенному гені BR11 в рослині або в частині рослини з нуклеазою, що містить домен розщеплення і домен зв'язування нуклеїнової кислоти, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені BR11, де ендегенний ген BR11

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з

нуклеотидною послідовністю будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95; та/або

(с) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності

послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82, тим самим отримуючи рослину або її частину, що містить щонайменше одну клітину, що має мутацію в ендегенному гені BR11.

49. Спосіб отримання рослини або її частини, що містить мутований ендегенний ген *Brassinosteroid Insensitive-1* (BR11) і демонструє одну або більше покращених ознак врожайності, де спосіб включає контактування сайту-мішенні в ендегенному гені BR11 в рослині або її частині з нуклеазою, що містить домен розщеплення і домен зв'язування нуклеїнової кислоти, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені BR11, де ендегенний ген BR11;

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95; та/або

(с) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82, тим самим отримуючи рослину або її частину, що містить ендегенний ген BR11, що має мутацію і демонструє одну або більше покращених ознак врожайності.

50. Спосіб за п. 47 або п. 49, де одна або більше покращених ознак врожайності включають більш високу врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листя, збільшену кількість квіток, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння та/або збільшену вагу насіння (напр., збільшення ваги у 100 насінин), у порівнянні з контрольною рослиною, що позбавлена мутації.

51. Спосіб за будь-яким з пп. 46-50, де нуклеаза розщеплює ендегенний ген BR11, тим самим вносячи мутацію в ендегенний ген BR11.

52. Спосіб за будь-яким з пп. 46-51, де мутація є неприродною мутацією.

53. Спосіб за будь-яким з пп. 46-52, де мутація являє собою заміщення, інсерцію та/або делецію.

54. Спосіб за будь-яким з пп. 46-53, де мутація є у одній або більше розташованій вище відкритої рамки читування (uORF) ендегенного гену BR11.

55. Спосіб за п. 54, де uORF ендегенного гена BR11 розташована приблизно від нуклеотиду 2 до 213, від 42 до 174, від 62 до 154, від 82 до 134 та/або від 92 до 124 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69 (напр., SEQ ID NOs:73-79), та/або (b) приблизно від нуклеотиду 1 до 267, від 40 до 227, від 70 до 195 та/або від 100 до 168 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID №:80 (напр., SEQ ID №:83-95).

56. Спосіб за будь-яким з пп. 46-55, де мутація є делецією від однієї пари основ до приблизно 250 пар основ, при цьому видаляється щонайменше сайт ATG у uORF.

57. Спосіб за будь-яким з пп. 46-56, де нуклеаза є нуклеазою цинкового пальця, ефекторною нуклеазою, подібною до активатора транскрипції (TALEN), ендонуклеазою або ефекторним білком CRISPR-Cas.

58. Спосіб за будь-яким з пп. 46-57, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти є цинковим пальцем, активатором транскрипції - подібним до ДНК-зв'язувального домену (TAL), білком argonaute або ефекторним ДНК-зв'язувальним доменом CRISPR-Cas.

59. Спосіб за будь-яким з пп. 46-58, де мутація являє собою гіпоморфну мутацію, домінуючу мутацію та/або напівдомінуючу мутацію.

60. Спосіб за будь-яким з пп. 46-59, де мутація призводить до мутованого гена BR11, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:101-117.

61. Рослина, отримана за допомогою будь-якого із способів за пп. 46-60.

62. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в гені *Brassinosteroid Insensitive-1* (BR11), де сайт-мішень знаходиться в ділянці гена BR11, що розташована (а) приблизно від нуклеотиду 2 до 213, від 42 до 174, від 62 до 154, від 82 до 134 та/або від 92 до 124 з посиланням на нуме-

рацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69 (напр., SEQ ID NOs:73-79), та/або (b) приблизно від нуклеотиду 1 до 267, від 40 до 227, від 70 до 195 та/або від 100 до 168 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:80 (напр., SEQ ID NOs:83-95).

63. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 62, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, що містить будь-яку з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:96-100.

64. Система, що містить направляючу нуклеїнову кислоту за п. 62 або п. 63 і ефекторний білок CRISPR-Cas, який асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою.

65. Система за п. 64, що додатково містить нуклеїнову кислоту tracr, яка асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою і ефекторним білком CRISPR-Cas, опціонально, де нуклеїнова кислота tracr і направляюча нуклеїнова кислота є ковалентно пов'язаними.

66. Система редагування генів, що містить ефекторний білок CRISPR-Cas у поєднанні з направляючою нуклеїновою кислотою, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, яка зв'язується з ендегенним геном Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1).

67. Система редагування генів за п. 66, де ген BRI1: (a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з: SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81; (b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності до нуклеотидної послідовності будь-якої з: SEQ ID NOs:73-79 або 83-95; та/або

(c) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з: SEQ ID NOs:71, 72 або 82.

68. Система редагування генів за п. 66 або п. 67, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, що містить будь-яку з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:96-100.

69. Система редагування генів за будь-яким з пп. 66-68, яка додатково містить нуклеїнову кислоту tracr, яка асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою і ефекторним білком CRISPR-Cas, опціонально, де нуклеїнова кислота tracr і направляюча нуклеїнова кислота є ковалентно пов'язаними.

70. Комплекс, який містить направляючу нуклеїнову кислоту та ефекторний білок CRISPR-Cas, що містить домен розщеплення, в якому направляюча нуклеїнова кислота зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1), де ендегенний ген BRI1:

(a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95; та/або

(c) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82, де домен розщеплення розщеплює ланцюг-мішень у гені BRI1.

71. Експресійна касета, яка містить (a) полінуклеотид, що кодує ефекторний білок CRISPR-Cas, що містить домен розщеплення, і (b) направляючу нук-

леїнову кислоту, яка зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1), де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, яка є комплементарною і зв'язується з

(i) частиною нуклеїнової кислоти, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81;

(ii) частиною нуклеїнової кислоти, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95; та/або

(iii) частиною нуклеїнової кислоти, що кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82.

72. Спосіб створення мутації в ендегенному гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1) в рослині, що включає:

(a) націлювання системи редагування генів на частину гена BRI1, що містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95; та

(b) відбір рослини, що містить модифікацію розташовану в ділянці одного або більше генів BRI1, що має щонайменше 90 % ідентичності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95.

73. Спосіб генерування варіації в гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1), що включає:

введення системи редагування в клітину рослини, в якій система редагування націлена на ділянку ендегенного гена BRI1, що кодує поліпептид BRI1, та контактування ділянки ендегенного гена BRI1 з системою редагування, тим самим вносячи мутацію в ендегенний ген BRI1 і генеруючи варіацію в гені BRI1 рослинної клітини.

74. Спосіб за п. 73, де ендегенний ген BRI1 містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81 та/або кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82.

75. Спосіб за п. 73 або п. 74, де ділянка ендегенного гена BRI1, на яку націлені, містить щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95.

76. Спосіб за будь-яким з пп. 73-75, де контактування ділянки ендегенного гена BRI1 в рослинній клітині з системою редагування призводить до отримання рослинної клітини, що містить в своєму геномі відредагований ген BRI1, при цьому спосіб додатково включає

(a) регенерацію рослини з рослинної клітини; (b) самозапилення рослини для отримання рослин-нащадків (E1); (c) аналіз рослин-нащадків за (b) на наявність однієї або більше покращених ознак врожайності; і (d) відбір рослин-нащадків, що виявляють фенотип однієї або більше покращених ознак врожайності у порівнянні з контрольною рослиною.

77. Спосіб за п. 76, що додатково включає (e) самозапилення відібраних рослин-нащадків за (d) для отримання рослин-нащадків (E2); (f) аналіз рослин-нащадків за (e) на наявність однієї або більше покращених ознак врожайності.

щених ознак врожайності; і (g) відбір рослин-нащадків, що виявляють фенотип однієї або більше покращених ознак врожайності порівняно з контрольною рослиною, опціонально, повторюючи етапи (е) та до (g) один або кілька додаткових разів.

78. Спосіб виявлення мутантного гена BRI1 (мутація в ендегенному гені BRI1) в рослині, що включає виявлення в геномі рослини гена BRI1, що має щонайменше одну мутацію в ділянці, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95.

79. Спосіб за п. 78, де виявлений мутантний ген BRI1 містить послідовність нуклеїнової кислоти, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:101-117.

80. Рослина сої або її частина, що містить щонайменше одну мутацію щонайменше в одному ендегенному гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1), який має ідентифікаційний номер гена (ID гена) Glyma.06g147600 (SEQ ID NO:69) та/або Glyma.04g218300 (SEQ ID NO:80).

81. Рослина сої або її частина за п. 80, де мутація є неприродною мутацією.

82. Рослина сої або її частина за п. 80 або п. 81, де щонайменше одна мутація призводить до мутантного гена BRI1, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:101-117.

83. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з цільовою нуклеїновою кислотою в гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1), що має ідентифікаційний номер гена (ID гена) Glyma.06g147600 (SEQ ID NO:69) та/або Glyma.04g218300 (SEQ ID NO:80).

84. Мутований ендегенний ген BRI1, що отримується шляхом

контактування сайту-мішені в ендегенному гені BRI1 в рослині або в її частині з нуклеазою, що містить домен розщеплення і домен зв'язування нуклеїнової кислоти, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені BRI1, при цьому ендегенний ген BRI1:

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 80 або 81;

(б) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності до будь-якої з SEQ ID NOs:73-79 або 83-95; та/або

(с) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 72 або 82.

85. Мутований ендегенний ген BRI1 за п. 84, де мутований ендегенний ген BRI1 є неприродним мутанним ендегенним геном BRI1.

86. Мутований ендегенний ген BRI1 за п. 84 або п. 85, де мутований ендегенний ген BRI1 містить гіпоморфну мутацію, домінуючу мутацію та/або напівдомінуючу мутацію.

87. Мутований ендегенний ген BRI1 за будь-яким з пп. 84-86, де мутований ендегенний ген BRI1 має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:101-117.

88. Транскрипт BRI1, отриманий з мутантного ендегенного гена BRI1 за будь-яким з пп. 84-87.

89. Мутований ендегенний ген BRI1 та/або транскрипт BRI1, що має мутацію в одній або в декількох uORFs.

90. Мутований ендегенний ген BRI1 та/або транскрипт BRI1 за п. 89, де мутований ендегенний ген BRI1 та/або транскрипт BRI1 є неприродним мутанним ендегенним геном BRI1 та/або транскриптом BRI1, опціонально, де мутований ендегенний ген BRI1 та/або транскрипт BRI1 містять гіпоморфну мутацію, домінуючу мутацію та/або напівдомінуючу мутацію.

91. Мутований ендегенний ген BRI1 та/або транскрипт BRI1 за п. 86 або п. 87, де мутований ендегенний ген BRI1 та/або транскрипт BRI1 має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:101-117.

92. Спосіб отримання рослини, що містить мутацію в ендегенному гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1) і щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес, де спосіб включає

схрещування першої рослини, яка є рослиною за будь-яким з пп. 1-17, 22, 23 або 33-35, 61 або 80-82 з другою рослиною, яка містить щонайменше один полінуклеотид, що становить інтерес, для отримання рослин-потомків; і

відбір рослин-потомків, які містять мутацію в гені BRI1 і щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес, тим самим створюючи рослину, що містить мутацію в ендегенному гені BRI1 і щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес.

93. Спосіб отримання рослини, що містить мутацію в ендегенному гені BRI1 і щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес, де спосіб включає:

введення щонайменше одного полінуклеотиду, що становить інтерес, у рослину за будь-яким з пп. 1-17, 22, 23 або 33-35, 61 або 80-82, тим самим створюючи рослину, що містить мутацію в гені BRI1 і щонайменше один полінуклеотид, який становить інтерес.

94. Спосіб отримання рослини, що містить мутацію в ендегенному гені BRI1 та демонструє фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або посиленими захисними властивостями, де спосіб включає:

схрещування першої рослини з геном BRI1, яка є рослиною за будь-яким з пп. 1-17, 22, 23 або 33-35, 61 або 80-82 з другою рослиною, яка демонструє фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або посиленими захисними властивостями; і

відбір рослин-потомків, які містять мутацію в гені BRI1 та фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або посиленими захисними властивостями, тим самим створюючи рослину, що містить мутацію в ендегенному гені BRI1 та демонструє фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або посиленими захисними властивостями у порівнянні з контрольною рослиною.

95. Спосіб боротьби з бур'янами в контейнері (напр., горщику або лотку для насіння і т.п.), в камері для вирощування, в теплиці, в полі, в рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги, де спосіб включає:

застосування гербіциду до однієї або кількох (сукупності) рослин за будь-яким з пп. 1-17, 22, 23 або 33-35, 61 або 80-82, які вирощуються у контейнері,

в камері для вирощування, в теплиці, в полі, в рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги, тим самим контролюючи бур'яни в контейнері, в камері для вирощування, в теплиці, в полі, в рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги, де росте одна або більше рослин.

96. Спосіб зменшення нападу комах на рослину, що включає нанесення інсектициду на одну або більше рослин за будь-яким з пп. 1-17, 22, 23 або 33-35, 61 або 80-82, тим самим зменшуючи напад комах на одну чи більше рослин.

97. Спосіб зниження грибкових захворювань на рослині, який включає застосування фунгіциду до однієї або кількох рослин за будь-яким з пп. 1-17, 22, 23 або 33-35, 61 або 80-82, тим самим зменшуючи грибкові захворювання на одній або кількох рослинах.

98. Спосіб за п. 96 або п. 97, де одна або більше рослин сої ростуть у контейнері, в камері для вирощування, в теплиці, в полі, в рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги.

99. Спосіб за будь-яким з пп. 92-98, де полінуклеотидом, що становить інтерес, є полінуклеотид, який забезпечує стійкість до гербіцидів, стійкість до комах, стійкість до хвороб, підвищену врожайність, підвищену ефективність використання поживних речовин або стійкість до абіотичного стресу.

6. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація містить заміщення основи на А, Т, G або С.

7. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація являє собою делецію основи щонайменше однієї пари основ, опціонально, делецію приблизно від 1 пари основ та до приблизно 100 послідовних пар основ.

8. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 1-5, де щонайменше одна мутація являє собою інсерцію основи щонайменше однієї пари основ.

9. Рослина або її частина за п. 5 або п. 7, де делеція основи є делецією поза рамкою зчитування.

10. Рослина або її частина за п. 5 або п. 8, де інсерція основи є інсерцією поза рамкою зчитування.

11. Рослина або її частина за п. 9, де делеція поза рамкою зчитування призводить до/має результатом передчасний стоп кодон.

12. Рослина або її частина за п. 10, де інсерція поза рамкою зчитування призводить до/має результатом передчасний стоп кодон.

13. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація в ендегенному гені RPL3 призводить до усиченого поліпептиду RPL3.

14. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 5, 7, 9, 11 або 13, де делеція основи містить делецію всього гена RPL3 або його частини (напр., делецію нуклеотидів від приблизно позиції нуклеотидів 1250 до позиції нуклеотидів 2706 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:72, від приблизно позиції нуклеотидів 1120 до позиції нуклеотидів 2522 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:75, від приблизно позиції нуклеотидів 1240 до позиції нуклеотидів 2705 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:78, від приблизно позиції нуклеотидів 1080 до позиції нуклеотидів 2566 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:80, від приблизно позиції нуклеотидів 1080 до позиції нуклеотидів 2643 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:83, від приблизно позиції нуклеотидів 1230 до позиції нуклеотидів 2613 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:86 (дивіться, напр., ділянки гена RPL3, такі як SEQ ID NOs:89-139)).

15. Рослина або її частина за будь-яким з пп. 5, 7, 9, 11 або 13, де делеція основи призводить до делеції одного або більше амінокислотних залишків з С-кінця поліпептиду RPL3 (напр., делеція щонайменше 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, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280 або 290 залишків будь-якої з амінокислотних послідовностей з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88).

16. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація має місце в Екзоні 3 ендегенного гена RPL3.

17. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де ендегенний ген RPL3 є геном RPL3A та/або геном RPL3B.

(21) а 2024 05302

(22) 06.04.2023

(51) МПК

C07K 14/415 (2006.01)

C12N 9/22 (2006.01)

C12N 15/82 (2006.01)

(31) 63/328,313

(32) 07.04.2022

(33) US

(85) 06.11.2024

(86) PCT/US2023/065414, 06.04.2023

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСЕЗ, ІНК. (US), МОН-САНТО ТЕКНОЛОДЖІ ЛЛС (US)

(72) Міллер Маріса (US), Піткін Джон (US)

(54) СПОСОБИ ТА КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ФУЗАРІОЗУ КОЛОСУ

(57) 1. Рослина або її частина, що містить щонайменше одну (напр., одну або більше) мутацію в ендегенному гені Рибосомних Білків L3 (RPL3)7 що кодує поліпептид RPL3, опціонально, де щонайменше одна мутація призводить до поліпептиду RPL3, що не може бути виявлений, або до поліпептиду RPL3, що має зменшене зв'язування з трихотеценовим мікотоксином.

2. Рослина або її частина за п. 1, де трихотеценовий мікотоксин це дезоксініваленол (DON).

3. Рослина або її частина за п. 1 або п. 2, де щонайменше одна мутація є мутацією нокдауну або мутацією нокауту.

4. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є нульовою мутацією.

5. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація являє собою заміщення основи, делецію основи та/або інсерцію основи.

18. Рослина або її частина за п. 14, де ген RPL3A є геном RPL3A-1, геном RPL3A-2 та/або геном RPL3A-3.

19. Рослина або її частина за п. 14, де ген RPL3B є геном RPL3B-1, геном RPL3B-2, та/або геном RPL3B-3 gene.

20. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де ендегенний ген RPL3 містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87 та/або містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:89-139.

21. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де ендегенний ген RPL3 кодує поліпептид, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88.

22. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація являє собою неприродну мутацію.

23. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина або її частина демонструє підвищену резистентність до Фузаріозу колосу (FHB) (напр., підвищену резистентність до збудника FHB, *Fusarium graminearum*).

24. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина або її частина демонструє зменшену кількість *Fusarium graminearum*, наприклад, знижену завантаженість *F. graminearum*.

25. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина або її частина демонструє підвищену стійкість до дезоксініваленолу (DON).

26. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина виробляє насіння, яке накопичує менше трихотеценового мікотоксину (напр., DON) при зараженні FHB (зараження збудником FHB (*Fusarium graminearum*)).

27. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина є однодольною рослиною.

28. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослиною є пшениця, ячмінь, спельта або овес.

29. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослиною є пшениця, опціонально, де щонайменше одна мутація в ендегенному гені RPL3 знаходиться в геномі A, опціонально, в хромосомі 4A або в хромосомі 5A, в геномі B, в геномі D або в будь-якій їх комбінації, опціонально, в геномі A та геномі B.

30. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, що додатково містить один або більше додаткових алелів резистентності до Фузаріозу колосу.

31. Рослина або її частина за п. 30, де один або більше додаткових алелів резистентності до Фузаріозу колосу є одним або більше локусом кількісних ознак (QTL).

32. Рослина або її частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше, одна мутація призводить до мутованого гена RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:147, 149, 151, 153 або 155 та/або кодує мутований поліпептид RPL3,

що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:148, 150, 152, 154 або 156.

33. Рослинна клітина, що містить систему редагування, де система редагування містить:

(a) ефекторний білок, асоційований з CRISPR-Cas; та

(b) направляючу нуклеїнову кислоту (напр., gPHK, gЦНК, sgPHK, sgДНК), що містить спейсерну послідовність, комплементарну ендегенному гену-мішені, що кодує поліпептид Рибосомних Білків L3 (RPL3) у рослинній клітині.

34. Рослинна клітина за п. 33, де система редагування генерує мутацію в ендегенному гені-мішені.

35. Рослинна клітина за п. 33 або п. 34, де ендегенний ген-мішень є ендегенним геном RPL3, що кодує поліпептид RPL3.

36. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 33-35, де ендегенний ген-мішень: (a) містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87, (b) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:89-139, та/або (c) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88.

37. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 33-36, де направляюча нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність (напр, спейсерну послідовність) будь-якої з SEQ ID NOs:140-146.

38. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 33-37, де рослинна клітина є рослинною клітиною пшениці, рослинною клітиною ячменю, рослинною клітиною вівса або рослинною клітиною спельти.

39. Рослина, регенована з частини рослини за будь-яким з пп. 1-32 або з рослинної клітини за будь-яким з пп. 33-38.

40. Рослина за п. 39, де рослина демонструє підвищену резистентність до фузаріозу колосу (FHB) (напр, підвищену резистентність до збудника FHB, *Fusarium graminearum*, та/або зменшені симптоми F11B), опціонально, де рослина демонструє знижену завантаженість *Fusarium graminearum*.

41. Рослина за п. 39 або 40, де рослина або її частина демонструє підвищену стійкість до трихотеценового мікотоксину, дезоксініваленолу (DON) та/або продукує насіння, в якому накопичується менше трихотеценового мікотоксину (напр., DON), при зараженні *Fusarium graminearum*.

42. Рослинна клітина, яка містить щонайменше одну мутацію в одному або більше ендегенних генах Рибосомних Білків L3 (RPL3), де щонайменше одна мутація є заміщенням, інсерцією та/або делецією, які вводяться за допомогою системи редагування, яка містить домен зв'язування нуклеїнової кислоти, який зв'язується з сайтом-мішенню в одному або більше ендегенних генах RPL3.

43. Рослинна клітина за п. 42, де сайт-мішень знаходиться в межах ділянки гена RPL3, де зазначена ділянка містить послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NO:89-139.

44. Рослинна клітина за п. 42 або 43, де система редагування додатково містить нуклеазу, та домен зв'язування нуклеїнової кислоти зв'язується з сайтом-мішенню в межах послідовності, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87 та/або ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:89-139, і щонайменше одна мутація вноситься після розщеплення нуклеазою.

45. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 42-44, де щонайменше одна мутація призводить до нокауту або до нокауту ендогенного гена RPL3.

46. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 42-45, де мутація є нульовим алелем.

47. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 42-46, де мутація є неприродною мутацією.

48. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 44-47, де нуклеаза являє собою нуклеазу цинкового пальця, ефекторну нуклеазу, подібну до активатора транскрипції (TALEN), ендонуклеазу (напр, Fok1) або ефекторний білок CRISPR-Cas.

49. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 42-48, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти є цинковим пальцем, активатором транскрипції-подібним до ДНК-зв'язувального домену (TAL), білком argonaute або ефекторним ДНК-зв'язувальним доменом CRISPR-Cas.

50. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 42-49, де щонайменше одна мутація в одному або більше ендогенних генах RPL3 є інсерцією та/або делецією, опціонально, щонайменше одна мутація є інсерцією поза рамкою читування або делецією поза рамкою читування.

51. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 42-50, де щонайменше одна мутація в одному або більше ендогенних генах RPL3 є інсерцією та/або делецією, що призводить до передчасного стоп-кодону, опціонально, де щонайменше одна мутація є інсерцією поза рамкою читування або делецією поза рамкою читування, що призводить до передчасного стоп-кодону, опціонально, до усиченого білка.

52. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 42-51, де щонайменше одна мутація в одному або більше ендогенних генах RPL3 містить точкову мутацію.

53. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 42-52, де мутація призводить до утворення мутованого гена RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:147, 149, 151, 153 або 155 та/або кодує мутований поліпептид RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs: 148, 150, 152, 154 або 156.

54. Рослина, регенерована з рослинної клітини за будь-яким з пп. 42-53, де рослина містить щонайменше одну мутацію в одному або більше ендогенних генах RPL3 і демонструє фенотип (а) підвищеної резистентності до фузаріозу колосу (FHB) (напр., підвищеної резистентності до збудника FHB, *Fusarium graminearum*), (b) продукування насіння, яке накопичує менше трихотеценового мікотоксину (напр., DON) при зараженні *Fusarium graminearum*, (c) підвищеної стійкості до дезоксиніваленолу (DON) та/або (d) зни-

женої завантаженості *Fusarium graminearum* порівняно з контрольною рослиною або її частиною, що позбавлені щонайменше однієї неприродної мутації, опціонально, коли рослиною є пшениця, ячмінь, спельта або овес.

55. Спосіб отримання/селекції нетрансгенної відрегуваної рослини, який включає:

схрещування рослини за будь-яким з пп. 1-32, 39-41 або 54 з рослиною, що не містить трансгенів, тим самим вносячи щонайменше одну мутацію в рослину, яка не містить трансгенів; і

відбір рослини-потомства, яка містить щонайменше одну мутацію і не містить трансгенів, тим самим отримуючи нетрансгенну відрегувану рослину.

56. Спосіб отримання великої кількості рослин, що володіють підвищеною резистентністю до фузаріозу колосу (FHB) (напр., підвищеною резистентністю до збудника FHB, *Fusarium graminearum*, та/або зменшеними симптомами FHB); продукують насіння, яке накопичує менше трихотеценового мікотоксину (напр., DON) при зараженні *Fusarium graminearum*; володіють зниженою завантаженістю *Fusarium graminearum*; та/або мають підвищену стійкість до дезоксиніваленолу (DON), де спосіб включає посадку двох або більше рослин за будь-яким з пп. 1-32, 39-41 або 54 в зоні вирощування, тим самим отримуючи велику кількість рослин, що володіють підвищеною резистентністю до фузаріозу колосу (FHB) (напр., підвищеною стійкістю до збудника FHB, *Fusarium graminearum* та/або зниженими симптомами FHB); продукують насіння, яке накопичує менше трихотеценового мікотоксину (напр., DON) при зараженні *Fusarium graminearum*; володіють зниженою завантаженістю *Fusarium graminearum*; та/або мають підвищену стійкість до дезоксиніваленолу (DON), порівняно з великою кількістю контрольних рослин.

57. Спосіб створення мутації в ендогенному гені Рибосомних Білків L3 (RPL3) у рослині, що включає:

(а) націлювання системи редагування генів на ділянку ендогенного гена RPL3, що містить послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139; та

(b) відбір рослини, що містить модифікацію, розташовану в ділянці ендогенного гена RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139.

58. Спосіб генерування варіації в гені Рибосомних Білків L3 (RPL3), що включає:

введення системи редагування в клітину рослини, де система редагування націлена на ділянку гена RPL3, який кодує поліпептид RPL3, та

контактування ділянки гена RPL3 з системою редагування, тим самим вносячи мутацію в ген RPL3 і генеруючи варіацію в гені RPL3 рослинної клітини.

59. Спосіб за п. 58, де ендогенний ген RPL3 містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87 та/або кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88.

60. Спосіб за п. 58 або 59, де ділянка ендогенного гена RPL3, на яку є націлення, має щонайменше

80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:89-139.

61. Спосіб за будь-яким з пп. 58-60, де контактування ділянки ендегенного гена RPL3 в рослинній клітині з системою редагування призводить до отримання рослинної клітини, що містить в своєму геномі відредагований ген RPL3, при цьому спосіб додатково включає (а) регенерацію рослини з рослинної клітини; (b) самозапилення рослини для отримання рослин-нащадків (E1); (c) аналізування рослин-нащадків за (b) на наявність: (i) підвищеної резистентності до фузаріозу колосу (FHB), (ii) зниженої завантаженості *Fusarium graminearum*, (iii) насіння, яке накопичує менше трихотецевого мікотоксину (напр., DON) при зараженні *Fusarium graminearum*, та/або (iv) підвищеної стійкості до дезоксиніваленолу (DON); та (d) відбір рослин-нащадків, що демонструють (i) підвищену резистентність до FHB, (ii) знижену завантаженість *Fusarium graminearum*, (iii) насіння, яке накопичує менше трихотецевого мікотоксину при зараженні *Fusarium graminearum*, та/або (iv) підвищену стійкість до DON порівняно з контрольною рослиною.

62. Спосіб за п. 61, що додатково включає, (e) самозапилення відібраних рослин-нащадків за (d) для отримання рослин-нащадків (E2); (f) аналізування рослин-нащадків за (e) на: (i) підвищену резистентність до FHB, (ii) знижену завантаженість *Fusarium graminearum*, (iii) насіння, яке накопичує менше трихотецевого мікотоксину при зараженні *Fusarium graminearum*, та/або (iv) підвищену стійкість до DON; і (g) відбір рослин-нащадків, що демонструють: (i) підвищену резистентність до FHB, (ii) знижену завантаженість *Fusarium graminearum*, (iii) насіння, яке накопичує менше трихотецевого мікотоксину при зараженні *Fusarium graminearum*, та/або (iv) підвищену стійкість до DON в порівнянні з контрольною рослиною, опціонально, повторюючи етапи від (e) та до (g) ще один або кілька додаткових разів.

63. Спосіб виявлення мутантного гена RPL3 (мутація в ендегенному гені RPL3) в рослині, що включає виявлення в геномі рослини гена RPL3, що має щонайменше одну мутацію в ділянці, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:89-139.

64. Спосіб за п. 63, де мутантний ген RPL3, що було виявлено, містить послідовність нуклеїнової кислоти, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:147, 149, 151, 153 або 155.

65. Спосіб редагування специфічного сайту в геномі рослинної клітини, що включає: розщеплення сайт-специфічним способом сайту-мішені в ендегенному гені Рибосомних Білків L3 (RPL3) в рослинній клітині, де ендегенний ген RPL3

(а) містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87,

(b) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139, та/або

(c) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74,

77, 82, 85 або 88, тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені RPL3 рослинної клітини і продукуючи рослинну клітину, що містить редагування в ендегенному гені RPL3.

66. Спосіб за п. 65, що додатково включає регенерацію рослини з рослинної клітини, що містить редагування в ендегенному гені RPL3, тим самим продукуючи рослину, що містить редагування в ендегенному гені RPL3.

67. Спосіб за п. 65 або 66, де ген RPL3 є геном RPL3A та/або геном RPL3B, опціонально, де ген RPL3A є геном RPL3A-1, геном RPL3A-2 та/або геном RPL3A-3, а ген RPL3B є геном RPL3B-1, геном RPL3B-2 та/або геном RPL3B-3.

68. Спосіб за будь-яким з пп. 65-67, де рослиною є пшениця, опціонально, де щонайменше одна неприродна мутація в ендегенному гені RPL3 знаходиться в геномі A, опціонально, в хромосомі 4A або в хромосомі 5A, в геномі B, в геномі D або в будь-якій їх комбінації, опціонально, в геномі A і геномі B.

69. Спосіб за будь-яким з пп. 65-68, де редагування призводить до неприродної мутації.

70. Спосіб за будь-яким з пп. 65-69, де рослина, що містить редагування в ендегенному гені RPL3 містить мутований поліпептид RPL3, що має знижене зв'язування з трихотецевим мікотоксином, демонструє підвищену резистентність до фузаріозу колосу (FHB) (напр., підвищену резистентність до збудника FHB, *Fusarium graminearum*), демонструє знижену завантаженість *Fusarium graminearum*, демонструє підвищену стійкість до дезоксиніваленолу (DON) та/або продукує насіння, яке накопичує менше трихотецевого мікотоксину (напр., DON) при зараженні *Fusarium graminearum* порівняно з контрольною рослиною, у якій нема редагування в ендегенному гені RPL3.

71. Спосіб за будь-яким з пп. 65-70, де редагування призводить до мутації в ендегенному гені RPL3, який продукує поліпептид RPL3, що має знижене зв'язування з дезоксиніваленолом (DON).

72. Спосіб за будь-яким з пп. 65-71, де редагування призводить до мутowanego гена RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs: 147, 149, 151, 153 або 155, та/або мутований ген RPL3, який кодує мутований поліпептид RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:148, 150, 152, 154 або 156.

73. Спосіб отримання рослини, що включає:

(а) контактування популяції рослинних клітин, що містить щонайменше один ендегенний ген RPL3, з нуклеазою, пов'язаною з доменом зв'язування нуклеїнової кислоти (напр., системою редагування), що зв'язується з сайтом-мішенню у щонайменше одному ендегенному гені RPL3, де щонайменше один ендегенний ген RPL3:

(i) містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87,

(ii) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139, та/або

(iii) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88,

(b) відбір рослинної клітини з популяції рослинних клітин, де ендегенний ген RPL3 був мутований, тим самим отримуючи рослинну клітину, що містить мутацію в ендегенному гені RPL3; та

(c) вирощування відібраної рослинної клітини в рослину, що містить мутацію в ендегенному гені, що кодує поліпептид RPL3, де мутація зменшує або усуває здатність поліпептиду RPL3 зв'язувати трихотеценовий мікотоксин, опціонально, дезоксиніваленол (DON).

74. Спосіб підвищення резистентності до фузаріозу колосу (FHB) (напр., підвищення резистентності до збудника FHB, *Fusarium graminearum*) та/або стійкості до трихотеценового мікотоксину, опціонально, дезоксиніваленолу (DON), в рослині, що включає

(a) контактування рослинної клітини, що містить ендегенний ген Рибосомних Білків L3 (RPL3) з нуклеазою, націленою на ендегенний ген RPL3, де нуклеаза пов'язана з доменом зв'язування нуклеїнової кислоти (напр., системою редагування), що зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені RPL3 та ендегенний ген RPL3: (i) містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87, (ii) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139, та/або (iii) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88, тим самим продукуючи рослинну клітину, що містить мутацію в ендегенному гені RPL3; і

(b) вирощування рослинної клітини в рослину, що містить мутацію в ендегенному гені RPL3, тим самим підвищуючи резистентність до FHB та/або підвищуючи толерантність до трихотеценового мікотоксину в рослині.

75. Спосіб отримання рослини або її частини, що містить щонайменше одну клітину, що має мутований ендегенний ген Рибосомних Білків L3 (RPL3), де спосіб включає контактування сайту-мішені в ендегенному гені RPL3 в рослині або в її частини з нуклеазою, що містить домен розщеплення і домен зв'язування нуклеїнової кислоти зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені RPL3, де ендегенний ген RPL3:

(a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139; та/або

(c) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88, тим самим отримуючи рослину або її частину, що містить щонайменше одну клітину, що має мутацію в ендегенному гені RPL3.

76. Спосіб за п. 74 або 75, де мутація в ендегенному гені RPL3 продукує поліпептид RPL3, що має знижене зв'язування з трихотеценовим мікотоксином.

77. Спосіб отримання рослини або її частини, що містить мутацію в ендегенному гені RPL3, що продукує мутований поліпептид RPL3, який має знижене зв'язування з трихотеценовим мікотоксином, де спосіб включає контактування сайту-мішені в ендегенному гені RPL3 в рослині або її частини з нуклеазою, що містить домен розщеплення і домен зв'язування нуклеїнової кислоти, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти нуклеази, зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені RPL3, де ендегенний ген RPL3:

(a) містить послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87;

(b) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139; та/або

(c) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88, тим самим отримуючи рослину або її частину, що містить мутацію в ендегенному гені RPL3, який продукує мутований поліпептид RPL3, що володіє зниженим зв'язуванням з трихотеценовим мікотоксином.

78. Спосіб за будь-яким з пп. 73-77, де нуклеаза розщеплює ендегенний ген RPL3, тим самим вносячи мутацію в ендегенний ген RPL3.

79. Спосіб за будь-яким з пп. 73-78, де мутація є неприродною мутацією.

80. Спосіб за будь-яким з пп. 73-79, де мутація являє собою заміщення основи, делецію основи та/або інсерцію основи.

81. Спосіб за будь-яким з пп. 73-80, де мутація є мутацією нокауту або мутацією нокдауну.

82. Спосіб за будь-яким з пп. 73-81, де мутація є нульовою мутацією.

83. Спосіб за будь-яким з пп. 73-82, де мутація є інсерцією поза рамкою зчитування або делецією поза рамкою зчитування.

84. Спосіб за будь-яким з пп. 73-83, де мутація призводить до передчасного стоп кодону, опціонально, призводить до усіченого білка.

85. Спосіб за будь-яким з пп. 73-84, де мутація містить точкову мутацію.

86. Спосіб за будь-яким з пп. 73-85, де мутація є делецією від однієї пари основ до приблизно 100 пар основ.

87. Спосіб за будь-яким з пп. 73-86, де нуклеаза є нуклеазою цинкового пальця, ефекторними нуклеазами, подібними до активатора транскрипції (TALEN), ендонуклеазою або ефекторним білком CRISPR-Cas.

88. Спосіб за будь-яким з пп. 73-87, де домен зв'язування нуклеїнової кислоти є цинковим пальцем, активатором транскрипції - подібним до ДНК-зв'язувального домену (TAL), білком argonaute або ефекторним ДНК-зв'язувальним доменом CRISPR-Cas.

89. Спосіб за будь-яким з пп. 73 або 75-88, де рослина, що має мутацію в ендегенному гені RPL3, демонструє підвищену резистентність до фузаріозу колосу (FHB) (напр., підвищену резистентність до збу-

дника FHB, *Fusarium graminearum*), знижену завантаженість *Fusarium graminearum*, підвищену стійкість до дезоксиніваленолу (DON) та/або продукує насіння, яке накопичує менше трихотеценового мікотоксину (напр., DON) при зараженні *Fusarium graminearum*, порівняно з контрольною рослиною, яка не має мутації в ендегенному гені RPL3.

90. Спосіб за будь-яким з пп. 73-89, де ген RPL3 є геном RPL3A або геном RPL3B, опціонально, де ген RPL3A є геном RPL3A-1, геном RPL3A-2 та/або геном RPL3A-3, а ген RPL3B є геном RPL3B-1, геном RPL3B-2, та/або геном RPL3B-3.

91. Спосіб за будь-яким з пп. 73-90, де щонайменше одна мутація призводить до утворення мутованого гена RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:147, 149, 151, 153 або 155 та/або кодує мутований поліпептид RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs: 148, 150, 152, 154 або 156.

92. Рослина отримана будь-яким способом за пп. 73-91.

93. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з цільовою нуклеїновою кислотою в ендегенному гені Рибосомних Білків L3 (RPL3), що має ідентифікаційний номер гена (Ш гена) TraesCS4A02G208000 (SEQ ID NO:72), TraesCS4B02G111500 (SEQ ID NO:75), TraesCS4D02G109200 (SEQ ID NO:78), TraesCS5A02G112400 (SEQ ID NO:80), TraesCS5B02G118400 (SEQ ID NO:83) та/або TraesCS5D02G129200 (SEQ ID NO:86).

94. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в гені RPL3, де сайт-мішень знаходиться в ділянці гена RPL3, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139.

95. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 93 або 94, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, що має нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NOs:140-146.

96. Система, що містить направляючу нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 93-95 і ефекторний білок CRISPR-Cas, який асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою.

97. Система за п. 96, що додатково містить нуклеїнову кислоту tracr, яка асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою і ефекторним білком CRISPR-Cas, опціонально, де нуклеїнова кислота tracr і направляюча нуклеїнова кислота є ковалентно пов'язаними.

98. Система редагування генів, що містить ефекторний білок CRISPR-Cas у поєднанні з направляючою нуклеїновою кислотою, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, яка зв'язується з геном RPL3.

99. Система редагування генів за п. 98, де ген RPL3: (a) містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87,

(b) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139, та/або

(c) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88.

100. Система редагування генів за п. 98-99, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, що має нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NOs: 140-146.

101. Система редагування генів за будь-яким з пп. 98-100, що додатково містить нуклеїнову кислоту tracr, яка асоціюється з направляючою нуклеїновою кислотою і ефекторним білком CRISPR-Cas, опціонально, де нуклеїнова кислота tracr і направляюча нуклеїнова кислота є ковалентно пов'язаними.

102. Система редагування генів за будь-яким з пп. 98-101, де ген RPL3 кодує поліпептид RPL3 A або поліпептид RPL3B.

103. Комплекс, який містить ефекторний білок CRISPR-Cas, що містить домен розщеплення та направляючу нуклеїнову кислоту (напр., gPHK), де направляюча нуклеїнова кислота зв'язується з сайтом-мішенню в гені RPL3, де ген RPL3

(a) містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87,

(b) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139, та/або

(c) кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88, де домен розщеплення розщеплює ланцюг-мішень у гені RPL3.

104. Експресійна касета, що містить (a) полі нуклеотид, що кодує ефекторний білок CRISPR-Cas, що містить домен розщеплення і (b) направляючу нуклеїнову кислоту, яка зв'язується з сайтом-мішенню в ендегенному гені RPL3, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсерну послідовність, яка є комплементарною і зв'язується з

(i) частиною нуклеїнової кислоти, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:72, 73, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 86 або 87;

(ii) частиною нуклеїнової кислоти, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:89-139; та/або

(iii) частиною нуклеїнової кислоти, що кодує амінокислотну послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:74, 77, 82, 85 або 88.

105. Мутований ендегенний ген RPL3, де мутований ендегенний ген RPL3 містить послідовність нуклеїнової кислоти, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:147, 149, 151, 153 або 155 та/або кодує мутований поліпептид RPL3, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:148, 150, 152, 154 або 156, опціонально, де мутований ендегенний ген RPL3 містить неприродну мутацію.

106. Рослина або її частина, що містить щонайменше одну мутацію в щонайменше одному ендегенному гені Рибосомних Білків L3 (RPL3), що має ідентифікаційний номер гена (ID гена) TraesCS4A02G208000 (SEQ ID NO:72), TraesCS4B02G111500 (SEQ ID NO:75), TraesCS4D02G109200 (SEQ ID NO:78), TraesCS5A02G112400 (SEQ ID NO:80), TraesCS5B02G118400 (SEQ ID NO:83) та/або TraesCS5D02G129200 (SEQ ID NO:86).

107. Мutowаний ендегенний ген RPL3, де мutowаний ендегенний ген RPL3 містить послідовність нуклеїнової кислоти, що має мутацію, як описано в цьому документі, опціонально, мутацію в Екзоні 3 гена RPL3, опціонально, де мутація є неприродною мутацією.

108. Спосіб отримання рослини, що містить мутацію в одному або більше ендегенних генах Рибосомних Білків L3 (RPL3) і щонайменше один полінуклеотид, що становить інтерес, де спосіб включає схрещування першої рослини, яка є рослиною за будь-яким з пп. 1-32, 39-41, 54 або 95, з другою рослиною, яка містить щонайменше один полінуклеотид, що становить інтерес, для отримання рослин-нащадків; і

відбір рослин-нащадків, що містять мутацію в гені RPL3 і щонайменше один полінуклеотид, що становить інтерес, тим самим отримуючи рослину, що містить мутацію в одному або більше ендегенних генах RPL3 і, щонайменше один полінуклеотид, що становить інтерес.

109. Спосіб отримання рослини, що містить мутацію в одному або більше ендегенних генах RPL3 і щонайменше один полінуклеотид, що становить інтерес, де спосіб включає

введення щонайменше одного полінуклеотиду, що становить інтерес в рослину за будь-яким з пп. 1-30, 36-38, 49, 50 або 95, тим самим отримуючи рослину, що містить мутацію в одному або більше ендегенних генах RPL3 і щонайменше один полінуклеотид, що становить інтерес.

110. Спосіб отримання рослини, що містить мутацію в одному або більше ендегенних генах RPL3 і демонструє фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або покращеними захисними властивостями, що включає схрещування першої рослини, яка є рослиною за будь-яким з пп. 1-30, 36-38, 49, 50, 92 або 106, з другою рослиною, яка демонструє фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або покращеними захисними властивостями; та

відбір рослин-нащадків, що містять мутацію в одному, або більше ендегенних генах RPL3 і фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або покращеними захисними властивостями, тим самим отримуючи рослину, що містить мутацію в одному або більше ендегенних генах RPL3 і демонструє фенотип з покращеними ознаками врожайності, покращеною архітектурою рослини та/або покращеними захисними властивостями, в порівнянні з контрольною рослиною.

111. Спосіб боротьби з бур'янами в контейнері (напр., горщику або лотку для насіння і т.п.), в камері для вирощування, в теплиці, в полі, в рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги, де спосіб включає:

застосування гербіциду до однієї або кількох (сукупності) рослин за будь-яким з пп. 1-30, 36-38, 49, 50, 92 або 106, які вирощуються у контейнері, в камері для вирощування, в теплиці, в полі, в рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги, тим самим контролюючи бур'яни в контейнері, в камері для вирощування, в теплиці, в полі, в рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги, де росте одна або більше рослин.

112. Спосіб зменшення нападу комах на рослину, що включає нанесення інсектициду на одну або більше рослин за будь-яким з пп. 1-30, 36-38, 49, 50, 92 або 106, тим самим зменшуючи напад комах на одну або більше рослин.

113. Спосіб зниження грибкових захворювань на рослині, який включає застосування фунгіциду до однієї або кількох рослин за будь-яким з пп. 1-30, 36-38, 49, 50, 92 або 106, тим самим зменшуючи грибкові захворювання на одній або кількох рослинах.

114. Спосіб за п. 112 або 113, де одна або більше рослин ростуть у контейнері, в камері для вирощування, в теплиці, в полі, в рекреаційній зоні, на газоні або на узбіччі дороги.

115. Спосіб за будь-яким з пп. 108-114, де полінуклеотидом, що становить інтерес, є полі нуклеотид, який забезпечує стійкість до гербіцидів, стійкість до комах, стійкість до хвороб, підвищену врожайність, підвищену ефективність використання поживних речовин або стійкість до абіотичного стресу.

(21) а 2024 01302

(22) 29.08.2022

(51) МПК (2025.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61P 35/00

(31) PCT/CN2021/115621

(32) 31.08.2021

(33) CN

(85) 21.05.2024

(86) PCT/CN2022/115536, 29.08.2022

(71) ЛАНОВА МЕДІСІНС ЛІМІТЕД (CN)

(72) Лі Жуньшен (CN), Хуан Веньтао (CN)

(54) НАНОАНТИТІЛО ДО БІЛКА 4-1BB

(57) 1. Однодоменне антитіло або поліпептид, що містить зазначене однодоменне антитіло, причому зазначене однодоменне антитіло має специфічність зв'язування з білком 4-1BB людини і містить ділянку, що визначає комплементарність 1 (CDR1), CDR2 і CDR3, де вказані CDR1, CDR2 і CDR3 містять, відповідно,

(a) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:18, 58 і 32;

(b) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:18, 59 і 38;

(c) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:17, 24 і 31;

(d) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:18, 25 і 32;

(e) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:18, 26 і 33;

(f) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:18, 27 і 34;

(g) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:18, 28 і 35;

(h) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:19, 28 і 35;

(i) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:20, 28 і 35;

(j) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:19, 28 і 35;

(k) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:21, 29 і 36;

(l) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:22, 29 і 36;

(m) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:21, 29 і 36;
 (n) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:21, 29 і 36;
 (o) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:19, 26 і 33;
 (p) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:18, 28 і 37;
 (q) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:23, 30 і 38;
 або

(r) амінокислотні послідовності SEQ ID NO:18, 28 і 39.

2. Антитіло або поліпептид за п. 1, у якому зазначена CDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:18, зазначена CDR2 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:58, і зазначена CDR3 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32.

3. Антитіло або поліпептид за п. 2, що містить будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO:40-48 і 60-62.

4. Антитіло або поліпептид за п. 1, у якому зазначена CDR1 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:18, зазначена CDR2 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:59, і зазначена CDR3 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38.

5. Антитіло або поліпептид за п. 4, що містить будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO:49-57.

6. Антитіло або поліпептид за п. 1, що містить будь-яку з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO:1-16.

7. Антитіло або поліпептид за будь-яким з пп. 1-6, де зазначений поліпептид являє собою химерний антигенний рецептор (CAR) або біспецифічне антитіло, що має специфічність зв'язування з антигеном, відмінним від 4-1BB.

8. Однодоменне антитіло або поліпептид за будь-яким з пп. 1-7 для застосування у лікуванні раку.

де легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), яка містить щонайменше одну ділянку легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDR), як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 6, 7, 8, 14, 15, 16, 22, 23, 24, 30, 31, 32, 38, 39, 40, 67, 68 або 87-91, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій.

2. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить важкий ланцюг і легкий ланцюг, де важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, і при цьому CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в

a) SEQ ID NO: 3, 41 та 70 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

b) SEQ ID NO: 3, 41 та 69 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

c) SEQ ID NO: 3, 41 та 5 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

d) SEQ ID NO: 3, 4 та 5 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

e) SEQ ID NO: 11, 12 та 13 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

f) SEQ ID NO: 19, 20 та 21 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

g) SEQ ID NO: 27, 28 та 29 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

h) SEQ ID NO: 35, 36 та 37 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; або

i) SEQ ID NO: 92, 41 і 69.

3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить важкий ланцюг і легкий ланцюг, де легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1), CDRL2 й CDRL3, і при цьому CDRL1, CDRL2 й CDRL3 містять послідовність, як визначено в:

a) SEQ ID NO: 6, 67 та 8 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

b) SEQ ID NO: 6, 7 та 8 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

c) SEQ ID NO: 14, 15 та 16 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

d) SEQ ID NO: 22, 23 та 24 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

e) SEQ ID NO: 30, 31 та 32 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

f) SEQ ID NO: 38, 39 та 40 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; або

(21) а 2024 05044

(22) 05.04.2023

(51) МПК (2025.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 29/00

(31) 63/328,015

(32) 06.04.2022

(33) US

(31) 63/348,532

(32) 03.06.2022

(33) US

(85) 04.11.2024

(86) PCT/US2023/065392, 05.04.2023

(71) МІРОБАЙО ЛІМІТЕД (GB), ОКСФОРД ЮНІВЕРСІТІ ІННОВЕЙШН ЛІМІТЕД (GB), ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК. (US)

(72) Девіс Саймон Джон (GB), Корналл Річард Джон (GB), Палух Крістофер Дуглас (US), Мюррей Лінн Енн (US), Робертсон Натан Джейкоб (GB), Скотт Елеонор Мариса (US), Томазела Даніела М. (US)

(54) СКОНСТРУЙОВАНІ АНТИТІЛА ДО CD200R ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг, де важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), яка містить щонайменше одну ділянку важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDR), як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 3, 4, 41, 5, 11, 12, 13, 19, 20, 21, 27, 28, 29, 35, 36, 37, 69, 70 або 92, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій; і/або (b) легкий ланцюг,

будь-якій із SEQ ID NO: 19, 20 або 21, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, і легкий ланцюг, який містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), де LCVR містить щонайменше одну CDR легкого ланцюга, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 22, 23 або 24, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій:

h) важкий ланцюг, який містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), де HCVR містить щонайменше одну CDR важкого ланцюга, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 27, 28 або 29, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, і легкий ланцюг, який містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), де LCVR містить щонайменше одну CDR легкого ланцюга, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 30, 31 або 32, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій; або

i) важкий ланцюг, який містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), де HCVR містить щонайменше одну CDR важкого ланцюга, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 35, 36 або 37, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, і легкий ланцюг, який містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), де LCVR містить щонайменше одну CDR легкого ланцюга, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 38, 39 або 40, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій.

5. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що містить важкий ланцюг і легкий ланцюг, де:

а) важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), яка містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1, CDRH2 й CDRH3, де CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 3, 41 та 70 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; і легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), яка містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1), CDRL2 й CDRL3, де CDRL1, CDRL2 й CDRL3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 6, 67 та 8 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

б) важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), яка містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, де CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 3, 41 та 5 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; і легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), яка містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1), CDRL2 й CDRL3, де CDRL1, CDRL2 й CDRL3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 6, 67 та 8 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

с) важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), яка містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, де CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 3, 4 та 5 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; і легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), яка містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1),

7. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де HCVR

амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 26;

г) HCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 33, і LCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 34;

h) HCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 1, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 71, 72 або 93, і LCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 2, 48, 49, 50, 51, 52, 65, 66 або 94: або

i) HCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 42, 43, 44, 45, 46, 47, 71, 72 або 93, і LCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 65, 66 або 94.

11. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де:

а) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 72, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і LCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 65, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

b) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 71, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, і LCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 65, з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій:

с) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 1, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і LCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 2, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями:

d) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 9, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і LCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 10, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

е) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 17, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9 або

f) HCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 25, i LCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 26;

містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 10, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

е) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 17, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 18, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

f) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 25, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 26, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

г) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 33, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 34, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

h) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 1, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 71, 72 або 93, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 2, 48, 49, 50, 51, 52, 65, 66 або 94, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями; або

i) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в будь-якій із SEQ ID NO: 42, 43, 44, 45, 46, 47, 71, 72 або 93, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, i варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 65, 66 або 94, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями.

18. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR) і варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), де:

а) HCVR містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, і при цьому CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 3, 41 та 70 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; і

*Інформація за заявкою тимчасово обмежена

(e) HCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідов-

ності, як визначено в SEQ ID NO: 93, і LCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 94, де HCVR містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, і при цьому CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 92, 41 і 69 відповідно; і LCVR містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1), CDRL2 й CDRL3, і при цьому CDRL1, CDRL2 й CDRL3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 6, 87 і 91 відповідно; або

(f) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 93, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і LCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 94, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, де HCVR містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, і при цьому CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 92, 41 і 69 відповідно; і LCVR містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1), CDRL2 й CDRL3, і при цьому CDRL1, CDRL2 й CDRL3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 6, 87 і 91 відповідно.

23. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язує CD200R, що містить (a) важкий ланцюг, де важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR) із SEQ ID NO: 72, і (b) легкий ланцюг, причому легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) із SEQ ID NO: 65.

24. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язує CD200R, що містить (a) важкий ланцюг, де важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR) із SEQ ID NO: 71, і (b) легкий ланцюг, де легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) із SEQ ID NO: 65.

25. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язує CD200R, що містить (a) важкий ланцюг, де важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR) із SEQ ID NO: 93, і (b) легкий ланцюг, де легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) із SEQ ID NO: 94.

26. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за пп. 22(е), 22(ф) або 25, де:

- (a) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 93 являє собою D;
- (b) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 93 являє собою E;
- (c) X у положенні 33 із SEQ ID NO: 93 являє собою W;
- (d) X у положенні 33 із SEQ ID NO: 93 являє собою F;
- (e) X у положенні 99 із SEQ ID NO: 93 являє собою M;
- (f) X у положенні 99 із SEQ ID NO: 93 являє собою G;
- (g) X у положенні 50 із SEQ ID NO: 94 являє собою G;
- (h) X у положенні 50 із SEQ ID NO: 94 являє собою L;
- (i) X у положенні 51 із SEQ ID NO: 94 являє собою A;
- (j) X у положенні 51 із SEQ ID NO: 94 являє собою G;
- (k) X у положенні 52 із SEQ ID NO: 94 являє собою S;
- (l) X у положенні 52 із SEQ ID NO: 94 являє собою V;
- (m) X у положенні 56 із SEQ ID NO: 94 являє собою D;

- (n) X у положенні 56 із SEQ ID NO: 94 являє собою S;
- (o) X у положенні 56 із SEQ ID NO: 94 являє собою T;
- (p) X у положенні 96 із SEQ ID NO: 94 являє собою W;
- (q) X у положенні 96 із SEQ ID NO: 94 являє собою F; або

(r) будь-яка комбінація з (a) по (q).

27. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за пп. 22(е), 22(ф), де:

- (a) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 69 являє собою M;
- (b) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 69 являє собою G;
- (c) X у положенні 8 із SEQ ID NO: 91 являє собою W;
- (d) X у положенні 8 із SEQ ID NO: 91 являє собою F;
- (e) X у положенні 3 із SEQ ID NO: 92 являє собою W;
- (f) X у положенні 3 із SEQ ID NO: 92 являє собою F;
- (g) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 87 являє собою G;
- (h) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 87 являє собою L;
- (i) X у положенні 2 із SEQ ID NO: 87 являє собою A;
- (j) X у положенні 2 із SEQ ID NO: 87 являє собою G;
- (k) X у положенні 3 із SEQ ID NO: 87 являє собою S;
- (l) X у положенні 3 із SEQ ID NO: 87 являє собою V;
- (m) X у положенні 7 із SEQ ID NO: 87 являє собою D;
- (n) X у положенні 7 із SEQ ID NO: 87 являє собою S;
- (o) X у положенні 7 із SEQ ID NO: 87 являє собою T; або

(p) будь-яка комбінація з (a) по (o).

28. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де важкий ланцюг або легкий ланцюг додатково містять константну ділянку.

29. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де важкий ланцюг і легкий ланцюг з'єднані гнучким лінкером з утворенням одноланцюгового антитіла.

30. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-29, де LCVR зв'язана з константною ділянкою легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 62.

31. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-29, де варіабельна ділянка легкого ланцюга з'єднана з константною ділянкою легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 62, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями.

32. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-29, де варіабельна ділянка легкого ланцюга з'єднана з константною ділянкою легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 64.

33. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-29, де варіабельна ділянка легкого ланцюга з'єднана з константною ділянкою легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 64, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями.

34. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де HCVR зв'язана з константною ділянкою важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше

90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 61, 63, 75 та 76.

35. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де HCVR зв'язана з константною ділянкою важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 61, 75 і 76.

36. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де HCVR зв'язана з константною ділянкою важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 61, 63, 75 і 76, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями.

37. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де HCVR зв'язана з константною ділянкою важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 61, 75 і 76, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями.

38. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 82 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 86.

39. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 83 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 86.

40. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 84 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 86.

41. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 85 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 86.

42. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 95 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 98.

43. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 42, де:

- (a) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 95 являє собою D;
- (b) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 95 являє собою E;
- (c) X у положенні 33 із SEQ ID NO: 95 являє собою W;
- (d) X у положенні 33 із SEQ ID NO: 95 являє собою F;
- (e) X у положенні 99 із SEQ ID NO: 95 являє собою M;
- (f) X у положенні 99 із SEQ ID NO: 95 являє собою G;
- (g) X у положенні 235 із SEQ ID NO: 95 являє собою D;
- (h) X у положенні 235 із SEQ ID NO: 95 являє собою P;
- (i) X у положенні 443 із SEQ ID NO: 95 являє собою G;
- (j) X у положеннях 443 й 444 із SEQ ID NO: 95 відсутні;
- (k) X у положенні 444 являє собою SEQ ID NO: 95 являє собою K;
- (l) X у положенні 444 являє собою SEQ ID NO: 95 відсутній; або
- (m) будь-яка комбінація з (a) по (l).

44. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 96 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 98.

45. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 44, де:

- (a) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 96 являє собою D;
- (b) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 96 являє собою E;
- (c) X у положенні 33 із SEQ ID NO: 96 являє собою W;
- (d) X у положенні 33 із SEQ ID NO: 96 являє собою F;
- (e) X у положенні 99 із SEQ ID NO: 96 являє собою M;
- (f) X у положенні 99 із SEQ ID NO: 96 являє собою G;
- (g) X у положенні 222 із SEQ ID NO: 96 являє собою S;
- (h) X у положенні 222 із SEQ ID NO: 96 являє собою P;
- (i) X у положенні 440 із SEQ ID NO: 96 являє собою G;
- (j) X у положеннях 440 й 441 із SEQ ID NO: 96 відсутні;
- (k) X у положенні 441 із SEQ ID NO: 96 являє собою K;
- (l) X у положенні 441 із SEQ ID NO: 96 відсутній; або
- (m) будь-яка комбінація з (a) по (l).

46. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 97 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 98.

47. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 46, де:

- (a) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 97 являє собою D;
- (b) X у положенні 1 із SEQ ID NO: 97 являє собою E;
- (c) X у положенні 33 із SEQ ID NO: 97 являє собою W;
- (d) X у положенні 33 із SEQ ID NO: 97 являє собою F;
- (e) X у положенні 99 із SEQ ID NO: 97 являє собою M;
- (f) X у положенні 99 із SEQ ID NO: 97 являє собою G;
- (g) X у положенні 437 із SEQ ID NO: 97 являє собою G;
- (h) X у положенні 437 і 438 із SEQ ID NO: 97 відсутні;
- (i) X у положенні 438 із SEQ ID NO: 97 являє собою K;
- (j) X у положенні 438 із SEQ ID NO: 97 відсутній; або
- (k) будь-яка комбінація з (a) по (j).

48. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 42-47, де:

- (a) X у положенні 50 із SEQ ID NO: 98 являє собою G;
- (b) X у положенні 50 із SEQ ID NO: 98 являє собою L;
- (c) X у положенні 51 із SEQ ID NO: 98 являє собою A;
- (d) X у положенні 51 із SEQ ID NO: 98 являє собою G;
- (e) X у положенні 52 із SEQ ID NO: 98 являє собою S;
- (f) X у положенні 52 із SEQ ID NO: 98 V;
- (g) X у положенні 56 із SEQ ID NO: 98 являє собою D;
- (h) X у положенні 56 із SEQ ID NO: 98 являє собою S;
- (i) X у положенні 56 із SEQ ID NO: 98 являє собою T;
- (j) X у положенні 96 із SEQ ID NO: 98 являє собою W;
- (k) X у положенні 96 із SEQ ID NO: 98 являє собою F; або
- (l) будь-яка комбінація з (a) по (k).

49. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де HCVR зв'язана з константною ділянкою важкого ланцюга, де константна ділянка важкого ланцюга містить ділянку Fc, яка містить одну або більше з наступних амінокислот: аланін (A) у положенні 234, аланін (A) у положенні 235, аспарагінова кислота (D) у положенні 236, аспарагінова кислота (D) у положенні 237, аспарагінова кислота (D) у положенні 238, аланін (A) у положенні 265, глутамінова кислота (E) у положенні 267, гліцин (G) у положенні 271, аргінін (R) у положенні 330, аланін (A) у положенні 332 або аланін (A) у положенні 297 (пронумеровано відповідно до індексу EU).

50. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 49, де ділянка Fc містить аспарагінову кислоту (D) у положенні 238 (індекс EU).

51. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де HCVR зв'язана з константною ділянкою важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 77.

52. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де HCVR зв'язана з константною ділянкою важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 77, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями.

53. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 51-52, де X у положенні 121 із SEQ ID NO: 77 являє собою D.

54. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 51-52, де X у положенні 121 із SEQ ID NO: 77 являє собою P.

55. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 51-54, де X у положенні 329 із SEQ ID NO: 77 являє собою G.

56. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 51-54, де X у положенні 329 із SEQ ID NO: 77 відсутній.

57. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 51-55, де X у положенні 330 із SEQ ID NO: 77 являє собою K.

58. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 51-56, де X у положенні 330 із SEQ ID NO: 77 відсутній.

59. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де HCVR зв'язана з константною ділянкою важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 78.

60. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де варіабельна ділянка важкого ланцюга з'єднана з константною ділянкою важкого ланцюга, що включає амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 78, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями.

61. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 59-60, де X у положенні 108 із SEQ ID NO: 78 являє собою S.

62. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 59-60, де X у положенні 108 із SEQ ID NO: 78 являє собою P.

63. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 59-62, де X у положенні 326 із SEQ ID NO: 78 являє собою G.

64. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 59-62, де X у положенні 326 із SEQ ID NO: 78 відсутній.

65. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 59-63, де X у положенні 327 із SEQ ID NO: 78 являє собою K.

66. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 59-64, де X у положенні 327 із SEQ ID NO: 78 відсутній.

67. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент являє собою молекулу IgG, IgM, IgE, IgA або IgD, або походить від однієї з них.

68. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент являє собою молекулу IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4, або походить від однієї з них.

69. Антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-68, який вибирають із групи, що складається з: scFv, sc(Fv)₂, dsFv, Fab, Fab', (Fab')₂ й діатіла.

70. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить ділянку Fc.

71. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 70, де ділянка Fc містить модифікацію.

72. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 71, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент має посилене зв'язування з FcγR2B порівняно з вихідною молекулою, що не має модифікації в ділянці Fc.

73. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 71, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент має підвищене співвідношення зв'язування з FcγR2B/FcγR2A порівняно з вихідною молекулою, що не має модифікації в ділянці Fc.

74. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 70-73, де ділянка Fc містить одну або більше з наступних амінокислот: аланін (A) у положенні 234, аланін (A) у положенні 235, аспарагінову кислоту (D) у положенні 236, аспарагінову кислоту (D) у положенні 237, аспарагінову кислоту (D) у положенні 238, аланін (A) у положенні 265, глутамінову кислоту (E) у положенні 267, гліцин (G) у положенні 271, аргінін (R) у положенні 330, аланін (A) у положенні 332 й аланін (A) у положенні 297, усе пронумеровано відповідно до індексу EU.

75. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де антитіло являє собою антитіло IgG1.

76. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 75, де антитіло IgG1 містить одну або більше модифікацій у положеннях 234, 235, 236, 238, 239, 243, 250, 252, 254, 256, 257, 292, 297, 311, 322, 326, 329, 330, 332, 333, 396, 428, 433 й 434 (індекс EU).

77. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 75, де антитіло IgG1 містить одну або більше модифікацій, вибраних із L234A, L235A, L235V, G236A, P238D; S239D, F243L, T250Q, M252Y, S254T, T256E, P257I, R292P, N297D, Q311, K322A, K326W, P329A, P329G, A330L, I332E, E333A, E333S, P396L, M428L, H433K та N434F (індекс EU).

78. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 75, де антитіло IgG1 містить одну або більше модифікацій, вибраних із:

- (a) S239D, A330L та I332E (індекс EU);
- (b) L234A та L235A (індекс EU);
- (c) T250Q та M428L (індекс EU);
- (d) M252Y, S254T, T256E, H433K та N434F (індекс EU);
- (e) E333A (індекс EU);
- (f) P257I та Q311 (індекс EU);
- (g) K326W та E333S (індекс EU);
- (h) S239D, I332E та G236A (індекс EU);
- (i) K322A (індекс EU); i
- (j) P238D (індекс EU).

79. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 75, де антитіло IgG1 містить заміщення P238D.

80. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де антитіло являє собою антитіло IgG2.

81. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 80, де антитіло IgG2 походить від антитіла IgG2 миші.

82. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 81, де антитіло IgG2 миші містить одну або більше модифікацій, вибраних із L235E, E318A, K320A та K322A (індекс EU).

83. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де антитіло являє собою антитіло IgG3.

84. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-33, де антитіло являє собою антитіло IgG4.

85. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 84, де антитіло IgG4 містить одну або більше модифікацій у положеннях 228, 234, 235, 327, 329, 330 та 331 (індекс EU).

86. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 84, де антитіло IgG4 містить одну або більше модифікацій, вибраних із S228P, L234F, L235E, A327G, P329G, A330S та P331S (індекс EU).

87. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 84, де антитіло IgG4 містить заміщення S228P (індекс EU).

88. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-87, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує ділянку на С-кінці позаклітинної ділянки CD200R або поблизу нього.

89. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-88, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує ділянку з щонайбільше 50 амінокислот, 45 амінокислот, 40 амінокислот, 35 амінокислот, 30 амінокислот, 25 амінокислот, 20 амінокислот або 15 амінокислот від С-кінця позаклітинної ділянки CD200R.

90. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-89, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує ділянку із приблизно 50 амінокислот, 45 амінокислот, 40 амінокислот, 35 амінокислот, 30 амінокислот, 25 амінокислот, 20 амінокислот, 18 амінокислот, 16 амінокислот, 15 амінокислот, 14 амінокислот, 13 амінокислот, 12 амінокислот, 10 амінокислот, 8 амінокислот, 6 амінокислот або 5 амінокислот від С-кінця позаклітинної ділянки CD200R.

91. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-90, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує ділянку з щонайбільше 100 Å, 90 Å, 80 Å, 70 Å, 60 Å, 50 Å, 40 Å, 30 Å, 20 Å або 10 Å від клітинної мембрани, коли антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язується з молекулою CD200R на клітинній мембрані.

92. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-87, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує ділянку поблизу N-кінця CD200R.

93. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує залишок CD200R, який вибирають із T213, E230 і S194.

94. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує залишок CD200R, який вибирають із-поміж T213 і E230.

95. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент не зв'язується з CD200RLa яванського макака або зв'язується з CD200RLa яванського макака з K_D , більшою ніж 2 мкМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C.

96. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R людини або CD200R яванського макака, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент не зв'язується з CD200RLa яванського макака або зв'язується з CD200RLa яванського макака з K_D , більшою ніж 2 мкМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C.

97. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 96, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує залишок CD200R, який вибирають із-поміж T213 і E230.

98. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 94 або 97, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує залишки CD200R T213 і E230.

99. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло являє собою: (а) моноклональне антитіло; (b) людське або гуманізоване антитіло; і/або (c) химерне антитіло.

100. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент агонізує CD200R, експресований на поверхні імунної клітини.

101. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де за зв'язування з CD200R імунної клітини антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент знижує активацію імунної клітини відповідно до порівняної імунної клітини, незв'язаної вказаним антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом.

102. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де за зв'язування з CD200R імунної клітини антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент знижує проліферацію імунної клітини відповідно до порівняної імунної клітини, незв'язаної вказаним антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом.

103. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 101 або 102, де вказане зниження активності або проліферації імунної клітини вимірюють за допомогою аналізу, описаного в прикладах 5, 16 або 17.

104. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 102, де вказане зниження проліферації або активації клітин вимірюють *in vitro* або *in vivo*.

105. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 102-104, де вказане зниження проліферації або активації клітин становить щонайменше приблизно 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % або 50 %.

106. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 102-104, де вказане зниження проліферації або активації клітин становить від приблизно 10 % до 50 %, від 10 % до 40 %, від 10 % до 30 %, від 10 % до 20 %, від 10 % до 15 %, від 20 % до 50 %, від 20 % до 40 % або від 20 % до 30 %.

107. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де за зв'язування з CD200R імунної клітини антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент знижує експресію запальних генів у імунній клітині відповідно до порівняної імунної клітини, незв'язаної вказаним антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом.

108. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де зв'язування вказаного антитіла або його антигензв'язувального фрагмента з CD200R, що експресується на поверхні імунної клітини, знижує передачу сигналів NFκB вказаної імунної клітини відповідно до порівняної імунної клітини, незв'язаної вказаним антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом.

109. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 108, де вказане зниження передачі сигналів NFκB вказаної імунної клітини вимірюють за допомогою аналізу, описаного в прикладі 5.

110. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 108 або 109, де вказане зниження передачі сигналів NFκB вказаної імунної клітини становить щонайменше приблизно 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 % або 40 %.

111. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 108 або 109, де вказане зниження передачі сигналів NFκB вказаної імунної клітини становить від приблизно 10 % до 40 %, від 10 % до 30 %, від 10 % до 20 %, від 20 % до 40 % або від 30 % до 40 %.

112. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 108 або 109, де середнє максимальне відсоткове інгібування передачі сигналів NFκB вказаної імунної клітини, індукованої антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом, є щонайменше на 20 %, 30 %, 40 %, 50 % або 60 % вищим, ніж у контрольного антитіла, причому контрольне антитіло містить:

(а) контрольний важкий ланцюг, який містить CDRH1, CDRH2 й CDRH3, які містять амінокислотні послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 55-57 відповідно, і контрольний легкий ланцюг, який містить CDRL1, CDRL2 й CDRL3, які містять амінокислотні послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 58-60 відповідно;

(b) варіабельну ділянку контрольного важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 53, і варіабельну ділянку контрольного легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 54; або

(c) послідовність контрольного важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 73, і послідовність контрольного легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 74.

113. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 100-112, де імунна клітина являє собою Т-клітину або моноцит.

114. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент інгібує активацію базофілів.

115. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 114, де вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент інгібує активацію базофілів, індуковану FcεRI.

116. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 114, де вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент інгібує активацію базофілів, індуковану зв'язуванням IgE з указаними базофілами.

117. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 114-116, де вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент інгібує активацію базофілів щонайменше на 40 % або щонайменше на 50 %.

118. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 114-116, де вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент інгібує активацію базофілів на приблизно від 10 % до приблизно 90 %, від приблизно 20 % до приблизно 70 %, від приблизно 30 % до приблизно 60 % або від приблизно 40 % до приблизно 60 %.

119. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 114-116, де вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент інгібує активацію базофілів на приблизно 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 70 %, 80 % або 90 %.

120. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 114-119, де вказане інгібування активації базофілів вимірюють у аналізі, описаному в прикладі 18.

121. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент не інгібує зв'язування CD200 із CD200R.

122. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де:

(а) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R людини з K_D , меншою ніж 10 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C;

(b) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R людини з K_D , меншою ніж 5 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C;

(c) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R людини з K_D , меншою ніж 2 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C;

(d) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R людини з K_D , меншою ніж 1 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C;

(e) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R людини з K_D , меншою ніж 0,5 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C;

(f) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R яванського макака з K_D , меншою ніж 100 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C;

(g) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R яванського макака з K_D, меншою ніж 1 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C; (h) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R яванського макака з K_D, меншою ніж 0,1 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C; або (i) указане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язує CD200R яванського макака з K_D, меншою ніж 0,01 нМ, як визначено за допомогою поверхневого плазмонного резонансу (ППР) за 37 °C.

123. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент не індукують значне вивільнення цитокіну, коли вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент зв'язується з CD200R на поверхні імунної клітини.

124. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де вказане антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить домен, який зв'язується з Fc-рецептором.

125. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 124, де вказаний Fc-рецептор експресується на поверхні імунної клітини.

126. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 125, де вказана імунна клітина являє собою антигенпрезентувальну клітину.

127. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 126, де вказана антигенпрезентувальна клітина являє собою дендритну клітину, макрофаг, моноцит або нейтрофіл.

128. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 125-127, де зв'язування антитіла або його антигензв'язувального фрагмента з Fc-рецептором, експресованим на поверхні імунної клітини, і зв'язування з CD200R на поверхні другої імунної клітини призводить до того, що клітинна поверхня імунної клітини та клітинна поверхня другої імунної клітини перебувають у межах 250 Å, 200 Å, 150 Å або 100 Å.

129. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 125-127, де зв'язування антитіла або його антигензв'язувального фрагмента з Fc-рецептором, експресованим на поверхні імунної клітини, і зв'язування з CD200R на поверхні другої імунної клітини призводить до того, що клітинна поверхня імунної клітини та клітинна поверхня другої імунної клітини перебувають у межах 250 Å, 200 Å, 150 Å або 100 Å.

130. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 124-129, де вказаний Fc-рецептор являє собою FcγRIIB.

131. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент є біспецифічним або мультиспецифічним.

132. Виділена нуклеїнова кислота, яка містить одну або більше нуклеотидних послідовностей, які кодують поліпептиди, здатні утворювати антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-131.

133. Вектор, який містить одну або більше нуклеотидних послідовностей, які кодують поліпептиди, здатні утворювати антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-131.

134. Клітина-хазяїн, яка містить одну або більше молекул нуклеїнової кислоти, що кодують амінокислотну послідовність важкого ланцюга й легкого ланцюга, які за експресії здатні утворювати антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-131.

135. Спосіб, що включає культивування клітини-хазяїна за п. 134 в умовах для продукування антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

136. Спосіб, який включає:

(a) забезпечення клітини-хазяїна, яка містить одну або більше молекул нуклеїнової кислоти, що кодують амінокислотну послідовність важкого ланцюга й легкого ланцюга, які за експресії здатні утворювати антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-131;

(b) культивування клітини-хазяїна, яка експресує кодовану амінокислотну послідовність; і

(c) виділення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.

137. Імунокон'югат, який містить антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-131, кон'югований з агентом.

138. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість антитіла, або його антигензв'язувального фрагмента за будь-яким із пп. 1-131, або імунокон'югат за п. 137 і щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

139. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-131, або імунокон'югат за п. 137, або фармацевтична композиція за п. 138 для застосування в терапії.

140. Набір, що включає антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 1-131, імунокон'югат за п. 137 або фармацевтичну композицію за п. 138 у контейнері.

141. Набір за п. 140, який додатково включає інформаційний матеріал, який містить інструкцію із застосування антитіла або його антигензв'язувального фрагмента за будь-яким із пп. 1-131, імунокон'югату за п. 137 або фармацевтичної композиції за п. 138.

142. Спосіб лікування, запобігання, полегшення або зменшення тяжкості захворювання або стану в суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості антитіла або його антигензв'язувального фрагмента за будь-яким із пп. 1-131, або імунокон'югату за п. 137, або введення суб'єкту фармацевтичної композиції за п. 138.

143. Спосіб лікування, запобігання, полегшення або зменшення тяжкості захворювання або стану в суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості антитіла або антигензв'язувального фрагмента, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR) і варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), де:

(a) HCVR містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, і при цьому CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 3, 41 та 70 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; і LCVR містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1), CDRL2 й CDRL3, і при цьому CDRL1, CDRL2 й CDRL3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 6, 67 та 8 відповідно,

амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 97, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 98: або

(w) антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 97, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 98, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями.

144. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язує CD200R, що містить (а) важкий ланцюг, де важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR) із SEQ ID NO: 72, і (б) легкий ланцюг, де легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) із SEQ ID NO: 65, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

145. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язує CD200R, що містить (а) важкий ланцюг, де важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR) із SEQ ID NO: 71, і (b) легкий ланцюг, де легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) із SEQ ID NO: 65, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

146. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язує CD200R, що містить (а) важкий ланцюг, де важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR) із SEQ ID NO: 93, і (b) легкий ланцюг, де легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR) із SEQ ID NO: 94, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

147. Антибіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 82 та (б) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 86, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

148. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 83 та (б) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 86, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

149. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 84 та (б) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 86, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

150. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 85 та (б) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 86, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

151. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 95 та (б) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 98, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

152. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 96 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 98, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

153. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що специфічно зв'язує CD200R, яке містить (а) важкий ланцюг із SEQ ID NO: 97 та (b) легкий ланцюг із SEQ ID NO: 98, для застосування в лікуванні захворювання або стану.

154. Спосіб за п. 142 або 143, де введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента включає парентеральне, внутрішньовенне, пероральне, підшкірне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревне, інтратекальне, внутрішньоочеревинне, внутрішньопухлинне, місцеве, інтраназальне або внутрішньом'язове введення.

155. Спосіб за п. 142 або 143, де введення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента включає внутрішньовенне, підшкірне або внутрішньом'язове введення.

156. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 144-153, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент вводять парентерально, внутрішньовенно, перорально, підшкірно, внутрішньоартеріально, внутрішньочеревно, інтратекально, внутрішньоочеревинно, внутрішньопухлинно, місцево, інтраназально або внутрішньом'язово.

157. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 144-153, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент вводять внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово.

158. Спосіб за будь-яким із пп. 142, 143, 154 і 155 або антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 144-153, де захворювання або стан включає захворювання або стан, пов'язаний з активністю або функцією CD200R.

159. Спосіб за будь-яким із пп. 142, 143, 154 і 155 або антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 144-153, де захворювання або стан включає автоімунне захворювання або стан або запальне захворювання або стан.

160. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 159, де запальне захворювання або стан вибирають із-поміж ревматологічного захворювання або стану, захворювання або стану шлунково-кишкового тракту, захворювання або стану легенів, гепатологічного захворювання або стану, нефрологічного захворювання або стану та дерматологічного стану.

161. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою ревматологічне захворювання або стан, що вибирають із-поміж ревматоїдного артриту (РА), системного червоного вовчака (СЧВ), вовчакового нефриту (ВН), остеоартриту (ОА), синдрому Шегрена, системного склерозу (ССк), анкілозуючого спондиліту (АС), дерматоміозиту, псоріатичного артриту (ПсА), васкуліту АНКА, захворювання, пов'язаного з IgG4, невизначеного рентгенографією осьового спондилоартриту (nr-AxSpA), поліміозиту, артеріїту Такаясу, шкірного червоного вовчака (ШЧВ) наступних типів: хронічний ШЧВ (включно з дискоїдом), підгострий ШЧВ, гострий ШЧВ, серопозитивного або серонегативного РА, ювенільно-

го ідіопатичного артриту (ЮІА), первинного ОА або вторинного ОА, ОА шийного та поперекового відділів хребта, ОА кульшового суглоба, ОА колінного суглоба й ерозивного ОА.

162. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою ревматологічне захворювання або стан, що вибирають із-поміж ревматоїдного артриту (РА), системного червоного вовчака (СЧВ), вовчакового нефриту (ВН) і остеоартриту (ОА).

163. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 160-162, де запальне захворювання або стан являє собою ревматологічне захворювання або стан, що являє собою ревматоїдний артрит (РА).

164. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 163, що додатково включає сумісне введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які вибирають із-поміж хвороба-модифікуювальних протиревматичних препаратів (ХМПРП), як-от гідроксихлорохіну, сульфасалазину, метотрексату й лефлуноміду; інгібіторів TNF (наприклад, етанерцепт, адалімумаб, інфліксимаб, голімумаб, цертолізумаб пегол), інгібітор костимуляції Т-клітин (наприклад, абатацепт), інгібіторів рецепторів IL-6 (наприклад, тоцилізумаб, сарілумаб), антитіла до CD20 (наприклад, ритуксимаб); та інгібіторів JAK (наприклад, тофацитиніб, барицитиніб, упадацитиніб); НПЗП, як-от ібупрофен, напроксен і диклофенак; інгібітору ЦОГ-2, як-от целекоксиб та еторикоксиб; стероїдів та кортикостероїдів, як-от преднізолон і кортизон; та біологічних агентів, відомих для лікування та/або профілактики таких станів, включаючи, наприклад, етанерцепт (наприклад, ENBREL), інфліксимаб (наприклад, REMICADE), адалімумаб (наприклад, HUMIRA), анакінру (наприклад, KINARET), абатацепт (ORENCIA), ритуксимаб (наприклад, RITUXAN), цертолізумаб (наприклад, CIMZIA), голімумаб (наприклад, SIMPONI) і тоцилізумаб (наприклад, ACTEMRA).

165. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 163 або 164, що додатково включає сумісне введення двох додаткових терапевтичних агентів, як-от (а) метотрексату й лефлуноміду; (b) метотрексату й сульфасалазину; (c) метотрексату й циклоспорину; або (d) метотрексату й гідроксихлорохіну.

166. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 163 або 164, що додатково включає сумісне введення трьох додаткових терапевтичних агентів, як-от (а) гідроксихлорохіну, сульфасалазину й метотрексату; або (b) гідроксихлорохіну, сульфасалазину й лефлуноміду.

167. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 160-162, де запальне захворювання або стан являє собою ревматологічне захворювання або стан, який являє собою системний червоний вовчак (СЧВ).

168. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 167, який додатково включає сумісне введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які вибирають із-поміж гідроксихлорохіну, стероїдів і кортикостероїдів (наприклад, преднізону, метилпреднізолону), белімумабу, азатіоприну, метотрексату, циклофосфаміду, мікофе-

нолату й мікофенолату мофетилу, циклоспорину, лефлуноміду, воклоспорину, абатацепту, аніфролу-мабу, ритуксимабу, НПЗП, як-от напроксену натрію й ібупрофену, протималарійних лікарських засобів, як-от гідроксихлорохіну, інгібіторів кальциневрину й такролімусу.

169. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 160-162, де запальне захворювання або стан являє собою ревматологічне захворювання або стан, який являє собою вовчаковий нефрит (ВН).

170. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 169, що додатково включає сумісне введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які вибирають із-поміж азатіоприну, белімумабу, циклофосфаміду, циклоспорину, аналогів мікофенолової кислоти, мізорибіну, натрію мікофенолату, преднізону, ритуксимабу, такролімусу й воклоспорину.

171. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 169, що додатково включає сумісне введення двох додаткових терапевтичних агентів, як-от (а) преднізону й аналогів мікофенолової кислоти; (b) преднізону й натрію мікофенолату; (c) преднізону й циклофосфаміду; (d) преднізону й такролімусу; (e) преднізону й воклоспорину; (f) преднізону й ритуксимабу; (g) преднізону й азатіоприну; (h) преднізону й циклоспорину; або (i) преднізону й мізорибіну.

172. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 169, що додатково включає сумісне введення трьох додаткових терапевтичних агентів, як-от (а) преднізону й аналогів мікофенолової кислоти; або (b) преднізону, белімумабу й циклофосфаміду.

173. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 160-162, де запальне захворювання або стан являє собою ревматологічне захворювання або стан, який являє собою остеоартрит.

174. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 167, що додатково включає сумісне введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які вибирають із-поміж нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), топічного капсаїцину, внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів, ацетамінофену, дулоксетину, трамadolu й ін'єкційних кортикостероїдів, як-от метилпреднізолону ацетату, триамцинолону ацетату, бетаметазону ацетату й бетаметазону натрію фосфату, триамцинолону гексакетоніду й дексаметазону.

175. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою захворювання або стан шлунково-кишкового тракту, що вибирають із-поміж виразкового коліту (ВК), хвороби Крона (ХК), еозинофільних шлунково-кишкових розладів (ЕШКР), мікроскопічного коліту, виразкового проктиту, проктосигмкоїдиту, лівобічного коліту, поширеного коліту, панколіту, ілеоколіту, ілеїту, гастродуоденальної ХК, еуюноїлеїту та (гранулематозного) коліту Крона.

176. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160 або 175, де запальне захворювання або стан являє собою захворювання або стан шлунково-кишкового тракту, що вибирають із-поміж виразкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК).

177. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 176, що додатково включає сумісне введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які вибирають із-поміж інфліксимабу, адаліумабу, голіумабу, ведоліумабу, тофацитинібу, устекінумабу, наталіумабу, мезаламіну, діазозв'язаної 5-ASA, сульфасалазину, бальсалазиду, ольсалазину, кортикостероїдів, як-от будесоніду, гідрокортизону, метилпреднізолону й преднізону; імунодепресантів або імуномодуляторів, як-от азатіоприну й 6-меркаптопурина, циклоспорину й метотрексату.

178. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою захворювання або стан легенів, що вибирають із-поміж ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ), інтерстиціального захворювання легенів (ІЗЛ), гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), астми, облітерувального бронхіоліту, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), інтерстиціального захворювання легень, пов'язаного із захворюванням сполучної тканини (CTD-ILD), колагенового захворювання судин, альвеолярного протеїнозу, гіперчутливого пневмоніту (ГЧП), немуківісцидозного бронхоектазу (НМББ), муковісцидозу, бронхоектазу, первинної циліарної дискінезії, пневмонії, легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ), лімфангіолейоміоматозу, неспецифічної інтерстиціальної пневмонії, криптогенної пневмонії, що організовується, гострої інтерстиціальної пневмонії, родинного інтерстиціального захворювання легень і легеневого фіброзу, спричиненого блеоміцином.

179. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 178, де запальне захворювання або стан являє собою захворювання або стан легенів, що вибирають із-поміж ідіопатичного легеневого фіброзу (ІЛФ) та інтерстиціального захворювання легенів (ІЗЛ).

180. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 178 або 179, що додатково включає сумісне введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які вибирають із-поміж нітенданібу, пірфенідону, кортикостероїдів, як-от преднізону, інших ревматологічних препаратів, включаючи мікофенолат (наприклад, CellCept®), азатіоприн (наприклад, Imuran®), лефлуномід (наприклад, ARAVA®), ритуксимаб (наприклад, RITUXAN®), циклофосфамід (наприклад, CYTOXAN®), такролімус (наприклад, PROGRAF®), препаратів, які знижують кислотність шлункового соку, як-от антагоністів рецепторів H-2 або інгібіторів протонної помпи, як-от лансопразолу (наприклад, PREVACID®24HR), омепразолу (наприклад, Prilosec OTC) та пантопразолу (наприклад, PROTONIX®).

181. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою гепатологічне захворювання або стан, що вибирають із-поміж неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), первинного склерозувального холангіту (ПСХ), первинного біліарного цирозу (ПБЦ), аутоімунного гепатиту, алкогольного стеатогепатиту (АСГ), алкогольного гепатиту, хронічного внутрішньопечінкового або позапечінкового холестатичного захворювання, обструктивних або хроніч-

них запальних розладів печінки, фіброзу печінки, цирозу печінки, стеатозу печінки, ішемії печінки, стеатогепатиту, асоційованого із хіміотерапією (СГАХ), ліпідних і ліпопротеїнових розладів, цукрового діабету II типу, цукрового діабету I типу, неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) і стравоходу Барретта.

182. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою гепатологічне захворювання або стан, що вибирають із-поміж неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).

183. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою нефрологічне захворювання або стан, що вибирають із-поміж діабетичної хвороби нирок (ДХН) (діабетичної нефропатії), хронічного захворювання нирок (ХЗН), захворювання нирок, фіброзу нирок, ниркової недостатності, гострого ураження нирок, дисфункції каналців нирки, 2,8-дигідроксиаденової нефропатії, відторгнення трансплантата нирок, захисної реакції нирок на препарати, що викликають синдром Фанконі, спадкової непереносимості фруктози, метаболічного синдрому, ожиріння, гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, гіпертензії, стеатозу, кардіометаболічного синдрому, інсулінорезистентності, серцево-судинного захворювання, серцевої недостатності, цукрового діабету 1 типу, цукрового діабету 2 типу та гіперурикемії.

184. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою нефрологічне захворювання або стан, що вибирають із-поміж діабетичної хвороби нирок (ДХН) (діабетичної нефропатії) та хронічного захворювання нирок (ХЗН).

185. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 181-184, що додатково включає сумісне введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів, що вибирають із-поміж метформіну, інгібітора натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2i), медикаментозної терапії для контролю глікемії, інгібітора DPP-4, інсуліну, сульфонілсечовини, TZD (тіазолідиндіону), інгібітора альфа-глюкозидази, інгібітора SGLT2 (наприклад, емпагліфлозину, канагліфлозину, дапагліфлозу), агоніста рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1 RA) (наприклад, ліксисенатиду, ліраглутиду, семаглутиду, екзенатиду, альбіглутиду, дулаглутиду), інгібіторів DPP-4 (наприклад, саксagliптину, алогліптину, ситагліптину, лінагліптину), одного або більше агентів, які застосовують для лікування високого кров'яного тиску, як-от інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ACE) та блокаторів рецепторів ангіотензину 2 (ARB), агентів, які сприяють зниженню ваги або контролю рівня цукру в крові, препаратів, які знижують рівень холестерину (наприклад, статинів), фінеренону й агентів для лікування цукрового діабету, як-от інгібіторів альфа-глюкозидази (наприклад, акарбози, міглітолу, воглібози).

186. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою дерматологічний стан, що вибирають із-поміж atopічного дерматиту (АД), кон-

тактного дерматиту, дисгідротичної екземи, себореюного дерматиту, нейродерміту, нумулярної екземи, застійного дерматиту, екземи рук, вітиліго, вогнищевої aloпeції, акне, псоріазу, дерматоміозиту, склеродерми та кільцеподібної склеродермії.

187. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 160, де запальне захворювання або стан являє собою дерматологічний стан, який являє собою atopічний дерматит.

188. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 186 або 187, що додатково включає сумісне введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів, що вибирають із-поміж топічних кортикостероїдів (ТКС) (наприклад, дезоніду, гідрокортизону, флуоцинолону, триамцинолону, бетаметазону дипропінату), топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК) (наприклад, такролімусу, пімекролімусу), топічних антимікробних препаратів та антисептиків, циклоспорину, метотрексату, мікофенолату мофетилу, інтерферону гамма, інгібітора фосфодіестерази 4 (PDE4), як-от крисаборолу, інгібітора JAK (наприклад, руксолінібу, упадацитинібу, аброцитинібу), системних глюкокортикоїдів (наприклад, преднізону), дупілумабу й антитіла до IL-13 (наприклад, тралокінумабу).

189. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 186 або 187, де захворювання або стан включає дерматологічне захворювання або стан, і спосіб додатково включає введення суб'єкту одного або більше додаткових терапевтичних агентів, які вибирають із-поміж антигістамінних препаратів, кортикостероїдів, інгібіторів кальциневрину, антибіотиків і світлотерапії.

190. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 189, де антигістамінні препарати вибирають із-поміж дифенгідраміну, цетиризину, дезлоратадину, фексофенадину, левоцетиризину й лоратадину.

191. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 189, де кортикостероїд вибирають із-поміж кортизону, гідрокортизону й преднізону.

192. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 189 або 191, де кортикостероїд вводять у вигляді крему, мазі або перорально.

193. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 189, де інгібітор кальциневрину вибирають із-поміж астаграфу ХІ, цекви, циклоспорину, циклоспорину офтальмологічного, еліделу, енварсуса ХГ, генграфа, гекорії, лупкініса, неорала, пімекролімусу, прографу, протопі, рестазиу, сандимуну, такролімусу, такролімусу мазі, верказії й воکلоспорину.

194. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 189, де антибіотик вибирають із-поміж ванкомицину, цефтароліну, даптоміцину, доксицикліну, лінезоліду, телаванцину, тигецикліну й триметоприм-сульфаметоксазолу.

195. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 142-159, де захворювання або стан включає автоімунне захворювання або стан шкіри.

196. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 195, де автоімунне захворювання або стан шкіри включає хворобу Бехчета,

герпетиформний дерматит, дерматоміозит, бульозний епідермоліз, червоний плоский лишай, IgA залежний лінійний дерматоз, шкірний вовчак, морфею/склеродермію, окулярний рубцевий пемфігоїд, пемфігоїд, бульозний пемфігоїд, пухирчатку, псоріаз, склеродермію або васкуліт.

197. Спосіб за будь-яким із пп. 142-196, що додатково включає введення суб'єкту 1, 2, 3, 4 або більше додаткових терапевтичних агентів.

198. Спосіб за п. 197, де один або більше додаткових терапевтичних агентів вибирають із-поміж часткових агоністів і антагоністів рецепторів 5-HT 1a, часткових агоністів і антагоністів рецепторів 5-HT 2a, антагоністів рецепторів 5-HT 2b, антагоністів рецепторів 5-HT 6, антагоністів рецепторів 5-HT 7, інгібіторів тирозинкінази Abl, інгібіторів ACE, інгібіторів кислотної хітинази ссавців, антагоністів актину, інгібіторів ацетальдегіддегідрогенази, інгібіторів ацетил-CoA-карбоксилази (ACC), інгібіторів ACC-1, інгібіторів ACC-2, інгібіторів 2-ацилгліцерин-О-ацилтрансферази 2 (DGAT2), агоністів рецепторів AKTG, антагоністів рецепторів активіну, інгібіторів аденозилгомоцистеїнази, антагоністів і агоністів аденозинових рецепторів, інгібіторів аденозиндезамінази, інгібіторів білка 1, асоційованого з аденілатциклазою, інгібіторів адипонутрину, агоністів рецепторів адипонектину, інгібіторів АДФ-рибозилциклази-1, модуляторів АДФ-рибозилциклази-1, інгібіторів фактора 6 рибозилування АДФ, лігандів адренкортикотропного гормону, лігандів адреномедуліну, антагоністів і агоністів адренергічних рецепторів, стимуляторів адропіну, інгібіторів агреканаз-2, стимуляторів мультисинтезного комплексу AIMP білка 1, інгібіторів гена AKT1, інгібіторів протеїнкінази AKT, антагоністів альбуміну, модуляторів альбуміну, стимуляторів альдегіддегідрогенази 2, антагоністів альдостерону, інгібіторів альдостеронсинтази інгібіторів протеїнкінази Akt-5, агоністів адренорецепторів альфа 2, модуляторів адренорецепторів альфа 2, стимулятора антитрипсину альфа 1, модуляторів альфа-фето-протеїну, інгібіторів взаємодії білка синдрому Альстрема 1 (ALMS1)/білка PKC-альфа, інгібіторів 1-аміноциклопропанкарбоксилсинтази, агоністів амілінових рецепторів, протеїнкіназ, які активуються АМФ (АМФК), інгібіторів, активаторів або стимуляторів протеїнкінази, яка активується АМФ, стимуляторів протеїнкінази альфа 2, яка активується АМФ, агоністів і антагоністів андрогенних рецепторів, інгібіторів білка-3, пов'язаного з ангіопетином, антагоністів рецепторів ангіотензину II, антагоністів рецепторів ангіотензину II AT-1, агоністів рецепторів ангіотензину II AT-2, інгібіторів ліганду ангіотензиногену, модуляторів аннексину A1, антибіотиків, протигрибкових засобів, антитіл до IL6, стероїдних кон'югатів проти ФНП, інгібіторів фактора транскрипції активаторного білка 1 (AP1), модуляторів фактора транскрипції AP1, агоністів рецепторів апеліну, стимуляторів гена APOA1, антагоністів аполіпопротеїну A, модуляторів аполіпопротеїну B, модуляторів аполіпопротеїну L1, інгібіторів регулятора апоптозу Bcl w, агоністів і модуляторів арилвуглеводного рецептора (ABP), агоністів ABP плюс автоантиген, інгібіторів ASK1, інгібіторів АТФази, інгібіторів АТФ-зв'язувального касетного транспортера C2, інгібіторів АТФ-цитратліази, модуляторів і стимуляторів білка

автофагії, інгібіторів автотаксину, інгібіторів рецепторів тирозинкінази Axl, інгібіторів BAFF/APRIL, інгібіторів базигіну, стимуляторів B- і Т-лімфоцитарних атенуаторів, стимуляторів білка Вах, інгібіторів білка Bcl-2, інгібіторів промотора смерті, асоційованого з Bcl-xL Bcl-2, модуляторів промотора смерті, асоційованого з Bcl-xL Bcl-2, інгібіторів білка Bcr, агоністів бензодіазепінових рецепторів, антагоністів бета-адренорецепторів, інгібіторів BET, агоністів бета-2-адренорецепторів, антагоністів бета-амілоїду, інгібіторів бета-катеніну, модуляторів бета-катеніну, стимуляторів бета-катеніну, інгібіторів бета-галактозидази, модуляторів бета-лактамази, інгібіторів 17 бета-гідроксистероїддегідрогенази 13, біфункціональних інгібіторів аміноацил-тРНК-синтетази, інгібіторів В-лімфоцитарного антигена CD19, інгібіторів В-лімфоцитарного антигена CD20, модуляторів В-лімфоцитарного антигена CD20, інгібіторів молекули адгезії В-лімфоцитів, інгібіторів ліганду стимулятора В-лімфоцитів, модуляторів ліганду стимулятора В-лімфоцитів, біологічно активних ліпідів, ліганду кісткового морфогенетичного білка-7, модуляторів ліганду кісткового морфогенетичного білка-7, модуляторів рецептора брадикініну, інгібіторів гена BRAF, інгібіторів амінотрансферази 1 розгалуженої амінокислоти, інгібіторів бромодоменвмісного білка (BRD), інгібіторів BRD1, BRD2 й BRD4, інгібіторів BTK, інгібітора гомолога B7, антагоністів кадгерину-11, інгібіторів рецепторів тирозинкінази Cak, інгібіторів кальціневрину, інгібіторів кальцієвих каналів, інгібіторів каналу 1 Ca²⁺, що активують вивільнення Ca²⁺, агоністів кальцитоніну, інгібіторів кальпаїну-IX, інгібіторів кальпаїну-I, інгібіторів кальпаїну-II, інгібіторів кальретикуліну, стимуляторів кавеоліну-1, антагоністів і зворотних агоністів канабіноїдних рецепторів CB1, агоністів канабіноїдних рецепторів CB2, антагоністів і агоністів канабіноїдних рецепторів, зворотних агоністів канабіноїдних рецепторів CB1, модуляторів вуглеводного обміну, інгібіторів карбоангідрази, інгібіторів казеїнкінази-I дельта та/або епсилон, стимуляторів гена CASP9, інгібіторів каспази, стимуляторів каспази-3, стимуляторів каталази, інгібіторів катепсину, інгібіторів катепсину K, інгібіторів катепсину S, інгібіторів кавеоліну 1, антагоністів рецепторів CCK, модуляторів зв'язувального білка енхансера/CCAAT бета, інгібіторів гена мотиву C-C ліганду 26 (CCL26), антагоністів хемокинових рецепторів, антагоністів мотиву C-C хемокинових рецепторів (CCR) 1, антагоністів CCR2, антагоністів і модуляторів CCR3, антагоністів CCR4, антагоністів CCR5, антагоністів CCR6, модуляторів CCR7, антагоністів хемокинів CCR9, модуляторів гена CCR3, модуляторів або антагоністів CD3, агоністів або антагоністів CD4, інгібіторів CD7, агоністів CD11b, модуляторів CD29, агоністів CD39, модуляторів або антагоністів рецепторів ліганду CD40, антагоністів CD47, антагоністів CD52, агоністів і антагоністів CD73, модуляторів CD79b, модуляторів або антагоністів CD80, модуляторів або антагоністів CD86, антагоністів CD95, антагоністів CD126, модуляторів CD223, модуляторів залізосірчаного домену білка CDGSH, антагоністів CDw123, інгібіторів молекули клітинної адгезії, агоністів глікопротеїну CD200R клітинної поверхні, інгібіторів глікопротеїну MUC18 клітинної поверхні, інгібіторів ліганду хемокіну CXCL, інгібіторів і

модуляторів шапероніну, інгібіторів хітинази, інгібіторів хітотріозидази 1, стимуляторів хлоридних каналів, інгібіторів субодиниці В ентеротоксину холери, інгібіторів холінкінази, інгібіторів гена CHST15, інгібіторів хімази, інгібіторів клаудину 1, стимуляторів кластерину, інгібіторів CNR1, антагоністів колагену I, антагоністів колагену VII, інгібіторів гена колагену, інгібіторів колагенази, модуляторів колагену, інгібіторів субкомпонента комплементу C1q, інгібіторів субкомпонента комплементу C1s, інгібіторів комплементу C3, інгібіторів фактора комплементу C5, антагоністів рецептора комплементу C5a, інгібіторів каскаду комплементу, стимуляторів фактора комплементу, інгібіторів фактора В комплементу, інгібіторів фактора D комплементу, інгібіторів ліганду фактора росту сполучної тканини, агоністів рецепторів кортикостероїдного гормону, інгібіторів протеїнази СОТ, інгібіторів CREB-зв'язувального білка, інгібіторів С-реактивного білка (СРБ), агоністів і антагоністів спинномозкової рідини (CSF)-1, інгібіторів лектинового домену С-типу білка 4С, інгібіторів гена CTGF, антагоністів і модуляторів CX3CR1, антагоністів CXCR2, антагоністів CXCR3, антагоністів і модуляторів CXCR4, антагоністів і модуляторів CXCR5, інгібіторів ліганду CXС5, інгібіторів хемокинового ліганду CXС6, інгібіторів ліганду CXС10, модуляторів ліганду CXС11, інгібіторів циклінозалежної кінзи (CDK) 1, 2, 5, 7 і/або 9, інгібіторів циклооксигенази (COX), інгібіторів COX-1, інгібіторів і модуляторів COX-2, інгібіторів цистеїнопальмітоїлтрансферази дикобраза, інгібіторів цитохрому P450 7A1, інгібіторів цитохрому P450 11B2, інгібіторів цитохрому P450 2E1 (CYP2E1), інгібіторів цитохрому P450 редуктази, агоністів і антагоністів цитокінових рецепторів, інгібіторів цитозольної фосфоліпази A2 (сPLA2), модуляторів і стимуляторів цитотоксичного Т-лімфоцитарного білка-4 (CTLA4), модуляторів дезоксирибонуклеази (ДНКаз), стимуляторів ДНКаз гамма, стимуляторів ДНКаз I, інгібіторів гена DGAT2, інгібіторів DHFR, інгібіторів діацилгліцерол-О-ацилтрансферази (DGAT) 1, інгібіторів DGAT2, інгібіторів діамінацетилтрансферази, інгібіторів дигідроцератдегідрогенази, інгібіторів дипептидилпептидази (DPP)I, інгібіторів DPP IV, інгібіторів ДНК-зв'язувального білка Ikaros, інгібіторів ДНК-метилтрансферази, інгібіторів ДНК-полімерази, часткових агоністів рецепторів дофаміну D2, часткових агоністів рецепторів дофаміну D3, часткових агоністів рецепторів дофаміну D4, агоністів рецепторів дофаміну D2, інгібіторів протеїнази DYRK-1 альфа, інгібіторів ектонуклеотидпірофосфатази-PDE-2, інгібіторів рецепторів тирозинкінази EGFR, інгібіторів гена EGR1, інгібіторів фактора елонгації 2, інгібіторів ендогліну, інгібіторів ендоплазміну, модуляторів ендосіаліну, модуляторів ендостатину, антагоністів рецепторів ендотеліну ET-A, антагоністів рецепторів ендотеліну ET-B, стимуляторів ендотеліальної синтази оксиду азоту, інгібіторів енолази 1, інгібіторів ентеропептидази, інгібіторів ліганду еотаксину 2, інгібіторів ліганду еотаксину, антагоністів або агоністів простаноїдних рецепторів EP4, антагоністів простаноїдних рецепторів EP4, антагоністів рецепторів епідермального фактора росту (ЕФР), модуляторів ЕФР, інгібіторів епоксидгідролази, антагоністів або агоністів рецепторів еритро-

поєтину, інгібіторів експортину 1, модуляторів позаклітинного матриксу білка, модуляторів АТФ-синтази F1F0, модуляторів полегшеного транспортера глюкози-1, антагоністів фактора IIa, антагоністів фактора XIIa, агоністів і модуляторів фарнезоїдних Х-рецепторів (FXR), інгібіторів синтази жирних кислот, трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ), інгібіторів білка активації фібробластів (БАФ), агоністів і антагоністів рецепторів фактора росту фібробластів (ФРФ), інгібіторів ліганду ФРФ-2, агоністів і антагоністів рецепторів ФРФ1, антагоністів рецепторів ФРФ2, антагоністів рецепторів ФРФ3, стимуляторів гена FGF19, лігандів або модуляторів ФРФ-15, лігандів або модуляторів ФРФ-19, лігандів або модуляторів ФРФ-21, інгібіторів зв'язувального білка FK506, інгібіторів зв'язувального білка-10 FK506, модуляторів зв'язувального білка-12 FK506, інгібіторів тирозинкінази Flt3, інгібіторів кінзи фокальної адгезії, антагоністів або агоністів фолієвої кислоти, антагоністів або агоністів рецепторів фолієвої кислоти бета, антагоністів простаноїдних рецепторів FP, інгібіторів ліганду фракталіну, агоністів рецепторів 1, 2 та/або 3 вільних жирних кислот, антагоністів рецепторів 2 вільних жирних кислот, агоністів рецепторів Frizzled-5, агоністів рецепторів Frizzled-8, інгібіторів тирозинкінази Fyn, агоністів рецепторів 1 жовчної кислоти, пов'язаних з G-білком, антагоністів рецепторів 15, пов'язаних з G-білком, інгібіторів субодиниці бета G-білка, модуляторів рецепторів 35, 44, 84, 119, 120, пов'язаних з G-білком (GPCR), антагоністів 44, 87 GPCR, модуляторів рецептора GABA A, модуляторів субодиниці альфа-2 рецептора GABA A, модуляторів субодиниці альфа-3 рецептора GABA A, агоністів рецептора галаніну GAL2, інгібіторів галектину-3, агоністів і модуляторів рецепторів шлункового інгібувального поліпептиду (GIP-R), інгібіторів фактора транскрипції GATA 3, альфа-подібних агоністів рецепторів сімейства GDNF, інгібіторів гена GHR, агоністів глюкагоноподібного пептиду (GLP) 1, агоністів GLP 2, модуляторів рецептора GLP 1, агоністів або антагоністів глюкокортикоїдів, стимуляторів лейцинової застібки, індукованої глюкокортикоїдами, стимуляторів глюкостероїдази, інгібіторів глюкозо-6-фосфат-1-дегідрогенази, інгібіторів глутамінілпептидциклотрансферази, модуляторів глутаредоксину 1, інгібіторів глутатіонзалежної PGD-синтази, антагоністів глікопротеїну Ib (GPIb), антагоністів або модуляторів рецептора GM-CSF, інгібіторів GMP-синтетази, модуляторів рецепторів GNRH, антагоністів GP IIb IIIa, модуляторів GPCR, агоністів GPR40, антагоністів GPR84, інгібіторів білка 2 GroEL, інгібіторів білка 2 GroEL, лігандів гормону росту, агоністів рецепторів гормону росту, інгібіторів ліганду білка альфа, що регулює ріст, агоністів рецепторів гуанілатциклази, стимуляторів гуанілатциклази, інгібіторів білка теплового шоку, інгібіторів H+K+ АТФази, модуляторів Hedgehog (Hh), інгібіторів білка Hh, модуляторів гемоксигенази 1, інгібіторів структурного білка гепатиту В, інгібіторів протеази NS3 вірусу гепатиту С, інгібіторів білка NS5A вірусу гепатиту С, модуляторів ядерного фактора 4 альфа (HNF4A) гепатоцитів, модуляторів і антагоністів фактора росту гепатоцитів, інгібіторів пролілігдроксилази фактора, індукованого гіпоксією (HIF), інгібіторів пролілігдроксилази-2 HIF, інгібіторів білка B1 групи

високої рухливості, антагоністів рецепторів гістаміну H1, агоністів рецепторів гістаміну H4, антагоністів рецепторів гістаміну H4, модуляторів рецепторів гістаміну H4, інгібіторів гістондеацетилази (HDAC), інгібіторів HDAC-1, інгібіторів HDAC-2, інгібіторів HDAC-3, інгібіторів HDAC-6, інгібіторів H+K+ АТФази, інгібіторів білка ВІЛ-1 gp120, модуляторів антигена HLA, модуляторів антигена HLA класу II DQ-2 альфа, інгібіторів антигена HLA класу II DR-1 бета, інгібіторів антигена HLA класу II, модуляторів антигена HLA класу II, інгібіторів CoA-редуктази HMG, інгібіторів гомеодомен-взаємодіючої кінрази 2 (HIPK2), стимуляторів гормончутливої ліпази, модуляторів гена HSD17B3, інгібіторів гена HSD17B13, інгібіторів і стимуляторів сімейства Hsp 70, інгібіторів Hsp 90, стимуляторів гіалуронідази, інгібіторів гідролази, модуляторів фактора, індукованого гіпоксією (HIF), інгібіторів HIF-1, модуляторів і стимуляторів HIF-1 альфа, інгібіторів HIF-2 альфа, інгібіторів гена ICAM1, інгібіторів ICE, стимуляторів гена інтерферону бета (IFNB), інгібіторів гена інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF1), антагоністів великої субодиниці p51 FcRn рецептора IgG, модуляторів великої субодиниці p51 FcRn рецептора IgG, інгібіторів I-каппа B-кінази, інгібіторів I-каппа B-кінази бета, інгібіторів калієвих каналів IK, антагоністів інтерлейкіну (IL)-1, агоністів або антагоністів IL-2, антагоністів IL-3, агоністів або антагоністів IL-4, антагоністів IL-5, агоністів або антагоністів IL-6, антагоністів рецепторів IL-7, антагоністів IL-8, антагоністів або агоністів 10, агоністів IL-11, антагоністів IL-12, антагоністів IL-13, антагоністів IL-15, агоністів або антагоністів IL-17, IL17A й IL17B, антагоністів IL-18, антагоністів IL-21, агоністів або антагоністів IL-22, антагоністів IL-23, модуляторів ліганду IL-1 бета, інгібіторів IL-23A, модуляторів і антагоністів рецепторів IL-31, інгібіторів IL-36, людських антитіл, що нейтралізують IL-6, інгібіторів аксесорного білка рецептора IL-1, антагоністів аксесорного білка рецептора IL-18, інгібіторів субодиниці рецептора IL-2 альфа, стимуляторів субодиниці рецептора IL-2 альфа, лігандів інтерлейкіну, інгібіторів ліганду IL-1 альфа, інгібіторів ліганду IL-1, інгібіторів і модуляторів ліганду IL-1 бета, лігандів IL-1 бета, інгібіторів ліганду інтерлейкіну, лігандів IL-2, лігандів IL-4, інгібіторів ліганду IL-4, інгібіторів ліганду IL-6, інгібіторів ліганду IL-8, лігандів IL-10, інгібіторів ліганду IL-13, інгібіторів ліганду IL 17, інгібіторів і модуляторів ліганду IL 17A, інгібіторів ліганду IL-17F, інгібіторів ліганду IL 18, лігандів інтерлейкіну-22, лігандів IL-29, інгібіторів ліганду IL-33, інгібіторів IL-1-подібного рецептора, інгібіторів клубовокишкового котранспортера натрію/жовчних кислот, агоністів або антагоністів імуноглобуліну (Ig), антагоністів і модуляторів IgE, модуляторів Fc-рецептора імуноглобуліну, агоністів IgG, агоністів і антагоністів IgG1, антагоністів і модуляторів IgG2, антагоністів Fc-рецептора імуноглобуліну гамма, модуляторів Fc-рецептора II імуноглобуліну гамма, антагоністів Fc-рецептора IIB імуноглобуліну гамма, модуляторів імуноглобуліну каппа, антагоністів рецептора 2 імуноглобуліноподібного домену, антагоністів IgM, інгібіторів індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS-інгібіторів), інгібіторів індукованих коstimуляторів T-клітин, інгібіторів інозинмонофосфатдегідрогенази, лігандів інсуліну, агоністів ліганду інсуліну, агоністів рецеп-

тора інсуліну, інгібіторів субстрату-1 рецептора інсуліну, сенсibilізаторів інсуліну, антагоністів і модуляторів інтегрину, антагоністів інтегрину альфа-1/бета-1, антагоністів інтегрину альфа-4/бета-1, антагоністів інтегрину альфа-V/бета-1, антагоністів інтегрину альфа-V/бета-3, антагоністів інтегрину альфа-V/бета-6, модуляторів інтегрину альфа-V/бета-8, антагоністів інтегрину альфа-4/бета-7, антагоністів інтегрину альфа-9, лігандів інтерферону (IFN) альфа, інгібіторів і модуляторів ліганду IFN-альфа, інгібіторів ліганду IFN-омега, лігандів IFN-бета, інгібіторів ліганду IFN-бета, лігандів IFN-гамма, агоністів рецептора 1 IFN-гамма, антагоністів рецептора типу I IFN, інгібіторів кінрази 4, асоційованої з рецептором інтерлейкіну-1 (IRAK4), інгібіторів протеїнкінази IRE1, інгібіторів тирозинкінази Itk, інгібіторів і модуляторів Янус-кінази (JAK), інгібіторів гена JAK3, інгібіторів JAK1, інгібіторів JAK2, інгібіторів JAK3, інгібіторів кінцевої кінрази Jun N, інгібіторів кінцевої кінрази-1 Jun N, інгібіторів калікреїну, інгібіторів калікреїну 2, інгібіторів калікреїну 7, інгібіторів потенціалзалежного калієвого каналу-3 KCNA, модуляторів потенціалзалежного калієвого каналу-3 KCNA, інгібіторів калієвого каналу-4 KCNN, інгібіторів гена KCNN4, модуляторів Kelch-подібного ECH-асоційованого білка 1, інгібіторів кетогексокінази (KHK), інгібіторів тирозинкінази Kit, стимуляторів кло-то бета, стимуляторів лактоферину, стимуляторів LanC-подібного білка 2, модуляторів LanC-подібного білка 2, інгібіторів тирозинкінази Lck, інгібіторів гена LDHA, стимуляторів білка-1, пов'язаного з рецептором ЛПНЩ, інгібіторів білка-6, пов'язаного з рецептором ЛПНЩ, стимуляторів білка-6, пов'язаного з рецептором ЛПНЩ, інгібіторів лектинманнозозв'язувального білка, інгібіторів лейкоцитарної еластази, модуляторів лейкоцитарного Ig-подібного рецептора A4, інгібіторів лейкоцитарної протеїнази-3, антагоністів лейкотрієнових рецепторів, інгібіторів лейкотрієн-A4-гідролази, антагоністів лейкотрієнових рецепторів BLT, антагоністів лейкотрієну D4, інгібіторів білка, що активує 5-ліпоксигеназу, інгібіторів 5-ліпоксигенази, модуляторів ліпоксигенази, інгібіторів ліпопротеїніліпази, інгібіторів гена LITAF, агоністів і антагоністів X-рецептора печінки, зворотних агоністів X-рецептора печінки альфа, зворотних агоністів X-рецептора печінки бета, стимуляторів гена LPL, антагоністів рецептора антигену-3 функції лімфоцитів, інгібіторів тирозинкінази Lyn, стимуляторів тирозинкінази Lyn, антагоністів рецептора лізофосфатидату-1, інгібіторів гомолога лізілоксидази (LOXL) 2, зворотних агоністів LXR, кон'югатів "макрофаг-лікарський засіб" (КМЛЗ), інгібіторів запального білка макрофагів (ЗБМ) 2 альфа, інгібіторів ЗБМ 2 бета, інгібіторів ліганду ЗБМ 3 альфа, модуляторів макрофагального манозного рецептора 1, інгібіторів фактора інгібування міграції макрофагів, інгібіторів MAdCAM, модуляторів MAdCAM, інгібіторів білка MALT 1, інгібіторів маннанзв'язувальної лектинсерінової протеази-2, інгібіторів MAP-кінази, інгібіторів MAP-кінази 4, модуляторів MAP-кінази, інгібіторів гена MAP3K2, інгібіторів MAPKAPK2, інгібіторів MAPKAPK5, модуляторів матричного позаклітинного фосфоглікопротеїну, інгібіторів матричної металопротеази, антагоністів рецептора-1 MCH, інгібіторів гена MCL1, інгібіторів протеїнкінази MEK,

інгібіторів протеїнкінази MEK-1, інгібіторів протеїнкінази MEK-2, інгібіторів протеїнкінази MEKK-5, антагоністів гормону, що концентрує меланін (MCH-1), агоністів меланокортину, агоністів рецептора меланокортину MC1, агоністів рецептора меланокортину MC3, агоністів рецептора меланокортину, інгібіторів мембранної аміноксидази, що містить мідь, інгібіторів металопротеази-1, інгібіторів металопротеази-2, інгібіторів металопротеази-9, стимуляторів металопротеази-9, метилпреднізолону, інгібіторів метіонінамінопептидази-2, модуляторів метил-СrG-зв'язувального білка 2, терапевтичних засобів, орієнтованих на мікробіом, антагоністів мікроРНК-132 (міР-132), інгібіторів мікроРНК-21(міР-21), інгібіторів ліганду Мідкіна, антагоністів і модуляторів мінералокортикоїдних рецепторів, мітохондріальних роз'єднувачів, стимуляторів мітохондріального білка теплового шоку 10 кДа, інгібіторів мітохондріального переносника пірувату 2, інгібіторів мітохондріального переносника пірувату, інгібіторів кінази-3 змішаного походження, інгібіторів міокардинподібного білка MKL, інгібіторів протеїнкінази MNK, інгібіторів транспортера монокарбоксилатів, інгібіторів моноцитарно-макрофагального диференціювання, інгібіторів домену рухомих сперматозоїдів білка 2, інгібіторів протеїнкінази MST-1, інгібіторів комплексу 1mTOR, інгібіторів комплексу 2 mTOR, інгібіторів mTOR, стимуляторів основного білка мієліну, інгібіторів мієлопероксидази, інгібіторів міозину 2, антагоністів рецептора N-формілпептиду, інгібіторів домену NACHT LRR PYD (NLRP3) білка 3, стимуляторів НАД АДФ-рибозилтрансферази, стимуляторів НАД-залежної деацетилази сиртуїну, стимуляторів НАД-залежної деацетилази сиртуїну-1, інгібіторів НАДФН-оксидази, інгібіторів НАДФН-оксидази 1, інгібіторів НАДФН-оксидази 4, інгібіторів гена NAMPT, агоністів рецептора С натрійуретичного пептиду, лігандів нейрегуліну-4, модуляторів нейропіліну 2, інгібіторів нейтральної ендопептидази, стимуляторів інгібітора NF каппа В, інгібіторів гена NFAT, інгібіторів гена NFE2L2, стимуляторів гена NFE2L2, антагоністів нікотинічних ацетилхолінових рецепторів, агоністів рецепторів 1 нікотинічної кислоти, інгібіторів нікотинамідфосфорибозилтрансферази, модуляторів рецепторів NK-клітин, антагоністів рецепторів NK1, антагоністів рецепторів NK2 А В, що активують NK, антагоністів рецепторів NK2 D, що активують NK, стимуляторів елемента сімейства NLR X1, інгібіторів NLRP3, інгібіторів субодиниці епсилон 2 рецептора NMDA, модуляторів гена NOD2, антагоністів неректорної тирозинкінази TYK2, інгібіторів гена NOX4, інгібіторів SNF1-подібної протеїнкінази 1 NUAK, стимуляторів ядерного фактора 2, еритроїдного походження-2, інгібіторів і модуляторів ядерного фактора каппа (NFK) В, інгібіторів ядерного фактора каппа В р105, модуляторів ядерних гормональних рецепторів, модуляторів ядерного порового комплексу білка, модуляторів ядерного рецептора, стимуляторів нуклеази, інгібіторів нуклеозидної зворотної транскриптази, інгібіторів білка 1 складання нуклеосом типу 4, модуляторів рецептора онкостатину М, інгібіторів субодиниці бета рецептора онкостатину М, антагоністів опіоїдного рецептора, агоністів рецептора опіоїдного фактора росту, антагоністів опіоїдного рецептора дельта, каппа й мю, антагоніста 1 опіоїдно-

го рецептора сигма, антагоністів орфанного ядерного рецептора, антагоністів фактора диференціації остеокластів, інгібіторів ліганду фактора диференціації остеокластів, інгібіторів оксидоредуктази, інгібіторів ліганду OX40, антагоністів і модуляторів рецептора OX-40, оксинтомодулінових лігандів, агоністів PGE1, інгібіторів Р-глікопротеїну, ліганду-1 глікопротеїну Р-селектину, інгібіторів 14-3-3 білка ета, антагоністів пуриноцептора P2×3, агоністів і модуляторів пуриноцептора P2×7, модуляторів пуриноцептора P2Y6, стимуляторів пуриноцептора P2Y13, інгібіторів MAP-кінази альфа р38, інгібіторів MAP-кінази р38, стимуляторів білка-супресора пухлин р53, агоністів рецептора типу I PACAP, інгібіторів панкратепсину, інгібіторів ліганду паратиреоїдного гормону, модуляторів PARP, інгібіторів PDE 1, інгібіторів PDE 3, інгібіторів PDE 4, інгібіторів PDE 4b, інгібіторів PDE 5, інгібіторів ліганду PDGF-В, агоністів рецептора PDGF, антагоністів рецептора PDGF альфа, антагоністів і модуляторів рецептора PDGF бета, подвійних агоністів рецептора пегільованого глюкагоноподібного пептиду-1 тривалої дії/глюкагону (GLP-1R/GCGR), інгібіторів гомолога 1 пелліно, інгібіторів пептидилпроліл-цис-транс-ізомерази А, інгібіторів пептидилпроліл-цис-транс-ізомерази D, інгібіторів гена PERK, агоністів PGI2, антагоністів PGD2, стимуляторів фенілаланінгідроксилази, інгібіторів субодиниці 3 фосфатидилінозитол-3-кінази, агоністів фосфатінінового рецептора, інгібіторів фосфоінозитид-3-кінази, інгібіторів фосфоінозитид-3-кінази альфа, дельта й гамма, інгібіторів фосфоліпази A2, інгібіторів фосфоліпази С, інгібіторів фосфорної діестергідролази, інгібіторів фосфорилази, інгібіторів білка, що зв'язує ретинол плазми, інгібіторів активатора плазміногену 1, стимуляторів плазміну, антагоністів рецептора фактора активації тромбоцитів, стимуляторів білка, що містить домен плексину, інгібіторів і модуляторів гена PNPLA3, інгібіторів калієвих каналів агоністів PPAR, агоністів PPAR альфа/дельта, агоністів PPAR дельта, агоністів і модуляторів PPAR гамма, стимуляторів гена PRKAA2, модуляторів ліганду програмованої клітинної смерті (PDL) 1, модуляторів білка 1 програмованої клітинної смерті, стимуляторів білка 1 програмованої клітинної смерті, інгібіторів пропротеїнкконвертази PC9, агоністів простагліну (PGI2), стимуляторів простагландин D-синтази, антагоністів простаїдного рецептора, антагоністів рецептора-2, що активується протеазою, модуляторів субодиниці протеасоми бета-8, інгібіторів протеасоми, інгібіторів протеїнаргініндеїмінази, інгібіторів протеїнаргініндеїмінази IV, активаторів білка С, модуляторів білка цереброн, інгібіторів білкової flmH, інгібіторів протеїнкінази С тета, інгібіторів і модуляторів протеїнкінази, інгібіторів протеїнкінази С тета, інгібіторів і модуляторів білка MB21D1, модуляторів гомолога білка NOV, інгібіторів ліганду-1 глікопротеїну Р-селектину, інгібіторів протеїнтирозинкінази, інгібіторів протеїнтирозинфосфатази бета, інгібіторів протеїнтирозинфосфатази-1В, інгібіторів протеїнтирозинфосфатази-2С, інгібіторів протеїнтирозинфосфатази 1Е, стимуляторів ліганду-1 глікопротеїну Р-селектину, інгібіторів гена PTGS2, інгібіторів білка біосинтезу пурину PurH, інгібіторів серин-треонінової протеїнкінази QSK, інгібіторів гена Ras, інгібіторів модулятора активних форм кисню,

модуляторів рецептора релаксину, модуляторів рецептора 2 релаксину, інгібіторів реніну, інгібіторів ліганду резистину, інгібіторів взаємодії резистину/CAP1 (білок 1, асоційований з аденілілциклазою), агоністів рецептора ретиноевої кислоти, антагоністів і зворотних агоністів рецепторів ретиноевої кислоти гамма, агоністів ретиноїдного рецептора, агоністів і модуляторів ретиноїдного X-рецептора, агоністів і антагоністів ретиноїдного Z-рецептора гамма, інгібіторів рецепторів тирозинкінази Ret, модуляторів білка Rev, інгібіторів Rho-асоційованої протеїнкінази, інгібіторів Rho-асоційованої протеїнкінази 1, інгібіторів Rho-асоційованої протеїнкінази 2, інгібіторів елемента 2 ромбоподібного сімейства, інгібіторів рибонуклеази Р, інгібіторів кінази RIP-1, інгібіторів кінази RIP-2, інгібіторів РНК-полімерази, інгібіторів сепрази, інгібіторів серин-треонінової протеїнкінази TBK1, модуляторів серин-треонінової протеїнкінази TBK1, інгібіторів серин-треонінової SNF1-подібної кінази 2, інгібіторів гена SERPINH1, модуляторів білка сироваткового амліоїду А, стимуляторів сироваткового амліоїду Р, модуляторів трансдуктора сигналу CD24, інгібіторів трансдукції сигналу, інгібіторів SLC22A12, інгібіторів SMAD, інгібіторів SMAD-3, антагоністів згладжених рецепторів, інгібіторів ферменту S-нітроглютаціонредуктази (GSNOR), інгібіторів натрієвих каналів, інгібіторів натрій-глюкозного транспортера-1, інгібіторів натрій-глюкозного транспортера-2, інгібіторів сімейства переносників розчинених речовин, агоністів рецепторів соматостатину, інгібіторів десатурази сфінголіпіду дельта 4 DES1, інгібіторів сфінгозинкінази 1, інгібіторів сфінгозинкінази 2, модуляторів сфінгозин-1-фосфат-фосфатази, стимуляторів сфінгозин-1-фосфат-фосфатази 1, агоністів рецептора-1 сфінгозин-1-фосфату, агоністів рецептора-5 сфінгозин-1-фосфату, антагоністів рецептора-1 сфінгозин-1-фосфату, модуляторів рецептора-1 сфінгозин-1-фосфату, модуляторів рецептора-3 сфінгозин-1-фосфату, модуляторів рецептора-4 сфінгозин-1-фосфату, модуляторів рецептора-5 сфінгозин-1-фосфату, інгібіторів тирозинкінази Src, інгібіторів фактора транскрипції SREBP, інгібіторів фактора транскрипції 1 SREBP, інгібіторів фактора транскрипції 2 SREBP, інгібіторів STAT, інгібіторів гена STAT3, інгібіторів і модуляторів STAT-1, інгібіторів і модуляторів STAT-3, інгібіторів STAT-5, інгібіторів STAT-6, інгібіторів стеароїл-КоА-десатурази-1, інгібіторів антигена-1 стовбурових клітин, інгібіторів білка стимулятора генів інтерферону, інгібіторів STK25, стимуляторів індукваного стресом секретованого білка 1, модуляторів супероксиддисмутази, стимуляторів супероксиддисмутази, стимуляторів супресора сигналізації-1 цитокінів, стимуляторів супресора сигналізації-3 цитокінів, інгібіторів SYK, інгібіторів синдекану-1, інгібіторів TACE, модуляторів TAK1-зв'язувального білка, модуляторів таліну, агоністів смакових рецепторів 2, модуляторів фактора транскрипції Т-бокс TBX21, інгібіторів антигена диференціювання Т-клітин CD6, модуляторів Т-клітинних рецепторів, антагоністів Т-клітинних рецепторів, інгібіторів поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD1a, інгібіторів поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD8, інгібіторів поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD28, модуляторів поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD8, стимуляторів поверхневого глікопротеїну Т-клітин

CD28, модуляторів фактора транскрипції Т-клітин NFAT, інгібіторів тирозинкінази Тес, стимуляторів теломерази, модуляторів тенасцину, модуляторів гена TERT, інгібіторів кінази-1, що активується TGF-бета, модуляторів активації TGF-бета, агоністів TGF бета, інгібіторів ліганду TGF бета, інгібіторів ліганду TGF бета 1, інгібіторів ліганду TGF бета 3, інгібіторів гена TGF бета 1, модуляторів ліганду TGF бета 1, антагоністів рецепторів TGF бета, антагоністів рецепторів TGF бета, антагоністів рецепторів TGF-бета типу II, інгібіторів гена TGFB1, інгібіторів тіоредоксинредуктази, стимуляторів тромбомодуліну, антагоністів тромбосану A2, антагоністів рецепторів тромбосану A2, інгібіторів синтезу тромбосану, інгібіторів стромального лімфопоєтинового ліганду тимуса, модуляторів стромального лімфопоєтинового рецептора тимуса, агоністів тимуліну, агоністів рецепторів гормонів щитовидної залози, агоністів рецепторів бета гормонів щитовидної залози, інгібіторів тканинної трансглютамінази, антагоністів толл-подібних рецепторів (TLR)-2, антагоністів TLR-3, антагоністів TLR-4, антагоністів і модуляторів TLR-7, антагоністів TLR-8, антагоністів і агоністів TLR-9, модуляторів TLR, агоністів і антагоністів ліганду TNF-альфа, агоністів і антагоністів ліганду TNF, агентів, що зв'язують TNF, інгібіторів гена TNF, інгібіторів гена TNFSF11, інгібіторів топоізомери II, інгібіторів TPL-2, стимуляторів трансамінази, модуляторів фактора транскрипції, інгібіторів фактора транскрипції р65, інгібіторів фактора транскрипції RelB, модуляторів трансферину, трансформувального фактора росту β (TGF- β), кінази 1, що активується трансформувальним фактором росту β (TAK1), інгібіторів трансглютамінази, модуляторів транстиретину, антагоністів рецептора TrkA, інгібіторів рецептора тирозинкінази Trk, інгібіторів катіонного каналу A1 TRP, інгібіторів катіонного каналу C5 TRP, інгібіторів катіонного каналу C6 TRP, інгібіторів триптофан-5-гідроксилази-1, інгібіторів триптофанази, агентів, що зв'язують тубулін, інгібіторів ліганду фактора некрозу пухлини 13, інгібіторів ліганду фактора некрозу пухлини 15, модуляторів ліганду фактора некрозу пухлини 14, антагоністів рецептора фактора некрозу пухлини 13C, інгібіторів ліганду фактора некрозу пухлини 14, інгібіторів тирозинкінази Tuck2, антагоністів рецепторів IL-1 типу I, антагоністів рецепторів TNF типу I, антагоністів рецептора TNF типу II, модуляторів рецепторів TNF типу II, інгібіторів рецепторів тирозинкінази, модуляторів рецепторів тирозинкінази, модуляторів і стимуляторів убіквітинлігази, інгібіторів убіквітинтіоестерази-30, модуляторів білка роз'єднання, неуточнених інгібіторів молекули клітинної адгезії, неуточнених агоністів GPCR, неуточнених модуляторів GPCR, неуточнених антагоністів рецепторів фактора росту, інгібіторів уратного аніонообмінника 1, агоністів ванілоїду VR1, антагоністів ванілоїду VR1, антагоністів рецепторів вазопресину V1a, агоністів VDR, антагоністів рецепторів VEGF, модуляторів рецепторів VEGF, антагоністів рецепторів VEGF-1, антагоністів рецепторів VEGF-2, антагоністів рецепторів VEGF-3, модуляторів рецепторів VEGF-2, інгібіторів ліганду VEGF-B, інгібіторів віментину, агоністів рецепторів VIP 1, агоністів ре-

цепторів VIP 2, агоністів рецепторів вітаміну D3, модуляторів рецепторів вітаміну D3, стимуляторів вітаміну К-залежного білка С, модуляторів WNT, інгібіторів ліганду Wnt, інгібіторів ліганду Wnt 5A, інгібіторів ксантиноксидази, інгібіторів Х-зчепленого інгібітора білка апоптозу, модуляторів гена XPO1, модуляторів YAP/TAZ, інгібіторів протеїнкінази YSK-4, інгібіторів тирозинкінази Zap70, інгібіторів зв'язувального білка цинкового пальця Aiolos та інгібіторів зоніліну.

199. Спосіб, або антитіло, або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким із пп. 142-198, де суб'єкт являє собою суб'єкт-людину.

200. Спосіб послаблення імунної відповіді в суб'єкта, що включає введення суб'єкту антитіла, або його антигензв'язувального фрагмента за будь-яким із пп. 1-131, або імунокон'югату за п. 137 або введення суб'єкту фармацевтичної композиції за п. 138.

201. Спосіб супресії імунної клітини, що експресує CD200R, що включає приведення вказаної імунної клітини в контакт із антитілом, його антигензв'язувальним фрагментом за будь-яким із пп. 1-131, або імунокон'югатом за п. 137.

202. Спосіб за п. 201, де вказана імунна клітина включає Т-клітину, В-клітину або макрофаг.

203. Спосіб за п. 201, де вказана імунна клітина включає антигенспецифічну Т-клітину.

204. Спосіб за будь-яким із пп. 201-203, де:

(а) HCVR містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, і при цьому CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 3, 41 та 70 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; і LCVR містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1), CDRL2 й CDRL3, і при цьому CDRL1, CDRL2 й CDRL3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 6, 67 і 8 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

(б) HCVR містить важкий HCVR містить ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRH1), CDRH2 й CDRH3, і при цьому CDRH1, CDRH2 й CDRH3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 3, 41 та 5 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями; і LCVR містить ділянку 1 легкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDRL1), CDRL2 й CDRL3, і при цьому CDRL1, CDRL2 й CDRL3 містять послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 6, 67 та 8 відповідно, кожна з від 0 до 3 амінокислотних модифікацій, як-от з 0, 1, 2 або 3 модифікаціями;

(с) HCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 72, і LCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 65;

(д) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 72, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або

10 амінокислотними модифікаціями, і LCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 65, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

(е) HCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 71, і LCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 65;

(ф) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 71, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і LCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 65, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

(г) HCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 93, і LCVR містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 94;

(h) HCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 93, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і LCVR містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 94, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

(і) антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 82, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 86;

(j) антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 82, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, як визначено в SEQ ID NO: 86, з від 0 до 10 амінокислотних модифікацій, як-от з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотними модифікаціями;

(к) антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичність до амінокислотної послідовності, як визначено в SEQ ID NO: 83, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % іден-

(21) а 2024 05169

(22) 03.04.2023

(51) МПК (2025.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/00

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

(31) 63/327,281

(32) 04.04.2022

(33) US

(85) 01.11.2024

(86) PCT/US2023/065289, 03.04.2023

(71) ДРЕН БАЙО МЕНЕДЖМЕНТ, ІНК. (US)

(72) Томасевич Ненад (US), А Йон-Шапон Ендру П. (US),
Ден Сяоді (US), Вішванатан Шридгар (US), Фотакіс
Панайотіс (US), Ши Жо Ши (US)(54) ПОЛІСПЕЦИФІЧНІ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ БІЛКИ, ЯКІ ЗВ'Я-
ЗУЮТЬ ДЕКТІН-1 ТА CD20, І СПОСОБИ ЇХНЬОГО
ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Поліспецифічний зв'язувальний білок із першим антигензв'язувальним доменом, що зв'язується з дектином-1 людини, і другим антигензв'язувальним доменом, що зв'язується з CD20 людини, який містить: перший поліпептидний ланцюг, що містить амінокислотну послідовність QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKSSGYTFTDYYIHVVWRQAPGGGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRITMTRDTSISTAYLELSRLRSDDTAVFYCARNSSGSYSGYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSVSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLPQEDFATYYCQAYSFPTFGPGTKVDIEEPKRSDKHTTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:31) або QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKSSGYTFTDYYIHVVWRQAPGGGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRITMTRDTSISTAYLELSRLRSDDTAVFYCARNSSGSYSGYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSVSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLPQEDFATYYCQAYSFPTFGPGTKVDIEEPKRSDKHTTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:35); другий поліпептидний ланцюг, що містить амінокислотну послідовність QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWWKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTTVTSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:36); і третій поліпептидний ланцюг, що містить амінокислотну послідовність QIVLSQSPAILSASPGEKVTMT-CRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKPWYATSNLQAGV-PVRFSGSGSGTSYSLTISRVEADAATYYCQGWTS-NPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT-ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:33).

2. Поліспецифічний зв'язувальний білок за п. 1, де перший поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 31, другий поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 32, а третій поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 33.

3. Поліспецифічний зв'язувальний білок за п. 1, де перший поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35, другий поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36, а третій поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

4. Поліспецифічний зв'язувальний білок із першим антигензв'язувальним доменом, що зв'язується з дектином-1 людини, і другим антигензв'язувальним доменом, що зв'язується з CD20 людини, який містить: перший поліпептидний ланцюг, що містить амінокислотну послідовність QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKSSGYTFTDYYIHVVWRQAPGGGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRITMTRDTSISTAYLELSRLRSDDTAVFYCARNSSGSYSGYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSVSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLPQEDFATYYCQAYSFPTFGPGTKVDIEEPKRSDKHTTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:37) або QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKSSGYTFTDYYIHVVWRQAPGGGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRITMTRDTSISTAYLELSRLRSDDTAVFYCARNSSGSYSGYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSVSA SVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIFGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLPQEDFATYYCQAYSFPTFGPGTKVDIEEPKRSDKHTTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN-

STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:39);

другий поліпептидний ланцюг, що містить амінокислотну послідовність QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:38) або QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNWVGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVWTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:40); і третій поліпептидний ланцюг, що містить амінокислотну послідовність QIVLSQSPAILSASPGEKVTMT-CRASSSVSYIHWFQQKPGSSPKWIYATSNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:33).

5. Поліспецифічний зв'язувальний білок за п. 4, де перший поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37, другий поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38, а третій поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

6. Поліспецифічний зв'язувальний білок за п. 4, де перший поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39, другий поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40, а третій поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

7. Поліспецифічний зв'язувальний білок за будь-яким із пп. 1-6, де щонайменше один із першого та другого поліпептидних ланцюгів не фукозилований.

8. Поліспецифічний зв'язувальний білок за п. 7, де як перший, так і другий поліпептидні ланцюги не фукозилзовані.

9. Поліспецифічний зв'язувальний білок за будь-яким із пп. 1-8, де перший антигензв'язувальний домен:

(а) зв'язується з дектином-1 людини, що експресується на поверхні макрофагу, моноциту, дендритної клітини або гранулоциту;

(б) зв'язується з дектином-1 людини, що експресується на поверхні клітини, з EC50 менше 2 нМ;

(с) здатний зв'язувати дектин-1 людини або яванського макака; і/або

(д) не конкурує з нативним лігандом дектину-1 людини.

10. Поліспецифічний зв'язувальний білок за будь-яким із пп. 1-9, де другий антигензв'язувальний домен зв'язується з CD20 людини, що експресується на поверхні В-клітини.

11. Полінуклеотид, який кодує поліспецифічний зв'язувальний білок за будь-яким із пп. 1-10.

12. Вектор, який містить полінуклеотид за п. 11.

13. Виділена клітина-хазяїн, яка містить полінуклеотид за п. 11 або вектор за п. 12.

14. Виділена клітина-хазяїн за п. 13, де клітина-хазяїн являє собою дріжджову клітину, клітину комах, рослини або прокаріотичну клітину.

15. Виділена клітина-хазяїн за п. 13, де клітина-хазяїн являє собою клітину ссавця.

16. Виділена клітина-хазяїн за п. 15, де клітина ссавця являє собою клітину яєчника китайського хом'яка (CHO).

17. Виділена клітина-хазяїн за п. 15 або п. 16, де клітина-хазяїн має нокаут альфа-1,6-фукозилтрансферази (Fut8) або альфа-1,3-манозилглікопротеїн-2-бета-N-ацетилглюкозамінілтрансферази (MGAT1).

18. Виділена клітина-хазяїн за п. 15 або п. 16, де клітина-хазяїн надекспресує β 1,4-N-ацетилглюкозамінілтрансферазу III (GnT-III).

19. Виділена клітина-хазяїн за п. 18, де клітина-хазяїн додатково надекспресує μ -манозидазу Гольджи II (ManII).

20. Спосіб отримання антитіла або поліспецифічного зв'язувального білка, який включає культивування клітини-хазяїна за будь-яким із пп. 13-19 в умовах, придатних для отримання поліспецифічного зв'язувального білка.

21. Спосіб за п. 20, який додатково включає виділення антитіла або поліспецифічного зв'язувального білка.

22. Спосіб за п. 20 або п. 21, де перед виробленням антитіла або поліспецифічного зв'язувального білка клітину-хазяїна обробляють кіфунензином.

23. Поліспецифічний зв'язувальний білок, отриманий за допомогою способу за будь-яким із пп. 20-22.

24. Фармацевтична композиція, яка містить поліспецифічний зв'язувальний білок за будь-яким із пп. 1-10 та 23 і фармацевтично прийнятний носій.

25. Композиція за п. 24, де композиція містить суміш видів поліспецифічних зв'язувальних білків, де кожен вид містить перший поліпептидний ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:31 або SEQ ID NO:35, другий поліпептидний ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32 або SEQ ID NO:36, і третій поліпептидний ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

26. Композиція за п. 24, де перший поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:31, другий поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:32, а третій поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

27. Композиція за п. 24, де перший поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:35, другий поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:36, а третій поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

28. Композиція за п. 24, де композиція містить суміш видів поліспецифічних зв'язувальних білків, де кожен вид містить перший поліпептидний ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37 або SEQ ID NO:39, другий поліпептидний ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38 або SEQ ID NO:40, і третій поліпептидний ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

29. Композиція за п. 24, де перший поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:37, другий поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:38, а третій поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

30. Композиція за п. 24, де перший поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:39, другий поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:40, а третій поліпептидний ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO:33.

31. Поліспецифічний зв'язувальний білок за будь-яким із пп. 1-10 та 23 або композиція за будь-яким із пп. 24-30 для лікування захворювання або порушення.

32. Поліспецифічний зв'язувальний білок або композиція за п. 31, де індивід має опосередковане В-клітинами захворювання або порушення.

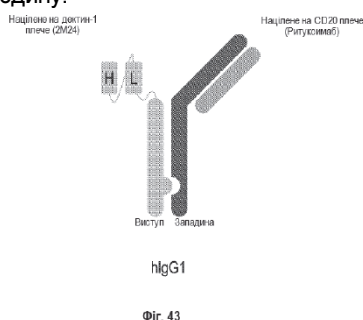
33. Поліспецифічний зв'язувальний білок або композиція за п. 32, де опосередковане В-клітинами захворювання або порушення являє собою рак.

34. Поліспецифічний зв'язувальний білок або композиція за п. 33, де рак являє собою неходжкінську лімфому або хронічний лімфоцитарний лейкоз.

35. Поліспецифічний зв'язувальний білок або композиція за п. 32, де опосередковане В-клітинами захворювання або порушення являє собою аутоімунне захворювання або порушення.

36. Поліспецифічний зв'язувальний білок або композиція за п. 35, де аутоімунне захворювання або порушення являє собою ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (СЧВ), розсіяний склероз або гранулематоз Вегенера.

37. Поліспецифічний зв'язувальний білок або композиція за будь-яким із пп. 31-36, де індивід являє собою людину.



(21) а 2025 02176

(22) 11.10.2023

(51) МПК

C07K 16/28 (2006.01)

(31) 2214979.3

(32) 11.10.2022

(33) GB

(85) 08.05.2025

(86) PCT/GB2023/052638, 11.10.2023

(71) ЕКО ЕНІМАЛ ХЕЛС ЛТД. (GB)

(72) Тейт-Буркард Крістін (GB), Оуен Чарльз Едвард (GB), Бенчауї Хафід Абделаалі (GB)

(54) CD163-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИЙ БІЛОК

(57) 1. Антитіло, яке зв'язується зі свинячим CD163, де зазначене антитіло:

(i) зв'язується з мембранозв'язаною формою свинячого CD163 на клітинах; і

(ii) значною мірою не зв'язується з розчинною формою свинячого CD163.

2. Антитіло за п. 1, де зазначене антитіло має здатність зв'язуватися з доменом SRCR5 свинячого CD163.

3. Антитіло за п. 1 чи 2, або зв'язувальний білок, що містить щонайменше один антигензв'язувальний домен, який зв'язується зі свинячим CD163, де зазначений антигензв'язувальний домен містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка включає три ділянки, що визначають комплементарність (CDR), причому зазначена варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

(i) CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність GRTFSSYA (SEQ ID NO:2) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1, 2 або 3 амінокислотні заміщення порівняно з даною послідовністю CDR;

(ii) CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність IGWTGGTT (SEQ ID NO:3) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1, 2 або 3 амінокислотні заміщення порівняно з даною послідовністю CDR; і

(iii) CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність AADQAGWRTAGVRNTYEYDY (SEQ ID NO:4) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1, 2, 3 або 4 амінокислотні заміщення у порівнянні з даною послідовністю CDR.

4. Антитіло або зв'язувальний білок за п. 3, де зазначена варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

(i) CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність GRTFSSYA (SEQ ID NO:2),

(ii) CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність IGWTGGTT (SEQ ID NO:3), і

(iii) CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність AADQAGWRTAGVRNTYEYDY (SEQ ID NO:4).

5. Антитіло або зв'язувальний білок за будь-яким із пп. 1-4, що включає домен VH, який містить амінокислотну послідовність з SEQ ID NO: 1 або послідовність, що має щонайменше 70 %, 75 % або 80 % ідентичності послідовності з нею.

6. Антитіло, яке зв'язується з тим самим епітопом свинячого CD163, що й антитіло за п. 3 або п. 4.

7. Комбінація антитіла або зв'язувального білка за будь-яким із пп. 1-6, з одним чи більше додатковими антитілами до свинячого CD163 або зв'язувальними білками, переважно з одним чи двома додатковими антитілами до свинячого CD163 або зв'язувальними білками.

8. Комбінація за п. 7, де кожне антитіло або зв'язувальний білок зв'язується зі своїм, відмінним від інших епітопом свинячого CD163.

9. Комбінація за п. 7 або п. 8, де зазначене додаткове антитіло до свинячого CD163 або зв'язувальний білок містить щонайменше один антигензв'язувальний домен, який зв'язується зі свинячим CD163, причому зазначений антигензв'язувальний домен містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка включає три ділянки, що визначають комплементарність (CDR), причому зазначена варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

(i) CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність RYVMG (SEQ ID NO: 10) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1 або 2 амінокислотні заміщення порівняно з даною послідовністю CDR;

(ii) CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність AISWGRAPYADSVKG (SEQ ID NO: 11) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1, 2, 3 або 4 амінокислотні заміщення порівняно з даною послідовністю CDR; і

(iii) CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність GEGA-IKWTTLDAYDY (SEQ ID NO: 12) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1, 2, 3 або 4 амінокислотні заміщення порівняно з даною послідовністю CDR; і/або де зазначене додаткове антитіло до CD163 або зв'язувальний білок містить щонайменше один антигензв'язувальний домен, який зв'язується зі свинячим CD163, причому зазначений антигензв'язувальний домен містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка включає три ділянки, що визначають комплементарність (CDR), причому зазначена варіабельна ділянка важкого ланцюга містить:

(i) CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність DYTIG (SEQ ID NO:18) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1 або 2 амінокислотні заміщення порівняно з даною послідовністю CDR;

(ii) CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність CINSITS-NTYYADSVKG (SEQ ID NO:19) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1, 2, 3 або 4 амінокислотні заміщення порівняно з даною послідовністю CDR; і

(iii) CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга (VH), яка містить амінокислотну послідовність DSGLFSG-

SSCLKYRAMRFGS (SEQ ID NO:20) або послідовність, по суті гомологічну їй, причому зазначена по суті гомологічна послідовність являє собою послідовність, що містить 1, 2, 3 або 4 амінокислотні заміщення порівняно з даною послідовністю CDR.

10. Комбінація за будь-яким із пп. 7-9, де зазначена комбінація антитіл до свинячого CD163 або зв'язувальних білків запропонована в єдиній конструкції, причому переважно зазначена комбінація містить два чи три антитіла до свинячого CD163 або зв'язувальні білки.

11. Антитіло або комбінація антитіл за будь-яким із пп. 1-10, де одне чи більше або всі із зазначених антитіл являють собою однодоменне антитіло.

12. Антитіло, зв'язувальний білок або комбінація за будь-яким із пп. 1-11, що додатково містить структуру, яка може подовжувати період напіввиведення зазначеного антитіла, зв'язувального білка або комбінації, переважно альбуміну або ділянку IgG Fc.

13. Одна або більше молекул нуклеїнової кислоти, які містять нуклеотидну послідовність, що кодує антитіло або зв'язувальний білок чи комбінацію за будь-яким із пп. 1-12.

14. Один або більше експресійних векторів, які містять одну або більше молекул нуклеїнової кислоти за п. 13.

15. Одна або більше клітин-хазяїнів, які містять зазначені експресійні вектори за п. 14, чи зазначені молекули нуклеїнової кислоти за п. 13 або експресують антитіло або зв'язувальний білок чи комбінацію за будь-яким із пп. 1-12.

16. Спосіб отримання антитіла, зв'язувального білка або комбінації за будь-яким із пп. 1-12, де зазначений спосіб включає етапи (i) культивування клітини-хазяїна, яка містить експресійні вектори за п. 14 чи молекули нуклеїнової кислоти за п. 13, в умовах, придатних для експресії кодованого антитіла, зв'язувального білка або комбінації, та необов'язково (ii) виділення або одержання антитіла, зв'язувального білка або комбінації з клітини-хазяїна або з поживного середовища/супернатанту.

17. Композиція, яка містить антитіло, зв'язувальний білок або комбінацію за будь-яким із пп. 1-12, одну чи більше молекул нуклеїнової кислоти за п. 13, один чи більше експресійних векторів за п. 14 або одну чи більше клітин-хазяїнів за п. 15.

18. Антитіло, зв'язувальний білок або комбінація за будь-яким із пп. 1-12, одна чи більше молекул нуклеїнової кислоти за п. 13, один чи більше експресійних векторів за п. 14, або одна чи більше клітин-хазяїнів за п. 15, для застосування в терапії суб'єкта, переважно для застосування в лікуванні або профілактиці інфекції BPPCC у суб'єкта.

19. Антитіло, зв'язувальний білок, комбінація, молекули нуклеїнової кислоти, експресійні вектори, або клітини-хазяїни для застосування за п. 18, де зазначений суб'єкт являє собою свиню.

20. Спосіб лікування або профілактики інфекції BPPCC у суб'єкта, де спосіб включає введення суб'єкту, що цього потребує, терапевтично ефективної кількості антитіла, зв'язувального білка або комбінації за будь-яким із пп. 1-12, однієї чи більше молекул нуклеїнової кислоти за п. 13, одного чи більше експресійних векторів за п. 14, або однієї чи більше клітин-хазяїнів за п. 15.

21. Застосування антитіла, зв'язувального білка або комбінації за будь-яким із пп. 1-12, однієї чи більше молекул нуклеїнової кислоти за п. 13, одного чи більше експресійних векторів за п. 14, або однієї чи більше клітин-хазяїнів за п. 15, у виробництві лікарського засобу для застосування в терапії, переважно для застосування в лікуванні або профілактиці інфекції ВРРСС у суб'єкта.

22. Спосіб або застосування за п. 20 чи п. 21, де зазначений суб'єкт являє собою свиню.

(21) а 2025 04898

(22) 22.03.2024

(51) МПК

C07K 16/28 (2006.01)

(31) 23164089.7

(32) 24.03.2023

(33) ЕР

(31) 23164092.1

(32) 24.03.2023

(33) ЕР

(85) 22.10.2025

(86) РСТ/ЕР2024/057780, 22.03.2024

(71) БІОАРКТИК АБ (SE)

(72) Фальк Ронні (SE), Гонек Кен (SE), Ларгаммар Мартін (SE), Лаудон Ганна (SE), Сандерс'єе Ліса (SE)

(54) АНТИТІЛО, ЩО ЗВ'ЯЗУЄТЬСЯ З ПРОТЕАЗОПОДІБНИМ ДОМЕНОМ ЛЮДСЬКОГО ТРАНСФЕРИ-НОВОГО РЕЦЕПТОРА TFR1

(57) 1. Зв'язуюча молекула рецептора трансферину 1 (TfR1), здатна селективно зв'язуватися з епітопом, розташованим в протеазоподібному домені TfR1, визначеному амінокислотними залишками 121-183 та 384-605 в SEQ ID NO:85, де зазначений епітоп необов'язково містить або складається з амінокислотних залишків 150, 151, 154, 158, 159, 161, 163 та 385 в SEQ ID NO:85.

2. Зв'язуюча молекула за п. 1, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга імуноглобуліну (VH) та варіабельну ділянку легкого ланцюга імуноглобуліну (VL), при цьому зазначені VH та VL ділянки утворюють пару VH/VL, що містить антигензв'язуючу поверхню, в якій зазначена антигензв'язуюча поверхня забезпечує зв'язуючу молекулу здатністю селективно зв'язуватися із зазначеним епітопом.

3. Зв'язуюча молекула за п. 2, в якій зазначена антигензв'язуюча поверхня складається із трьох ділянок визначення комплементарності (CDR) із зазначеної VH ділянки, та трьох CDR із зазначеної VL ділянки, та де зазначені CDR містять наступні:

VHCDR1: X1X2NMX3 (SEQ ID NO:1),

де

X1 є вибраним з D та A;

X2 є вибраним з Y та A;

та

X3 є вибраним з D та A;

VHCDR2: X4INPX5X6X7TTSX8X9 (SEQ ID NO:2),
X10KFKG

де

X4 є вибраним з D та A;

X5 є вибраним з D, N та A;

X6 є вибраним з Y та A;

X7 є вибраним з D та A;

X8 є вибраним з Y та A;

X9 є вибраним з N та S;

та

X10 є вибраним з E та Q;

VLCDR1: KSSQSLLX11SX12NX13 (SEQ ID NO:4),
KNX14LA

де

X11 є вибраним з Y та A;

X12 є вибраним з T та S;

X13 є вибраним з Q та R;

та

X14 є вибраним з Y та A;

VLCDR2: X15ASTRES (SEQ ID NO:5)

де

X15 є вибраним з W та A;

та

VLCDR3: QQX16X17X18X19PX20T (SEQ ID NO:6)

де

X16 є вибраним з Y та A;

X17 є вибраним з F та Y;

X18 є вибраним з I та N;

X19 є вибраним з Y та A;

та

X20 є вибраним з R та Y;

що необов'язково додатково містить

VHCDR3: GGX21SGSSX22X23HP (SEQ ID NO:3)
MX24X25

Де

X21 є вибраним з Y та A;

X22 є вибраним з Y та A;

X23 є вибраним з Y та A;

X24 є вибраним з D та A;

та

X25 є вибраним з Y та A.

4. Зв'язуюча молекула за п. 3, в якій амінокислотні послідовності шести CDR є наступними:

VHCDR1: DYNMD (SEQ ID NO:10),

VHCDR2: DINPDYDTTSYNEKFKG (SEQ ID NO:11),

VHCDR3: GGYSGSSYYHPMDY (SEQ ID NO:12)

VLCDR1: KSSQSLLYSTNQKNYLA (SEQ ID NO:13),

VLCDR2: WASTRES (SEQ ID NO:14)

VLCDR3: QQYFIYPRT (SEQ ID NO:15).

5. Зв'язуюча молекула за п. 3, в якій амінокислотні послідовності шести CDR є наступними:

VHCDR1: DYNMD (SEQ ID NO:10),

VHCDR2: DINPDADTTSYNEKFKG (SEQ ID NO:21),

VHCDR3: GGYSGSSYYHPMDY (SEQ ID NO:12)

VLCDR1: KSSQSLLYSTNQKNYLA (SEQ ID NO:13),

VLCDR2: WASTRES (SEQ ID NO:14)

VLCDR3: QQYFIYPRT (SEQ ID NO:15).

6. Зв'язуюча молекула за будь-яким одним з пп. 2-5, де зазначена VH ділянка містить або складається з амінокислотної послідовності, вибраної з

(i) групи, яка складається з SEQ ID NO:44-57, 65 та 67, наприклад, групи, яка складається з SEQ ID NO:44-57, наприклад групи, яка складається з SEQ ID NO:44 та 50; та

(ii) послідовності, яка має щонайменше 80 %, щонайменше 90 %, щонайменше 92 %, щонайменше 94 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичність до послідовності, визначеної в (i),

за умови, що послідовності CDR-ділянок є на 100 % ідентичними до тієї послідовності, що є визначеною в (i). 7. Зв'язуюча молекула за будь-яким одним з пп. 2-6, де зазначена VL ділянка містить або складається з амінокислотної послідовності, вибраної з

(i) групи, яка складається з SEQ ID NO:58-64, 66 та 68, наприклад, групи, яка складається з SEQ ID NO:58-64; та

(ii) послідовності, яка має щонайменше 80 %, щонайменше 90 %, щонайменше 92 %, щонайменше 94 %, щонайменше 95 %, щонайменше 96 %, щонайменше 97 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичність до послідовності, визначеної в (i), за умови, що послідовності CDR-ділянок є на 100 % ідентичними до тієї послідовності, що є визначеною в (i). 8. Зв'язуюча молекула за будь-яким одним з пп. 6-7, де зазначена VH ділянка є такою, як визначається в п. 6, та зазначена VL ділянка є такою, як визначається в п. 7.

9. Зв'язуюча молекула за будь-яким одним з пп. 2-8, в якій зазначена пара VH/VL утворює частину конструктору антитіла, наприклад, біспецифічний конструктор антитіла.

10. Зв'язуюча молекула за п. 9, де пара VH/VL, як визначається в будь-якому одному з пп. 2-8, є присутньою в фрагменті антитіла, вибраному з групи, яка складається з Fab-фрагмента, одноланцюгового Fab (scFab) фрагмента, Fv-фрагмента та одноланцюгового (scFv) фрагмент, наприклад, scFv.

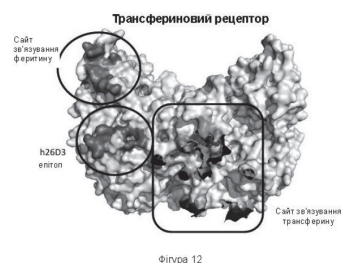
11. Зв'язуюча молекула за будь-яким одним з пп. 9-10, яка додатково містить антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, здатне до селективного зв'язування з мішенню, присутньою в головному мозку ссавця, наприклад, де зазначена мішень є вибраною з групи, яка складається з амілоїд- β пептиду або його похідних або фрагментів, альфа-синуклеїну або його похідних або фрагментів, TAR ДНК-зв'язуючого протеїну 43 (TDP-43) або його похідних або фрагментів, тригерного рецептора, експресованого на мієлоїдних клітинах 2 (TREM2), бета-секретази 1 (BACE1), супероксиддисмутази (SOD), хантингтину, транстиретину, Р-секретази 1, епідермального фактора росту, рецептора епідермального фактора росту 2, Тау, фосфорильованого Тау або його фрагментів, аполіпопротеїну E4, CD20, пріонного протеїну, збагаченої лейциновими повторами кінази 2, паркіну, пресеніліну 2, гамма секретазу, рецептора смерті 6, протеїну-попередника амілоїд- β , p75 рецептора нейротрофіну, нейрегуліну та каспази 6.

12. Фармацевтична композиція, що містить зв'язуючу молекулу за будь-яким одним з попередніх пунктів та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

13. Зв'язуюча молекула за будь-яким одним з пп. 1-11 або композиція за п. 12 для застосування в лікуванні, наприклад, для застосування в терапевтичному лікуванні або для застосування в профілактичному лікуванні.

14. Зв'язуюча молекула або композиція для застосування за п. 13, де терапія або профілактика стосується нейродегенеративного розладу, наприклад, розладу, вибраного з хвороби Альцгеймера та інших розладів, пов'язаних з агрегацією протеїну А β , черепно-мозкової травми (TBI), деменції з тільцями Леві (LBD), синдрому Дауна (DS), аміотрофічного латерального склерозу (ALS), фронтотемпоральної

деменції, тауопатії, системного амілоїдозу, атеросклерозу, хвороби Паркінсона (PD), деменції при хворобі Паркінсона (PDD), варіанту хвороби Альцгеймера з тільцями Леві, множинної системної атрофії, психозу, шизофренії, хвороби Крейтцфельда-Якоба, хвороби Хантінгтона, та сімейної амілоїдної нейропатії.



Фігура 12

(21) а 2025 05238

(22) 29.03.2024

(51) МПК (2025.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 35/00

(31) 63/456,246

(32) 31.03.2023

(33) US

(31) 63/536,342

(32) 01.09.2023

(33) US

(85) 27.10.2025

(86) PCT/US2024/022187, 29.03.2024

(71) ДЖЕНЕНТЕК, ІНК. (US)

(72) Лінь ВейЮй (US), Лойет Келлі Мішель (US), Масурель Метью (US), Тай Мін (US), Турлі Шеннон Дженніфер (US), Т'ягі Туліка (US), У Янь (US), Чжан Цзяньхуань (US), Кастільйоні Алессандра (US), Чіу Сесілія Пуї Чі (US)

(54) АНТИТІЛО ДО ІНТЕГРИНУ АЛЬФА V БЕТА 8 ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Антитіло або його антигензв'язувальна частина, що специфічно зв'язується з $\alpha v \beta 8$, причому антитіло або його антигензв'язувальна частина проявляє щонайменше одну з наступних властивостей:

(а) зв'язується з $\alpha v \beta 8$ людини з K_d 1 нМ або менше;

(б) зв'язується з $\alpha v \beta 8$ миші з K_d 1 нМ або менше;

(в) зв'язується з $\alpha v \beta 8$ яванського макака з K_d 1 нМ або менше;

(г) інгібує $\alpha v \beta 8$ -опосередковану активацію LTGF β 1 та LTGF β 3, представлену та/або асоційовану з білком 32, що містить багаті лейцином повтори людини (LRRC32), LRRC32 та/або латентними TGF β -зв'язувальними білками (LTBP); та/або

(д) блокує зв'язування пептиду TGF β з $\alpha v \beta 8$.

2. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за п. 1, що містить варіабельний домен легкого ланцюга (VL), що містить CDR-L1, CDR-L2 та CDR-L3, та варіабельний домен важкого ланцюга (VH), що містить CDR-H1, CDR-H2 та CDR-H3, причому:

(а) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:152, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:153;

(б) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:154, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:155;

(в) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:156, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:157;

(г) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:158, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:159;

(д) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:160, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:161;

(е) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:164, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:165;

(ж) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:166, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:167;

(и) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:7, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:8, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:9, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:10, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:11, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:12;

(к) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:13, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:14, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:15, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:16, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:17, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:18;

(л) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:19, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:20, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:21, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:22, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:23, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:24;

(м) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:25, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:26, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:27, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:28, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:29, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:30;

(н) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:31, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:32, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:33, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:34, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:35, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:36;

(п) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:37, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:38, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:39, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:40, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:41, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:42;

(р) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:150, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:151;

(с) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:1, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:2, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:3, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:4, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:5, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:6;

(т) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:162, і послідовності

CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:163; або

(у) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:37, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:38, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:39, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:40, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:41, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:42.

3. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за п. 1 або п. 2, що містить VL, що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, і VH, що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, причому послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:166, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:167.

4. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-3, що містить VL, що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, і VH, що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, причому CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:37, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:38, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:39, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:40, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:41, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:42.

5. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за п. 1 або п. 2, що містить VL, що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, і VH, що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, причому послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:154, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:155.

6. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1, 2 та 5, що містить VL, що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, і VH, що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, причому CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:13, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:14, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:15, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:16, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:17, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:18.

7. Антитіло або його антигензв'язувальна частина, що специфічно зв'язується з $\alpha\text{v}\beta 8$, причому антитіло або його антигензв'язувальна частина містить варіабельний домен важкого ланцюга (VH), що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, і варіабельний домен легкого ланцюга (VL), що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, при цьому:

(а) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:152, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:153;

(б) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:154, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:155;

(в) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:156, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:157;

(г) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:158, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:159;

(д) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:160, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:161;

(е) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:164, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:165;

(ж) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:166, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:167;

(и) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:7, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:8, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:9, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:10, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:11, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:12;

(к) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:13, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:14, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:15, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:16, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:17, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:18;

(л) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:19, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:20, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:21, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:22, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:23, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:24;

(м) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:25, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:26, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:27, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:28, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:29, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:30;

(н) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:31, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:32, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:33, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:34, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:35, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:36;

(п) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:37, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:38, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:39, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:40, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:41, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:42;

(р) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:150, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:151;

(с) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:1, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:2, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:3, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:4, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:5, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:6;

(т) послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:162, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:163; або

(у) CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:37, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:38, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:39, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:40, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:41, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:42.

8. Антитіло або його антигензв'язувальна частина, що специфічно зв'язується з $\alpha\text{v}\beta 8$, причому антитіло або його антигензв'язувальна частина містить VH, що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, і VL, що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2, при цьому послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:166, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:167.

9. Антитіло або його антигензв'язувальна частина, що специфічно зв'язується з $\alpha\text{v}\beta 8$, причому антитіло або його антигензв'язувальна частина містить VH, що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, і VL, що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, при цьому CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:37, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:38, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:39, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:40, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:41, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:42.

10. Антитіло або його антигензв'язувальна частина, що специфічно зв'язується з $\alpha\text{v}\beta 8$, причому антитіло або його антигензв'язувальна частина містить VH, що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, і VL, що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, при цьому послідовності CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L2 походять з домену VL з SEQ ID NO:154, і послідовності CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3 походять з домену VH з SEQ ID NO:155.

11. Антитіло або його антигензв'язувальна частина, що специфічно зв'язується з $\alpha\text{v}\beta 8$, причому антитіло або його антигензв'язувальна частина містить VH, що містить CDR-H1, CDR-H2 і CDR-H3, і VL, що містить CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, при цьому CDR-L1 відповідає SEQ ID NO:13, CDR-L2 відповідає SEQ ID NO:14, CDR-L3 відповідає SEQ ID NO:15, CDR-H1 відповідає SEQ ID NO:16, CDR-H2 відповідає SEQ ID NO:17, і CDR-H3 відповідає SEQ ID NO:18.

12. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким з пп. 1-11, яке являє собою моноклональне антитіло.

13. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким з пп. 1-12, яке являє собою гуманізоване або химерне антитіло.

14. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-13, яке являє собою фрагмент антитіла, що специфічно зв'язує $\alpha\text{v}\beta 8$ людини.

15. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-14, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з:

(а) послідовності VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:152, та послідовності VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:153;

(б) послідовності VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:154, та послідовності VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:155;

(в) послідовності VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:156, та послідовності VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:157;

(г) послідовності VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:158, та послідовності VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:159;

(д) послідовності VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:160, та послідовності VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:161;

(е) послідовності VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:164, та послідовності VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:165;

(ж) послідовності VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:166, та послідовності VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:167; та
(и) послідовності VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:162, та послідовності VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:163.

16. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-4, 7-9 та 12-15, що містить послідовність VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:166, та послідовність VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:167.

17. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-2, 5-7 та 10-15, що містить послідовність VL, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:154, та послідовність VH, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності SEQ ID NO:155.

18. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-17, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з:

(а) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:152, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:153;

(б) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:154, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:155;

(в) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:156, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:157;

(г) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:158, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:159;

(д) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:160, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:161;

(е) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:164, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:165;

(ж) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:166, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:167;

(и) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:150, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:151; і

(к) послідовності VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:162, і послідовності VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:163.

19. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-4, 7-9, 12-15, 16 і 18, що містить послідовність VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:166, і послідовність VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:167.

20. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-2, 5-7, 10-15, 17 і 18, що містить послідовність VL, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:154, і послідовність VH, що містить послідовність амінокислот, викладену в SEQ ID NO:155.

21. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-20, яке являє собою повнорозмірне антитіло ізотипу IgG1.

22. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-21, що містить варіантну Fc-ділянку IgG1 зі зниженою ефекторною функцією.

23. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за п. 21 або п. 22, причому Fc-ділянку містить амінокислотні заміни L234A/L235A з нумерацією відповідно до індексу EU за Кабатом.

24. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 21-23, причому Fc-ділянка містить амінокислотну заміну P329G з нумерацією відповідно до індексу EU за Кабатом.

25. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-24, причому антитіло зв'язує $\alpha\text{v}\beta 8$ людини з КД 1 нМ або менше, як виміряно за допомогою поверхневого плазмонного резонансу.

26. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-25, що містить:

(а) важкий ланцюг, що проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:201, і легкий ланцюг, що проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:200;

(б) важкий ланцюг, що проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:203, і легкий ланцюг, що проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:202;

(в) важкий ланцюг, що проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:220, і легкий ланцюг, що проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:200; або

(г) важкий ланцюг, що проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:221, і легкий ланцюг, що проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:202.

27. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-4, 7-9, 12-15, 16, 18, 19 і 21-26, що містить важкий ланцюг, який проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:203, і

легкий ланцюг, який проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:202.

28. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-2, 5-7, 10-15, 17,18 та 20-26, що містить важкий ланцюг, який проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:201, і легкий ланцюг, який проявляє щонайменше 95 % ідентичності послідовності до послідовності амінокислот, викладеної в SEQ ID NO:200.

29. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-28, що містить:

(а) важкий ланцюг SEQ ID NO:201 і легкий ланцюг SEQ ID NO:200;

(б) важкий ланцюг SEQ ID NO:203 і легкий ланцюг SEQ ID NO:202;

(в) важкий ланцюг SEQ ID NO:220 і легкий ланцюг SEQ ID NO:200; або

(г) важкий ланцюг SEQ ID NO:221 і легкий ланцюг SEQ ID NO:202.

30. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-4, 7-9, 12-15, 16, 18, 19, 21-26 та 29, що містить важкий ланцюг SEQ ID NO:203 та легкий ланцюг SEQ ID NO:202 або важкий ланцюг SEQ ID NO:221 та легкий ланцюг SEQ ID NO:202.

31. Антитіло або його антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-2, 5-7, 10-15, 17, 18, 20-26 та 29, що містить важкий ланцюг SEQ ID NO:201 та легкий ланцюг SEQ ID NO:200 або важкий ланцюг SEQ ID NO:220 та легкий ланцюг SEQ ID NO:200.

32. Виділена нуклеїнова кислота, яка кодує антитіло за будь-яким із пп. 1-31.

33. Вектор, який містить нуклеїнову кислоту за п. 32.

34. Клітина-хазяїн, яка містить нуклеїнову кислоту за п. 32 або вектор за п. 33.

35. Спосіб одержання антитіла, що зв'язується з $\alpha\nu\beta 8$, який включає культивування клітини-хазяїна за п. 34 за умов, придатних для експресії антитіла.

36. Спосіб за п. 35, який додатково включає виділення антитіла з клітини-хазяїна.

37. Антитіло, одержане за допомогою способу за п. 36.

38. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло або його антигензв'язувальну частину за будь-яким із пп. 1-31 та фармацевтично прийнятний носій.

39. Спосіб лікування раку у індивідуума, який цього потребує, причому спосіб включає введення індивідууму ефективної кількості антитіла або його антигензв'язувальної частини за будь-яким із пп. 1-31 або фармацевтичної композиції за п. 38.

40. Спосіб лікування раку у пацієнта, який цього потребує, причому спосіб включає введення:

(а) ефективної кількості антитіла або його антигензв'язувального фрагмента за будь-яким із пп. 1-31 або фармацевтичної композиції за п. 38, та

(б) ефективної кількості антагоніста осі PD-1.

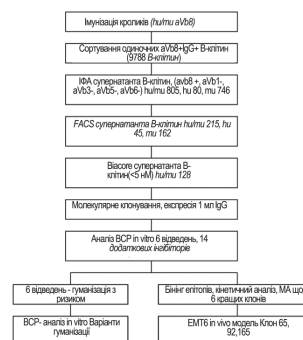
41. Спосіб за п. 40, в якому антагоніст осі PD-1 являє собою антитіло до PD-L1.

42. Спосіб за п. 40 або п. 41, в якому антагоніст осі PD-1 являє собою атезолізумаб.

43. Спосіб за будь-яким із пп. 39-42, який додатково включає оцінку рівня $\alpha\nu\beta 6$, експресованого при раку.

44. Спосіб за будь-яким із пп. 39-43, в якому рак є вибраним із переліку, що складається з раку яєчників, потрійно-негативного раку молочної залози,

недрібноклітинного раку легені, колоректального раку, холангіокарциноми, раку ендометрію, папілярно-го раку нирок та раку сечового міхура.



Фиг. 1

(21) а 2025 03463

(22) 15.01.2020

(51) МПК (2025.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

A61K 35/17 (2025.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00

(31) 62/793,973

(32) 18.01.2019

(33) US

(62) a202104710, 15.01.2020

(71) ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Аттас Рикардо (US), Ганезан Раджжумар (US), Годе Франсуа (US), Гайдріх Бредлі Дж. (US), Джонс Кармен Бака (US), Лі Джон (US), Лі Інчже (US), Сінгт Санджайа (US), Венкатарамані Сатхія (US)

(54) ХИМЕРНІ АНТИГЕННІ РЕЦЕПТОРИ GPRC5D ТА КЛІТИНИ, ЩО ЇХ ЕКСПРЕСУЮТЬ

(57) 1. Химерний антигенний рецептор (CAR), що містить позаклітинний антигензв'язувальний домен, трансмембранний домен і внутрішньоклітинний сигнальний домен, де позаклітинний антигензв'язувальний домен містить:

ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDR1), що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 66, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 67, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 68;

ділянку важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDR1), що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 58, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60;

ділянку 1 важкого ланцюга, яка визначає комплементарність (CDR1), що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 39, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 41;

CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 42, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 43,

і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 44; або

CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 45, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 46, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 47;

де позаклітинний антигензв'язувальний домен зв'язує антиген G-білок-спряжених рецепторів, сімейство C, група 5, член D (GPC5D).

2. CAR за п. 1, де:

позаклітинний антигензв'язувальний домен містить CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 66, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 67, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 68, додатково містить CDR1 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 69, CDR2 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 70, і CDR3 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 71;

позаклітинний антигензв'язувальний домен містить CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 58, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 60, додатково містить CDR1 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61, CDR2 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 62, і CDR3 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 63;

позаклітинний антигензв'язувальний домен містить CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 39, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 40, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 41, додатково містить CDR1 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 48, CDR2 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 49, і CDR3 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 50;

позаклітинний антигензв'язувальний домен містить CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 42, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 43, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 44, додатково містить CDR1 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 51, CDR2 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 52, і CDR3 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53; або

позаклітинний антигензв'язувальний домен містить CDR1 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 45, CDR2 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 46, і CDR3 важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 47, додатково містить CDR1 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 54, CDR2 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 55, і CDR3 легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56.

3. CAR за п. 1 або п. 2, де позаклітинний антигензв'язувальний домен містить варіабельну ділянку легкого ланцюга (LCVR), що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 73, 65, 1, 3 і 5, або варіабельну ділянку важкого ланцюга (HCVR), що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 72, 64, 2, 4 і 6, або комбінацію LCVR, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 73, 65, 1, 3 і 5, та HCVR, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 72, 64, 2, 4 і 6.

4. CAR за пп. 1-3, де позаклітинний антигензв'язувальний домен містить:

варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 73, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 72;

варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 65, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 64;

варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2;

варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4;

або

варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6.

5. CAR за будь-яким із пп. 1-4, де позаклітинний антигензв'язувальний домен містить одноланцюговий варіабельний фрагмент (scFv).

6. CAR за п. 5, де scFv містить лінкерний поліпептид між варіабельною ділянкою легкого ланцюга і варіабельною ділянкою важкого ланцюга.

7. CAR за п. 6, де лінкерний поліпептид містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 7.

8. CAR за будь-яким із пп. 5-7, де scFv містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 78, 77, 75, 76, 8, 9, 10, 25 і 26.

9. CAR за будь-яким із пп. 1-8, де позаклітинний антигензв'язувальний домен містить сигнальний поліпептид.

10. CAR за п. 9, де сигнальний поліпептид містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 11.

11. CAR за будь-яким із пп. 1-10, де внутрішньоклітинний сигнальний домен містить поліпептидний компонент, вибраний із групи, що складається з компонента члена 9 суперсімейства рецепторів TNF (CD137), компонента дзета-ланцюга T-клітинного поверхневого глікопротеїну CD3 (CD3z), компонента кластера диференціації (CD27), компонента члена суперсімейства кластерів диференціації та їхніх комбінацій.

12. CAR за п. 11, де компонент CD137 містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 12.

13. CAR за п. 11, де компонент CD3z містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 13.

14. CAR за п. 11, де внутрішньоклітинний сигнальний домен містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 14.

15. CAR за будь-яким із пп. 1-14, де трансмембранний домен містить поліпептид трансмембранної ділянки CD8a (CD8a-TM).

16. CAR за п. 15, де поліпептид CD8a-TM містить амінокислотну послідовність із SEQ ID NO: 15.

17. CAR за будь-яким із пп. 1-16, який додатково містить шарнірну ділянку, що зв'язує трансмембранний домен з позаклітинним антигензв'язувальним доменом.

18. CAR за п. 17, де шарнірна ділянка являє собою шарнірну ділянку CD8a.

19. CAR за п. 18, де шарнірна ділянка CD8a містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 16.

20. CAR за будь-яким із пп. 1-19, де позаклітинний антигензв'язувальний домен містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 82, 81, 80, 79, 17, 18, 19, 21 і 22.

21. CAR за будь-яким із пп. 1-20, де CAR містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 86, 85, 83, 84, 27, 28, 29, 30, 31 і 32.

22. Виділений лімфоцит, що експресує CAR за будь-яким із пп. 1-21.

23. Виділений лімфоцит за п. 22, де лімфоцит являє собою Т-лімфоцит.

24. Виділений лімфоцит за п. 23, де Т-лімфоцит являє собою ненавчену Т-клітину.

25. Виділений лімфоцит за п. 23, де Т-лімфоцит являє собою стовбурову Т-клітину пам'яті.

26. Виділений лімфоцит за п. 23, де Т-лімфоцит являє собою центральну Т-клітину пам'яті.

27. Виділений лімфоцит за будь-яким із пп. 23-26, де Т-лімфоцит являє собою CD4+.

28. Виділений лімфоцит за будь-яким із пп. 23-26, де Т-лімфоцит являє собою CD8+.

29. Виділений лімфоцит за будь-яким із пп. 23-26, де Т-лімфоцит являє собою CD4+ і CD8+.

30. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, яка кодує CAR за будь-яким із пп. 1-29.

31. Виділена молекула нуклеїнової кислоти за п. 30, де молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 90, 89, 87, 88, 33, 34, 35, 36, 37 і 38.

32. Виділена молекула нуклеїнової кислоти за п. 30, де молекула нуклеїнової кислоти містить нуклеотидну послідовність, яка щонайменше на 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентична нуклеотидній послідовності SEQ ID NO: 90, 89, 87, 88, 33, 34, 35, 36, 37 і 38.

33. Вектор, що містить молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким із пп. 30-32.

34. Клітина, що експресує молекулу нуклеїнової кислоти за будь-яким із пп. 30-32.

35. Фармацевтична композиція, яка містить: ефективну кількість лімфоцита за будь-яким із пп. 22-29.

36. Фармацевтична композиція, яка містить: ефективну кількість лімфоцита за будь-яким із пп. 22-29, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

37. CAR за будь-яким із пп. 1-21 або фармацевтична композиція за п. 35 або 36 для застосування в терапії.

38. CAR за будь-яким із пп. 1-21 або фармацевтична композиція за п. 35 або п. 36 для застосування в способі лікування суб'єкта, що має рак.

39. Спосіб лікування суб'єкта, що має рак, причому вказаний спосіб включає:

введення терапевтично ефективної кількості лімфоцита за будь-яким із пп. 22-29 суб'єкту, який цього потребує, завдяки чому лімфоцити викликають загибель ракових клітин у суб'єкта.

40. Спосіб за п. 39 або п. 40, або CAR, або фармацевтична композиція для застосування у способі за п. 38, де рак вибраний, але не обмежуючись цим, з раку легені, раку шлунка, раку товстої кишки, гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинної карциноми, уротеліальної карциноми сечового міхура, метастатичної меланоми, раку молочної залози, раку яєчника, раку шийки матки, раку голови і шиї, раку підшлункової залози, гліоми, гліобластоми, а також неходжкінської лімфоми (НХЛ), гострого лімфоцитарного лейкозу (ГЛЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлогенного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи (ММ), в'ялопротікаючої множинної мієломи (SMM), гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) та їхніх комбінацій.

41. Спосіб за п. 39 або п. 40, або CAR, або фармацевтична композиція для застосування у способі за п. 38 або п. 40, де рак являє собою множинну мієлому.

42. Спосіб вибіркового знищення ракової клітини, причому спосіб включає:

взаємодію ракової клітини з лімфоцитом за будь-яким із пп. 22-29, в результаті чого лімфоцити викликають загибель ракової клітини.

43. Спосіб за п. 42, де ракова клітина може бути вибрана, але не обмежуючись цим, з раку легені, раку шлунка, раку товстої кишки, гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинної карциноми, уротеліальної карциноми сечового міхура, метастатичної меланоми, раку молочної залози, раку яєчника, раку шийки матки, раку голови і шиї, раку підшлункової залози, гліоми, гліобластоми, а також неходжкінської лімфоми (НХЛ), гострого лімфоцитарного лейкозу (ГЛЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлогенного лейкозу (ХМЛ), в'ялопротікаючої множинної мієломи (SMM), множинної мієломи (ММ), гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ) та їхніх комбінацій.

44. Спосіб за п. 42, де ракова клітина являє собою клітину множинної мієломи.

45. Спосіб виявлення наявності раку в суб'єкта, що включає:

(а) взаємодію із зразком клітини, отриманим від суб'єкта з CAR за п. 1, в результаті чого утворюється клітинний комплекс CAR, і

(б) виявлення комплексу, де виявлення комплексу свідчить про наявність раку в суб'єкта.

(21) а 2024 02371
(22) 03.10.2022

(51) МПК
C07K 16/46 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(31) 21306386.0

(32) 04.10.2021

(33) EP

(85) 06.05.2024

(86) РСТ/EP2022/077455, 03.10.2022

(71) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬС (FR)

(72) Андерсен Даніель (DK), Лужель Бруно (FR), Меландер Ева Марія Карлсен (SE), Ненсі-Портебуа Ванесса (FR), Окана Фернандес Альберто (ES), П'єрра Марі-Жанн (FR), Ухленброк Франціска Катаріна (DK)

(54) ТЕРАПІЯ РАКУ, НАПРАВЛЕНА НА NKG2A

(57) 1. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина, що конкурує або перехресно конкурує за зв'язування з NKG2A людини або зв'язується з тим самим епітопом NKG2A людини, що і антитіло, яке містить амінокислотні послідовності важкого і легкого ланцюгів SEQ ID NO: 9 і 10 відповідно або SEQ ID NO: 19 і 20 відповідно; і необов'язково в комбінації з

антитілом до PD-1 або антитілом до PD-L1, або їхніми антигензв'язувальними частинами; і необов'язково

компонентом антитіла до EGFR, що містить одне або два антитіла до EGFR або їхні антигензв'язувальні частини, або антитіло до HER2

для застосування в посиленні імунітету у пацієнта-людини, який потребує цього.

2. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 1, де антитіло або антигензв'язувальна частина або комбінація являє собою:

а) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину та антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальну частину;

б) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину та антитіло до PD-L1 або його антигензв'язувальну частину;

в) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину, антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальну частину; та компонент анти-EGFR;

г) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину, антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальну частину та антитіло до HER2 або його антигензв'язувальну частину;

д) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину, антитіло до PD-L1 або його антигензв'язувальну частину; та компонент анти-EGFR; або

е) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину, антитіло до PD-L1 або його антигензв'язувальну частину та антитіло до HER2 або його антигензв'язувальну частину.

3. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за пп. 1 або 2, де ділянки, що визначають комплементарність важкого ланцюга (H-CDR) 1-3 та ділянки, що визначають комплементарність легкого ланцюга (L-CDR) 1-3 антитіла до NKG2A, містять амінокислотні послідовності:

а) SEQ ID NO: 1-6 відповідно; або

б) SEQ ID NO: 11-16 відповідно.

4. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 3, який **відрізняється** тим, що варіабельний домен важкого ланцюга (VH) і варіабельний домен легкого ланцюга (VL) антитіла до NKG2A містять амінокислотні послідовності:

а) SEQ ID NO: 7 і 8 відповідно; або

б) SEQ ID NO: 17 та 18 відповідно.

5. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 4, де важкий ланцюг (HC) і легкий ланцюг (LC) антитіла до NKG2A містять амінокислотні послідовності:

а) SEQ ID NO: 9 і 10 відповідно; або

б) SEQ ID NO: 19 та 20 відповідно.

6. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-5, де ділянки, що визначають комплементарність важкого ланцюга (H-CDR) 1-3 та ділянки, що визначають комплементарність легкого ланцюга (L-CDR) 1-3 антитіла до PD-1, містять амінокислотні послідовності:

а) SEQ ID NO: 21-26 відповідно;

б) SEQ ID NO: 31-36 відповідно;

в) SEQ ID NO: 41-46 відповідно;

г) SEQ ID NO: 51-56 відповідно;

д) SEQ ID NO: 61-66 відповідно; або

е) SEQ ID NO: 71-76 відповідно.

7. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 6, де варіабельний домен важкого ланцюга (VH) і варіабельний домен легкого ланцюга (VL) антитіла до PD-1 містять амінокислотні послідовності:

а) SEQ ID NO: 27 та 28 відповідно;

б) SEQ ID NO: 37 та 38 відповідно;

в) SEQ ID NO: 47 та 48 відповідно;

г) SEQ ID NO: 57 та 58 відповідно;

д) SEQ ID NO: 67 та 68 відповідно; або

е) SEQ ID NO: 77 та 78 відповідно.

8. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 7, де важкий ланцюг (HC) і легкий ланцюг (LC) антитіла до PD-1 містять амінокислотні послідовності:

а) SEQ ID NO: 29 та 30 відповідно;

б) SEQ ID NO: 39 та 40 відповідно;

в) SEQ ID NO: 49 та 50 відповідно;

г) SEQ ID NO: 59 та 60 відповідно;

д) SEQ ID NO: 69 та 70 відповідно; або

е) SEQ ID NO: 79 та 80 відповідно.

9. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-5, де антитіло до PD-1 являє собою ніволумаб, пембролізумаб, цеміплімаб, достарлімаб або ретифанлімаб.

10. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-5, де ділянки, що визначають комплементарність важкого ланцюга (H-CDR) 1-3 та ділянки, що визначають комплементарність легкого ланцюга (L-CDR) 1-3 антитіла до PD-L1, містять амінокислотні послідовності:

а) SEQ ID NO: 81-86 відповідно;

б) SEQ ID NO: 91-96 відповідно; або

в) SEQ ID NO: 101-106 відповідно.

11. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 10,

де варіабельний домен важкого ланцюга (VH) і варіабельний домен легкого ланцюга (VL) антитіла до PD-L1 містять амінокислотні послідовності:

- a) SEQ ID NO: 87 та 88 відповідно;
- b) SEQ ID NO: 97 і 98 відповідно; або
- c) SEQ ID NO: 107 та 108 відповідно.

12. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 11, де важкий ланцюг (HC) і легкий ланцюг (LC) антитіла до PD-L1 містять амінокислотні послідовності:

- a) SEQ ID NO: 89 та 90 відповідно;
- b) SEQ ID NO: 99 та 100 відповідно; або
- c) SEQ ID NO: 109 та 110 відповідно.

13. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-5, де антитіло до PD-L1 є атезолізумабом, авелумабом або дурвалумабом.

14. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-13, де компонент анти-EGFR містить антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину з ділянками, що визначають комплементарність важкого ланцюга (H-CDR) 1-3, та ділянками, що визначають комплементарність легкого ланцюга (L-CDR) 1-3, які містять амінокислотні послідовності:

- a) SEQ ID NO: 111-116 відповідно;
- b) SEQ ID NO: 121-126 відповідно;
- c) SEQ ID NO: 131-136 відповідно; або
- d) SEQ ID NO: 141-146 відповідно.

15. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 14, де анти-EGFR компонент містить антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину з варіабельним доменом важкого ланцюга (VH) і варіабельним доменом легкого ланцюга (VL), які містять амінокислотні послідовності:

- a) SEQ ID NO: 117 та 118 відповідно;
- b) SEQ ID NO: 127 та 128 відповідно;
- c) SEQ ID NO: 137 та 138 відповідно; або
- d) SEQ ID NO: 147 та 148 відповідно.

16. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 15, де компонент анти-EGFR містить антитіло до EGFR з важким ланцюгом (HC) і легким ланцюгом (LC), які містять амінокислотні послідовності:

- a) SEQ ID NO: 119 та 120 відповідно;
- b) SEQ ID NO: 129 та 130 відповідно;
- c) SEQ ID NO: 139 та 140 відповідно; або
- d) SEQ ID NO: 149 та 150 відповідно.

17. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-13, де анти-EGFR компонент містить антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину з ділянками, що визначають комплементарність важкого ланцюга (H-CDR) 1-3, та ділянками, що визначають комплементарність легкого ланцюга (L-CDR) 1-3, які містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 131-136 відповідно, та антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину з H-CDR1-3 та L-CDR1-3, які містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 141-146 відповідно.

18. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 17, де анти-EGFR компонент містить антитіло до EGFR

або його антигензв'язувальну частину з варіабельним доменом важкого ланцюга (VH) і варіабельним доменом легкого ланцюга (VL), які містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 137 і 138 відповідно, і антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину з VH і VL, які містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 147 і 148 відповідно.

19. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 18, де компонент анти-EGFR містить антитіло до EGFR з важким ланцюгом (HC) і легким ланцюгом (LC), які містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 139 і 140 відповідно, і антитіло до EGFR з HC і LC, які містять амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 149 і 150 відповідно.

20. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що анти-EGFR компонент являє собою цетуксимаб, панітумаб, футуксимаб, модотуксимаб або футуксимаб+модотуксимаб.

21. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що ділянки, що визначають комплементарність важкого ланцюга (H-CDR) 1-3 та ділянки, що визначають комплементарність легкого ланцюга (L-CDR) 1-3 антитіла до HER2, містять амінокислотні послідовності:

- a) SEQ ID NO: 151-156 відповідно; або
- b) SEQ ID NO: 161-166 відповідно.

22. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 21, де варіабельний домен важкого ланцюга (VH) і варіабельний домен легкого ланцюга (VL) антитіла до HER2 містять амінокислотні послідовності:

- a) SEQ ID NO: 157 та 158 відповідно; або
- b) SEQ ID NO: 167 та 168 відповідно.

23. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 22, де важкий ланцюг (HC) і легкий ланцюг (LC) антитіла до HER2 містять амінокислотні послідовності:

- a) SEQ ID NO: 159 та 160 відповідно; або
- b) SEQ ID NO: 169 та 170 відповідно.

24. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 21-23, де антитіло до HER2 або антигензв'язувальна частина кон'юговані з DXd або DM1.

25. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-13, де антитіло до HER2 являє собою трастузумаб, маргетуксимаб, трастузумаб дексрутекан або трастузумаб емтанзин.

26. Комбінація для застосування за п. 1, де комбінацію вибирають з такого:

- a) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 і L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1-6 відповідно; і антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 і L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31-36 відповідно;
- b) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності VH і VL SEQ ID NO: 7 і 8 відповідно; й антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності VH і VL SEQ ID NO: 37 і 38 відповідно; або

а) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 та L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1-6 відповідно; антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 і L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31-36 відповідно; і компонент анти-EGFR, що містить антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 та L-CDR1-3

SEQ ID NO: 131-136 відповідно, та антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 та L-CDR1-3 SEQ ID NO: 141-146 відповідно;

b) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності VH і VL SEQ ID NO: 7 і 8 відповідно;

антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності VH і VL SEQ ID NO: 37 і 38 відповідно; і

компонент анти-EGFR, що містить антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину, що містить амінокислотні послідовності VH та VL SEQ ID NO: 137 та 138 відповідно, та антитіло до EGFR або його антигензв'язувальну частину, що містить амінокислотні послідовності VH та VL SEQ ID NO: 147 та 148 відповідно; або

c) антитіло до NKG2A, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 9 і 10 відповідно;

антитіло до PD-1, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 39 і 40 відповідно; і

компонент анти-EGFR, що містить антитіло до EGFR, що містить амінокислотні послідовності HC та LC SEQ ID NO: 139 та 140 відповідно, та антитіло до EGFR, що містить амінокислотні послідовності HC та LC SEQ ID NO: 149 та 150 відповідно.

32. Комбінація для застосування за п. 1, де комбінацію вибирають з такого:

a) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 і L-CDR1-3 SEQ ID NO: 1-6 відповідно; антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 і L-CDR1-3 SEQ ID NO: 31-36 відповідно; і антитіло до EGFR або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 і L-CDR1-3 SEQ ID NO: 111-116 відповідно;

b) антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності VH і VL SEQ ID NO: 7 і 8 відповідно; антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності VH і VL SEQ ID NO: 37 і 38 відповідно; й антитіло до EGFR або його антигензв'язувальна частина, що містить амінокислотні послідовності VH і VL SEQ ID NO: 117 і 118 відповідно; або

c) антитіло до NKG2A, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 9 і 10 відповідно; антитіло до PD-1, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 39 і 40 відповідно; й антитіло до EGFR, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 119 і 120 відповідно.

33. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-32, де антитіла або антигензв'язувальні частини вводять пацієнту одночасно.

34. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-32, де антитіла або антигензв'язувальні частини вводять пацієнту послідовно.

35. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-34, де пацієнт має рак.

36. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 35,

де рак є гематологічним злоякісним новоутворенням.

37. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 35, де рак є солідною пухлиною.

38. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 37, де рак являє собою колоректальний рак, рак шлунка або гастроезофагеальний рак.

39. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-38, де антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину вводять у дозі 8, 20, 100, 300, 750 або 1500 мг, і необов'язково антитіло або частину вводять кожні два або три тижні.

40. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-39, де антитіло до PD-1 або антитіло до PD-L1 або їхні антигензв'язувальні частини вводять у дозі 200 мг, і необов'язково антитіло або частину вводять кожні два або три тижні.

41. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-40, де антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину вводять у 21-денному або 28-денному циклі.

42. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 1-41, де антитіло до PD-1 або антитіло до PD-L1 або їхні антигензв'язувальні частини вводять одночасно з антитілом до NKG2A або після одного циклу антитіла до NKG2A.

43. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-42, де анти-EGFR компонент вводять у дозі 6 мг/кг, 9 мг/кг або навантажувальній дозі 9 мг/кг, а потім 6 мг/кг, і необов'язково компонент вводять щотижня або кожні два тижні.

44. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-42, де антитіло до HER2 або його антигензв'язувальну частину вводять у дозі 15 мг/кг, і необов'язково антитіло або частину вводять кожні три або кожні чотири тижні.

45. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-44, де антитіла або антигензв'язувальні частини готують для внутрішньовенної інфузії.

46. Антитіло до NKG2A, що містить амінокислотні послідовності HC та LC SEQ ID NO: 9 та 10 відповідно для застосування в лікуванні солідної злоякісної пухлини на пізній стадії у пацієнта, де антитіло вводять у дозі 8, 20, 100, 300, 750 або 1500 мг кожні два тижні шляхом в/в інфузії.

47. Антитіло до NKG2A, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 9 і 10 відповідно, та антитіло до PD-1, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 39 і 40 відповідно, для застосування в лікуванні солідної злоякісної пухлини на пізній стадії у пацієнта,

де антитіло до NKG2A вводять у дозі 20, 100, 300, 750 або 1500 мг кожні три тижні шляхом в/в інфузії, та де після завершення 21-денного циклу введення антитіла до NKG2A антитіло до PD-1 вводять у дозі 200 мг кожні три тижні шляхом в/в інфузії.

48. Антитіло до NKG2A, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 9 і 10 відповідно, в комбінації з антитілом до PD-1, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 39 і 40 відповідно; та

антитілом до HER2, що містить амінокислотні послідовності HC та LC SEQ ID NO: 159 та 160 відповідно, для застосування в лікуванні метастатичного раку шлунка HER2⁺ у пацієнта, причому необов'язково, де рак є локально поширеним та/або нерезектабельним, і

необов'язково, якщо пацієнт зазнав невдачі при застосуванні стандартної терапії першої лінії.

49. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина або комбінація для застосування за п. 48, де антитіло до NKG2A вводять у дозі 20, 100, 300, 750 або 1500 мг кожні два тижні, після завершення 21-денного циклу введення антитіла до NKG2A антитіло до PD-1 вводять у дозі 200 мг кожні три тижні, та антитіло до HER2 вводять у дозі 15 мг/кг кожні три або чотири тижні,

де антитіла вводять шляхом в/в інфузії.

50. Антитіло до NKG2A, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 9 і 10 відповідно, в комбінації з антитілом до PD-1, що містить амінокислотні послідовності HC і LC SEQ ID NO: 69 і 70 відповідно, та компонентом анти-EGFR, що містить антитіло до EGFR, що містить амінокислотні послідовності HC та LC SEQ ID NO: 139 та 140 відповідно, та антитіло до EGFR, що містить амінокислотні послідовності HC та LC SEQ ID NO: 149 та 150 відповідно, для застосування в лікуванні метастатичного колоректального раку у пацієнта, необов'язково, при цьому пацієнт має низький статус мікросателітної нестабільності, та необов'язково пацієнт (i) без мутацій RAS в будь-якому з наступних кодонів: кодони 12 і 13 в екзоні 2, кодони 59 і 61 в екзоні 3 і кодони 117 і 146 в екзоні 4; та/або (ii) без мутації BRAF V600E.

51. Антитіло до NKG2A в комбінації з антитілом до PD-1 та компонентом анти-EGFR, що містить антитіло до EGFR, та антитілом до EGFR для застосування за п. 50, де антитіло до NKG2A вводять у дозі 20, 100, 300, 750 або 1500 мг кожні два тижні, після завершення 28-денного циклу введення антитіла до NKG2A антитіло до PD-1 вводять у дозі 200 мг кожні два тижні, та

компонент анти-EGFR вводять у навантажувальній дозі 9 мг/кг з подальшою дозою 6 мг/кг кожен один або кожні два тижні,

де антитіла вводять шляхом в/в інфузії.

52. Антитіло або комбінація для застосування за будь-яким із пп. 1-51, де застосування додатково включає введення пацієнту променевої терапії або щонайменше одного з хіміотерапевтичного засобу, протипухлинного засобу та антиангіогенного засобу.

53. Мультиспецифічне антитіло, яке специфічно зв'язується з:

- a) NKG2A людини та PD-1 людини;
- b) NKG2A людини та PD-L1 людини;
- v) NKG2A людини, PD-1 людини та EGFR людини;
- г) NKG2A людини, PD-1 людини та HER2 людини;
- е) NKG2A людини, PD-L1 людини та EGFR людини; або
- ф) NKG2A людини, PD-L1 людини та HER2 людини.

54. Мультиспецифічне антитіло за п. 53, що містить: а) антигензв'язувальний домен антитіла до NKG2A, як визначено в будь-якому з пп. 1-5, і антигензв'язувальний домен антитіла до PD-1, як визначено в будь-якому з пп. 6-9;

b) антигензв'язувальний домен антитіла до NKG2A за будь-яким із пп. 1-5 та антигензв'язувальний домен антитіла до PD-L1 за будь-яким із пп. 10-13;

с) антигензв'язувальний домен антитіла до NKG2A за будь-яким із пп. 1-5, антигензв'язувальний домен антитіла до PD-1 за будь-яким із пп. 6-9 та антигензв'язувальну частину одного або двох антитіл до EGFR за будь-яким із пп. 14-17;

d) антигензв'язувальний домен антитіла до NKG2A за будь-яким із пп. 1-5, антигензв'язувальний домен антитіла до PD-1 за будь-яким із пп. 6-9 і антигензв'язувальну частину антитіла до HER2 за будь-яким із пп. 21-25;

е) антигензв'язувальний домен антитіла до NKG2A за будь-яким із пп. 1-5, антигензв'язувальний домен антитіла до PD-L1 за будь-яким із пп. 10-13 та антигензв'язувальну частину одного або двох антитіл до EGFR за будь-яким із пп. 14-17; або

ф) антигензв'язувальний домен антитіла до NKG2A за будь-яким із пп. 1-5, антигензв'язувальний домен антитіла до PD-L1 за будь-яким із пп. 10-13 і антигензв'язувальну частину антитіла до HER2 за будь-яким із пп. 21-25.

55. Фармацевтична композиція, що містить антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальну частину за будь-яким із пп. 1-5, і додатково містить:

a) антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальну частину;

b) антитіло до PD-L1 або його антигензв'язувальну частину;

с) антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальну частину та компонент анти-EGFR;

d) антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальну частину та антитіло до HER2 або його антигензв'язувальну частину;

е) антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальну частину та компонент анти-EGFR; або

ф) антитіло до PD-L1 або його антигензв'язувальну частину та антитіло до HER2 або його антигензв'язувальну частину;

та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

56. Фармацевтична композиція за п. 55, де антитіло до PD-1 або його антигензв'язувальна частина є таким, як визначено в будь-якому із пп. 6-9.

57. Фармацевтична композиція за п. 55, де антитіло до PD-L1 або його антигензв'язувальна частина є таким, як визначено в будь-якому із пп. 10-13.

58. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 55-57, де компонент анти-EGFR є таким, як визначено за будь-яким із пп. 14-20.

59. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 55-57, де антитіло до HER2 або його антигензв'язувальна частина є таким, як визначено за будь-яким із пп. 21-25.

60. Фармацевтична композиція, що містить антитіла для застосування за будь-яким із пп. 1-53.

61. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 55-60 для застосування в лікуванні пацієнта-людини за будь-яким із пп. 1-52.

62. Антитіло до NKG2A або його антигензв'язувальна частина, як визначено в будь-якому з пп. 1-5, в комбінації з:

- а) антитілом до PD-1 або його антигензв'язувальною частиною, як визначено в будь-якому з пп. 6-9;
- б) антитілом до PD-L1 або його антигензв'язувальною частиною, як визначено в будь-якому з пп. 10-13;
- с) антитілом до PD-1 або його антигензв'язувальною частиною, як визначено за будь-яким із пп. 6-9, та компонентом анти-EGFR, як визначено за будь-яким із пп. 14-20;
- б) антитілом до PD-1 або його антигензв'язувальною частиною, як визначено в будь-якому з пп. 6-9, і антитілом до HER2 або його антигензв'язувальною частиною, як визначено в будь-якому з пп. 21-25;
- с) антитілом до PD-L1 або його антигензв'язувальною частиною, як визначено за будь-яким із пп. 10-13, та компонентом анти-EGFR, як визначено за будь-яким із пп. 14-20; або
- д) антитілом до PD-L1 або його антигензв'язувальною частиною, як визначено в будь-якому з пп. 10-13, і антитілом до HER2 або його антигензв'язувальною частиною, як визначено в будь-якому з пп. 21-25; для застосування в лікуванні пацієнта-людини за будь-яким із пп. 1-52.

C 12

(21) а 2024 02315

(22) 03.10.2022

(51) МПК

C12N 9/22 (2006.01)

C12N 15/82 (2006.01)

(31) 63/251,859

(32) 04.10.2021

(33) US

(85) 01.05.2024

(86) PCT/US2022/077448, 03.10.2022

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСЕЗ, ІНК. (US)

(72) Міллер Маріса (US), О'Коннор Девін (US)

(54) СПОСОБИ ПОКРАЩЕННЯ ФЕРТИЛЬНОСТІ КВІТОК ТА УРОЖАЙНОСТІ НАСІННЯ

(57) 1. Рослина кукурудзи або її рослинна частина, що містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені фактора транскрипції Short Internodes (SHI), який кодує фактор транскрипції SHI, що містить ДНК-зв'язувальний домен цинкового пальця (домен ZnF), причому мутація порушує зв'язування фактора транскрипції сімейства SHI із ДНК, де ендегенний ген фактора транскрипції SHI

(а) кодує поліпептид, який має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:74 або SEQ ID NO:106;

(б) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 або 97;

(с) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей з SEQ ID NOs:69, 70, 72, 73, 104 або 105; та/або

(d) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86 або 87.

2. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 1, де фактор транскрипції SHI регулює фертильність квіток, кількість насіння та/або масу насіння.

3. Рослина кукурудзи або її рослинна частина п. 1 або п. 2, де ген фактора транскрипції SHI кодує домен ZnF, причому домен ZnF закодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:75-78, або її ділянки.

4. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де ген фактора транскрипції SHI кодує домен ZnF, причому домен ZnF закодований послідовністю, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності SEQ ID NO:77 або SEQ ID NO:78, або її ділянки.

5. Рослина кукурудзи або її рослинна частина п. 3 або п. 4, де ділянка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NO:79-83, або кодує поліпептид, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності з SEQ ID NO:88 або SEQ ID NO:89.

6. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація являє собою заміщення основи, делецію основи та/або інерцію основи.

7. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація містить заміщення основи на А, Т, G або С.

8. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація являє собою заміщення щонайменше однієї пари основ.

9. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше одна мутація в ендегенному гені, що кодує фактор транскрипції SHI, містить делецію основи.

10. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 6 або п. 9, де делеція основи містить делецію в рамці читування.

11. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з п. 6, 9 або 10, де делеції основи включає в себе делецію всього або частини домену ZnF, закодованого геном фактора транскрипції SHI.

12. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з п. 6 або 9-11, де делеції основи включає в себе делецію, щонайменше, одного нуклеотиду від позиції 450 до позиції 542 та/або від позиції 400 до позиції 554 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69, від позиції 289 до позиції 381 та/або від позиції 239 до позиції 381 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:70, від позиції 683 до позиції 775 та/або від позиції 639 до позиції 787 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:72, та/або від позиції 304 до позиції 396 та/або від позиції 260 до позиції 408 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:73.

13. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з п. 6 або 9-12, де делеції основи вклю-

чає делецію трьох або більше послідовних нуклеотидів від позиції 440 до позиції 485 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69, від позиції 279 до позиції 324 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:70, від позиції 673 до позиції 718 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:72, та/або від позиції 294 до позиції 339 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:73.

14. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 6 або 9-13, де делеція основи призводить до делеції одного або більше амінокислотних залишків домену ZnF фактора транскрипції SHI.

15. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 6 або 9-14, де делеція основи призводить до делеції щонайменше 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, 27, 28, 29, 30, 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, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 або 84 амінокислотних залишків в SEQ ID NO:88 або SEQ ID NO: 89.

16. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 6 або 9-15, де делеція основи призводить до делеції щонайменше одного або більше амінокислотних залишків домену ZnF фактора транскрипції SHI від позиції 95 до позиції 178 та/або від позиції 80 до позиції 178 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:71, та/або від позиції 100 до позиції 183 та/або від позиції 87 до позиції 183 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:74.

17. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з пп. 6-8, де заміщення основи призводить до заміщення амінокислоти.

18. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за п. 17, де заміщення амінокислоти порушує зв'язування фактора транскрипції SHI з ДНК.

19. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація є домінантною негативною мутацією, напівдомінантною мутацією, слабкою мутацією з втратою функції, гіпоморфною мутацією або нульовою мутацією.

20. Рослина кукурудзи або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше, одна мутація призводить до мутованого гена фактора транскрипції SHI, який має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 або 121, або де мутований ген фактора транскрипції SHI кодує мутовану поліпептидну послідовність фактора транскрипції SHI, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 або 122.

21. Спосіб редагування специфічного сайту в геномі рослинної клітини кукурудзи, де спосіб включає: розщеплення сайт-специфічним способом сайту-мішені в ендогенному гені фактора транскрипції Short Internodes (SHI) в рослинній клітині кукурудзи, де ендогенний ген фактора транскрипції SHI:

(а) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs: 69, 70, 72, 73, 104 або 105;

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:75-87;

(с) кодує поліпептид, який містить послідовність, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:74 або SEQ ID NO:106; та/або

(d) кодує поліпептид, що містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:88-97, тим самим здійснюючи редагування в ендогенному гені фактора транскрипції SHI рослинної клітини кукурудзи.

22. Спосіб за п. 21, що додатково включає регенерацію рослини кукурудзи з рослинної клітини кукурудзи, що містить редагування в ендогенному гені фактора транскрипції SHI для отримання рослини кукурудзи, що містить редагування в її ендогенному гені фактора транскрипції SHI.

23. Спосіб за п. 21 або п. 22, де рослина кукурудзи, що містить редагування в її ендогенному гені фактора транскрипції SHI демонструє підвищену фертильність квіток, збільшену кількість насіння та/або збільшену масу насіння порівняно з контрольною рослиною кукурудзи, яка не містить редагування.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 21-23, де редагування призводить до мутації в ендогенному гені фактора транскрипції SHI, який продукує фактор транскрипції SHI зі зниженим зв'язуванням з ДНК.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 21-24, де редагування призводить до отримання мутованого гена фактора транскрипції SHI, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 або 121, або де мутований ген фактора транскрипції SHI кодує мутовану поліпептидну послідовність, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 або 122.

26. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в гені фактора транскрипції Short Internodes (SHI), де сайт-мішень містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності до будь-якої нуклеотидної послідовності з SEQ ID NOs:75-87; або кодує послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої амінокислотної послідовності з SEQ ID NOs:88-97.

27. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 26, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, що має будь-яку з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:98-103.

28. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 26 або п. 27, де ген фактора транскрипції SHI кодує фактор транскрипції SIX-ROWED SPIKE 2 (VRS2).

29. Нуклеїнова кислота, що кодує фактор транскрипції SHI, що має мутований ДНК-зв'язувальний сайт, причому мутований ДНК-зв'язувальний сайт містить мутацію, яка порушує зв'язування із ДНК.

30. Нуклеїнова кислота за п. 29, де мутація зменшує або усуває зв'язування фактора транскрипції SHI із ДНК.

31. Нуклеїнова кислота за п. 29 або п. 30, де ген фактора транскрипції SHI кодує фактор транскрипції SIX-ROWED SPIKE 2 (VRS2).

32. Нуклеїнова кислота за будь-яким з пп. 29-31, де нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідов-

ність, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 або 121.

33. Модифікований поліпептид фактора транскрипції SHI, який містить амінокислотну послідовність, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 або 122.

(21) а 2025 05714
(22) 15.03.2024

(51) МПК
C12N 9/52 (2006.01)
C07K 14/33 (2006.01)
C07K 1/16 (2006.01)
C07K 1/18 (2006.01)

(31) 10-2023-0034548

(32) 16.03.2023

(33) KR

(85) 24.11.2025

(86) РСТ/KR2024/003283, 15.03.2024

(71) ДЕЙВУНГ КО., ЛТД. (KR)

(72) Со Йонг Ін (KR), Лі Мін А (KR), Кім Сонг Су (KR), Чон Санг Ін (KR), Пак Чі Сонг (KR), Чу Син Джонг (KR), Кім Се Мі (KR), Канг Ю Джін (KR), Кім Кьонг Юн (KR)

(54) ПОКРАЩЕНИЙ СПОСІБ ОЧИЩЕННЯ БОТУЛОТОКСИНУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

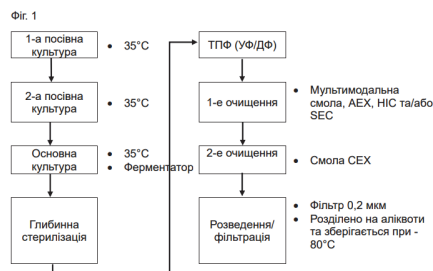
- (57) 1. Спосіб очищення ботулотоксину, що включає:
(а) очищення ботулотоксину зі зразка, що містить ботулотоксин, за допомогою аніонообмінної хроматографії (АЕХ), хроматографії гідрофобної взаємодії (НІС) та розмірної ексклюзійної хроматографії (SEC); та
(б) очищення ботулотоксину за допомогою катіонообмінної хроматографії.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що стадію (а) виконують за використанням мультимодальної смоли, що має функції аніонообмінної хроматографії, хроматографії з гідрофобною взаємодією та розмірної ексклюзійної хроматографії.
3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що стадія (а) включає очищення фракції, що містить ботулотоксин, очищений за допомогою мультимодальної смоли, що має функції аніонообмінної хроматографії та гідрофобної взаємодії, за допомогою розмірної ексклюзійної хроматографії.
4. Спосіб за п. 2 або п. 3, який відрізняється тим, що ботулотоксин у мультимодальній хроматографії на стадії (а) протікає через мультимодальну хроматографічну смолу, а не зв'язується з мультимодальною хроматографічною смолою.
5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ботулотоксин у катіонообмінній хроматографії на стадії (б) зв'язується з катіонообмінною смолою, а потім елююється.
6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що зразок, що містить ботулотоксин на стадії (а), є культуральним розчином штаму *Clostridium botulinum*, його лізатом або його осадом.
7. Спосіб за п. 1, що додатково включає фільтрацію.
8. Спосіб за п. 1, що додатково включає
(і) глибинну фільтрацію зразка, що містить ботулотоксин; та

(іі) ультрафільтрацію зразка, що пройшов глибинну фільтрацію.

9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що стадію (іі) виконують за допомогою тангенціальної фільтрації (ТПФ).

10. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що остаточно очищений ботулотоксин має чистоту 99 % або вище.

11. Композиція, що містить ботулотоксин, очищений за допомогою способу за п. 1.



(21) а 2024 01195
(22) 11.08.2022

(51) МПК
C12N 15/82 (2006.01)
C12N 9/22 (2006.01)
C12N 9/12 (2006.01)

(31) 63/232,297

(32) 12.08.2021

(33) US

(85) 05.03.2024

(86) РСТ/US2022/074790, 11.08.2022

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСІЗ, ІНК. (US)

(72) Бейт Ніколас (US), Метью Лоліта Джордж (US), О'Коннор Девін (US)

(54) МОДИФІКАЦІЯ РЕЦЕПТОРІВ ГЕНІВ БРАССИНОСТЕРОЇДІВ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ОЗНАК ВРОЖАЙНОСТІ

- (57) 1. Рослина або її рослинна частина, яка містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені *Brassinosteroid Insensitive-1 (BR1)*, який кодує поліпептид *BR1* (поліпептид брассіностероїдного рецептора), де ендегенний ген *BR1*:
(а) містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 85, 86, 99, 100, 112, 113, 123 або 124;
(б) містить ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:72-76, 89-94, 102-106, 115-118 або 126-130;
(с) кодує поліпептид *BR1*, який має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 87, 88, 101, 114 або 125; та/або
(д) кодує ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:77-81, 95-98, 107-111, 119-122 або 131-135, де рослиною або її рослинною частиною є соя або кукурудза.
2. Рослина або її рослинна частина за п. 1, де щонайменше одна мутація являє собою заміщення основи, делецію основи та/або інсерцію основи.
3. Рослина або її рослинна частина за п. 1 або п. 2, де щонайменше одна мутація являє собою делецію або інсерцію щонайменше однієї основи.

4. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-3, де щонайменше одна мутація являє собою делецію від 1 пари основ до приблизно 15 послідовних пар основ.

5. Рослина або її рослинна частина за п. 4, де делеція є приблизно 3, 6, 9, 12 або 15 послідовних пар основ, що призводить до делеції одного амінокислотного залишку до приблизно 5 послідовних амінокислотних залишків.

6. Рослина або її рослинна частина за п. 2, де інсерція або делеція є інсерцією в рамці зчитування або делецією в рамці зчитування.

7. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-6, де щонайменше одна мутація знаходиться в ділянці гена BRI1, який кодує кіназний домен поліпептиду BRI1.

8. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-7, де щонайменше одна мутація в ендеогенному гені BRI1 призводить до мутації одного або більше амінокислотних залишків, розташованих в ділянці: (a) приблизно з позиції 929-1002, 942-994, 949-987, 956975 та/або 960-970 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:71, (b) приблизно з позиції 997-1070, 1008-1059, 1018-1048 та/або 1028-1039 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:87 або SEQ ID NO:88, (c) приблизно з позиції 1048-1122, 1068-1102, 1075-1095, 1085-1096 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:101, (d) приблизно з позиції 1051-1097, 1057-1090, 1064-1082 та/або 1069-1080 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:114 та/або (e) приблизно з позиції 1000-1073, 1013-1059, 1020-1053, 1027-1046 та/або 1031-1042 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:125.

9. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-8, де щонайменше одна мутація знаходиться в ділянці ендеогенного гена BRI1, розташованій (a) приблизно від нуклеотиду 3096-3235, 3136-3295, 3156-3275, 3176-3255 та/або 3176-3237 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69, (b) приблизно від нуклеотиду 27843023, 2824-2983, 2844-2963, 2864-2943 та/або 2864-2924 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:70, (c) приблизно від нуклеотиду 3198-3420, 3238-3380, 3258-3360, 3278-3340 та/або 3291-3327 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:85, (d) приблизно від нуклеотиду 1944-2166, 1984-2126, 2004-2106, 2024-2085 та/або 2036-2073 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:86, (e) приблизно від нуклеотиду 3070-3292, 3110-3252, 3130-3232, 3150-3212 та/або 3180-3228 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:99 або SEQ ID NO:100, (f) приблизно від нуклеотиду 3109-3331, 3149-3291, 3169-3271, 3189-3251 та/або 3204-3244 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:113 або SEQ ID NO:114, (g) приблизно від нуклеотиду 3289-3511, 3329-3471, 3349-3451, 3369-3431 та/або 3381-3419 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:123 та/або (h) приблизно від нуклеотиду 2997-3219, 3037-3179, 3057-3159, 3077-3139 та/або 3089-3126 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:124.

10. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-9, де щонайменше одна мутація призводить до заміщення будь-якого одного або більше амінокислотних залишків, розташованих: приблизно з позиції 955-975 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:71, приблизно з позиції 1023-1043 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:87 або SEQ ID NO:88, приблизно з позиції 1081-1101 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:101, приблизно з позиції 1065-1085 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:114 та/або приблизно з позиції 1026-1046 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:125.

11. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-10, де щонайменше одна мутація призводить до заміщення амінокислотного залишку, розташованого: в позиції 965 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:71, в позиції 1033 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:87 або SEQ ID NO:88, в позиції 1091 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:101, в позиції 1075 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:114 або в позиції 1036 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:125.

12. Рослина або її рослинна частина за п. 11, де заміщенням є заміщення треоніну на аланін (T>A).

13. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-12, де рослина, що містить щонайменше одну мутацію, має фенотип з однією або більше покращеними ознаками врожайності в порівнянні з рослиною, що позбавлена щонайменше однієї мутації.

14. Рослина або її рослинна частина за п. 20, де одна або більше покращених ознак врожайності включає більш високу врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листя, збільшену кількість квіток, збільшену кількість рядів зернівок, збільшену кількість зернівок, збільшений розмір зернівок, збільшену довжина початка, зменшену кількість паростків, зменшену кількість гілок з пензликами, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння та/або збільшену вагу насіння.

15. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-14, де щонайменше одна мутація призводить до мутантного гена BRI1, що містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:140-145.

16. Спосіб редагування специфічного сайту в геномі рослинної клітини сої або рослинної клітини кукурудзи, де спосіб включає: розщеплення, специфічним для сайту способом, сайту-мішені в ендеогенному гені Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1) у рослинній клітині сої або рослинній клітині кукурудзи, де ендеогенний ген BRI1

(a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:69, 70, 85, 86, 99, 100, 112, 113, 123 або 124,

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:72-76, 89-94, 102-106, 115-118 або 126-130,

(c) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:71, 87, 88, 101, 114 або 125, та/або

(d) кодує ділянку, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до амінокислотної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:77-81, 95-98, 107-111, 119-122 або 131-135,

тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені BRI1 рослинної клітини сої або рослинної клітини кукурудзи і продукуючи рослинну клітину сої або рослину клітину кукурудзи, що містить редагування в ендегенному гені BRI1.

17. Спосіб за п. 16, який додатково включає регенерацію рослини сої або рослини кукурудзи з рослинної клітини сої або рослинної клітини кукурудзи, яка містить редагування в ендегенному гені BRI1, тим самим створюючи рослину сої або рослину кукурудзи, що містить редагування в її ендегенному гені BRI1.

18. Спосіб за п. 17, де регенована рослина сої або регенована рослина кукурудзи, що містить редагування в її ендегенному гені BRI1, демонструє фенотип однієї або більше покращених ознак врожайності у порівнянні з рослиною, яка не має щонайменше однієї мутації, де одна або більше покращених ознак врожайності включають більш високу врожайність (бушель/акр), збільшену біомасу, збільшену висоту рослини, збільшений діаметр стебла, збільшену площу листя, збільшену кількість квіток, збільшену кількість рядів зернівок, збільшену кількість зернівок, збільшений розмір зернівок, збільшену довжину початка, зменшену кількість паростків, зменшену кількість гілок з пензликами, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння та/або збільшену вагу насіння, у порівнянні з контрольною рослиною, що позбавлена щонайменше однієї мутації.

19. Спосіб за будь-яким з пп. 16-18, де ендегенний ген BRI1 кодує поліпептид BRI1 і редагування призводить до варіації в амінокислотних залишках, що розташовані: приблизно з позиції 955-975 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:71, приблизно з позиції 1023-1043 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:87 або SEQ ID NO:88, приблизно з позиції 1081-1101 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:101, приблизно з позиції 1065-1085 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:114, та/або приблизно з позиції 1026-1046 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот в SEQ ID NO:125.

20. Спосіб за будь-яким з пп. 16-19, де редагування призводить до мутованої нуклеїнової кислоти BRI1, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до нуклеотидної послідовності будь-якої з SEQ ID NOs:140-145.

21. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в гені Brassinosteroid Insensitive-

1 (BRI1), де сайт-мішень знаходиться в ділянці гена BRI1, що розташована (a) приблизно від нуклеотиду 3096-3235, 3136-3295, 3156-3275, 3176-3255 та/або 3176-3237, з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:69, (b) приблизно від нуклеотиду 2784-3023, 2824-2983, 2844-2963, 2864-2943 та/або 2864-2924 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:70, (c) приблизно від нуклеотиду 3198-3420, 3238-3380, 3258-3360, 3278-3340 та/або 3291-3327 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:85, (d) приблизно від нуклеотиду 19442166, 1984-2126, 2004-2106, 2024-2085 та/або 2036-2073 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:86, (e) приблизно від нуклеотиду 3070-3292, 3110-3252, 3130-3232, 3150-3212 та/або 3180-3228 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:99 або SEQ ID NO:100, (f) приблизно від нуклеотиду 3109-3331, 3149-3291, 3169-3271, 3189-3251 та/або 3204-3244 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:113 або SEQ ID NO:114, (g) приблизно від нуклеотиду 3289-3511, 3329-3471, 3349-3451, 3369-3431 та/або 3381-3419 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:123 та/або (h) приблизно від нуклеотиду 2997-3219, 3037-3179, 3057-3159, 3077-3139 та/або 3089-3126 з посиланням на нумерацію позицій нуклеотидів в SEQ ID NO:124.

22. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 21, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, що містить будь-яку з нуклеотидних послідовностей SEQ ID NOs:82-84 та/або SEQ ID NOs:136-139.

23. Нуклеїнова кислота, яка кодує модифікований поліпептид Brassinosteroid Insensitive-1 (BRI1), де нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність, що має щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:140-145.

24. Нуклеїнова кислота за п. 23, де нуклеїнова кислота міститься в рослинній клітині сої або рослинній клітині кукурудзи.

(21) а 2024 01324

(22) 16.08.2022

(51) МПК

C12N 15/82 (2006.01)

C12N 9/22 (2006.01)

C12N 9/12 (2006.01)

(31) 63/234,000

(32) 17.08.2021

(33) US

(85) 12.03.2024

(86) PCT/US2022/074991, 16.08.2022

(71) ПЕАРВАЙЗ ПЛАНТС СЕРВІСІЗ, ІНК. (US)

(72) Метью Лоліта Джордж (US), Чжан Сяоюй (US), О'Коннор Девін (US)

(54) СПОСОБИ ТА КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ МОДИФІКАЦІЇ ГЕНІВ ГІСТИДИНКІАЗИ - РЕЦЕПТОРА ЦИТОКІНІНУ В РОСЛИНАХ

(57) 1. Рослина або її рослинна частина, яка містить щонайменше одну мутацію в ендегенному гені гістидинкінази (HK) - рецептора цитокініну, який кодує поліпептид гістидинкінази (HK), де ендегенний ген HK. (a) містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:69, 70, 102, 103, 136, 137, 159, 160,

187, 188, 212 або 213; (b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:72-94, 105-120, 139-150, 162-174, 190-206 або 215-222; (c) поліпептид НК, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:71, 104, 138, 161, 189 або 214; та/або кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з будь-якою амінокислотою послідовністю з SEQ ID №№:95-101, 121-135, 151-158, 176-186 або 207-211, де рослиною або її рослинною частиною є соя або кукурудза

2. Рослина або її рослинна частина за п. 1, де кодований поліпептид НК містить позаклітинний домен зв'язування цитокініну, і де щонайменше одна мутація знаходиться в позаклітинному домені зв'язування цитокініну або поруч із ним.

3. Рослина або її рослинна частина за п. 1 або п. 2, де щонайменше одна мутація є заміщенням основи, делецією основи та/або інсерцією основи.

4. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-3, де щонайменше одна мутація є делецією або інсерцією щонайменше однієї основи.

5. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з пп. 1-4, де щонайменше одна мутація є делецією приблизно від 1 пари основ до приблизно 27 послідовних пар основ.

6. Рослина або її рослинна частина за п. 5, де делеція становить приблизно 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 або 27 послідовних пар основ, що призводить до делеції від одного амінокислотного залишку до приблизно 9 послідовних амінокислотних залишків.

7. Рослина або її рослинна частина за п. 3 або п. 4, де інсерція або делеція - це інсерція в рамці зчитування або делеція в рамці зчитування.

8. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація в ендегенному гені НК призводить до мутації одного або кількох амінокислотних залишків, розташованих у ділянці поліпептиду НК, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з амінокислотних послідовностей SEQ ID №№:95-101, 121-135, 151-158, 176-186 або 207-211.

9. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація знаходиться в ділянці ендегенного гена НК, що має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:72-94, 105-120, 139-150, 162-175, 190-206 або 215-222.

10. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до заміщення будь-якого одного або більше амінокислотних залишків, розташованих у ділянці, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з амінокислотних послідовностей SEQ ID №№:97, 98, 100, 101, 127, 128, 130, 132-135, 155-158, 180, 181, 183-186, 210 або 211.

11. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до заміни амінокислотного залишку, розташованого: в положенні 172, 178, 325 та/або 332 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:71, в положенні 127, 133, 218, 264, 266 та/або 271 з посиланням на нумерацію позицій аміно-

кислот SEQ ID №:104, в положенні 65, 69, 214 та/або 216 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:138, в положенні 102, 105, 190, 236 та/або 238 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:161, в положенні 160 та/або 161 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:189, та/або в положенні 172, 178, 325 та/або 332 з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:214.

12. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до амінокислотного заміщення T172I, E178K, E325K та/або L332F з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:71, T127I, E133K, P218L, E264K, L266F та/або L271F з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:104, T65I, E69K, P214L та/або L216F з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:138, T102I, E105K, P190L, E236K, S237L та/або L238F з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:161, S160L та/або L161F з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:189 та/або амінокислотне заміщення T172I, E178K, E325K та/або L332F з посиланням на нумерацію позицій амінокислот SEQ ID №:214.

13. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де рослина, що містить щонайменше одну мутацію, має фенотип однієї або декількох покращених ознак врожайності у порівнянні з рослиною, позбавленою щонайменше однієї мутації.

14. Рослина або її рослинна частина за п. 13, де одна або більше покращених ознак врожайності включають вищу врожайність (бушель/акр), збільшення біомаси, збільшення висоти рослин, збільшення діаметра стебла, збільшення площі листків, збільшення кількості квіток, збільшення кількості рядів зернівок, збільшена кількість зернівок, збільшений розмір зернівок, збільшена довжина початка, зменшена кількість вторинних пагонів, зменшена кількість відгалужень волоті, збільшена кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння, збільшену масу насіння та/або збільшення кількості рядів зернівок, де довжина початка суттєво не зменшується.

15. Рослина або її рослинна частина за будь-яким з попередніх пунктів, де щонайменше одна мутація призводить до мутованого гена НК, що містить нуклеотидну послідовність, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з SEQ ID №№:244-259.

16. Спосіб редагування специфічного сайту в геномі рослинної клітини сої або рослинної клітини кукурудзи, де спосіб включає: розщеплення, специфічним для сайту способом, сайту-мішені в межах ендегенного гена гістидин-кінази (НК) - рецептора цитокініну у рослинній клітині сої або рослинній клітині кукурудзи, де ендегенний ген НК:

(a) містить послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:69, 70, 102, 103, 136, 137, 159, 160, 187, 188, 212 або 213,

(b) містить ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:72-94, 105-120, 139-150, 162-175, 190-206 або 215-222,

(с) кодує амінокислотну послідовність, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID №№:71, 104, 138, 161, 189 або 214,

(d) кодує ділянку, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності з амінокислотною послідовністю будь-якої з SEQ ID №№:95-101, 121-135, 151-158, 176-186 або 207-211, тим самим генеруючи редагування в ендегенному гені НК рослинної клітини сої або рослинної клітини кукурудзи та продукуючи рослинну клітину сої або рослинну клітину кукурудзи, що містить редагування в ендегенному гені НК. 17. Спосіб за п. 16, який додатково включає регенерування рослини сої або рослини кукурудзи з рослинної клітини сої або рослинної клітини кукурудзи, що містить редагування в ендегенному гені НК, для отримання відповідно рослини сої або рослини кукурудзи, що містить редагування в її ендегенному гені НК.

18. Спосіб за п. 16 або п. 17, де регенерована рослина сої або рослини кукурудзи, що містить редагування в ендегенному гені НК, демонструє фенотип однієї або більше покращених ознак врожайності у порівнянні з рослиною, позбавленою щонайменше однієї мутації, де одна або більше покращених ознак врожайності включає вищу врожайність (бушель/акр), збільшення біомаси, збільшення висоти рослин, збільшення діаметра стебла, збільшення площі листків, збільшення кількості квіток, збільшення кількості рядів зернівок, збільшену кількість зернівок, збільшений розмір зернівок, збільшену довжину початка, зменшену кількість вторинних пагонів, зменшену кількість відгалужень волоті, збільшену кількість стручків, включаючи збільшену кількість стручків на вузол та/або збільшену кількість стручків на рослину, збільшену кількість насіння в стручку, збільшену кількість насіння, збільшений розмір насіння, збільшену масу насіння та/або збільшену кількість рядів зернівок, де довжина початка суттєво не зменшена.

19. Спосіб за будь-яким з пп. 16-18, де ендегенний ген НК кодує поліпептид НК, і редагування призводить до варіації в одному або кількох амінокислотних залишках, розташованих в ділянці поліпептиду НК, яка має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з амінокислотних послідовностей SEQ ID №№:95-101, 121-135, 151-158, 176-186 або 207-211.

20. Спосіб за будь-яким з пп. 16-19, де редагування призводить до мутованої нуклеїнової кислоти НК, яка має щонайменше 90 % ідентичності послідовності з нуклеотидною послідовністю будь-якої з SEQ ID №№: 244-259.

21. Направляюча нуклеїнова кислота, яка зв'язується з сайтом-мішенню в гені гістидин-кінази (НК) - рецептора цитокініну, де сайт-мішень знаходиться в ділянці гена НК, який має щонайменше 80 % ідентичності послідовності до будь-якої з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:72-94, 105-120, 139-150, 162-175, 190-206 або 215-222.

22. Направляюча нуклеїнова кислота за п. 21, де направляюча нуклеїнова кислота містить спейсер, який містить будь-яку з нуклеотидних послідовностей SEQ ID №№:223-243.

23. Нуклеїнова кислота, яка кодує модифікований поліпептид гістидинкінази (НК), де нуклеїнова кислота містить нуклеотидну послідовність, що має

щонайменше 90 % ідентичності послідовності до будь-якої з SEQ ID NOs:244-259.

24. Нуклеїнова кислота за п. 23, де нуклеїнова кислота міститься в рослинній клітині сої або рослинній клітині кукурудзи.

(21) а 2025 01320

(22) 25.08.2023

(51) МПК (2025.01)

C12N 15/82 (2006.01)

A01H 5/00

(31) 22192484.8

(32) 26.08.2022

(33) EP

(85) 26.03.2025

(86) PCT/EP2023/073320, 25.08.2023

(71) KBC SAAT SE UNД КО. КГАА (DE)

(72) Дітріх Катрін (DE), Шмідт Клаус (DE)

(54) ВИКОРИСТАННЯ ПАРНИХ ГЕНІВ У ГІБРИДНІЙ СЕЛЕКЦІЇ

(57) 1. Спосіб створення або модифікації рослини або частини рослини, що включає:

а) надання рослини або частини рослини, що не експресує продукт гена Myb80 або має знижену експресію, активність та/або стабільність продукту гена Myb80; та/або має мутацію в гені Myb80;

б) зменшення або усунення експресії, активності та/або стабільності продукту гена Dwarf11 у зазначеній рослині або частині рослини; та/або введення мутації в ген Dwarf11 або його регуляторну послідовність.

2. Спосіб за пунктом 1, де зазначена рослина або частина рослини містить одну або декілька мутацій у гені Myb80, переважно де зазначена мутація вибрана з нонсенс- або міссенс-мутації, мутації зсуву кадру, інсерційної/делеційної мутації, домінантної негативної мутації, нокаут-мутації або нокадаун-мутації.

3. Спосіб створення або модифікації рослини або частини рослини, що включає:

а) надання рослини або частини рослини, що не експресує продукт гена Dwarf11 або має знижену експресію, активність та/або стабільність продукту гена Dwarf11; та/або має мутацію в гені Dwarf11;

б) зниження або усунення експресії, активності та/або стабільності продукту гена Myb80 у зазначеній рослині або частині рослини; та/або введення мутації в ген Myb80 або його регуляторну послідовність.

4. Спосіб за пунктом 3, де зазначена рослина або частина рослини містить одну або декілька мутацій у гені Dwarf11, переважно де зазначена мутація вибрана з нонсенс- або міссенс-мутації, мутації зсуву кадру, інсерційної/делеційної мутації, домінантної негативної мутації, нокаут-мутації або нокадаун-мутації.

5. Спосіб за будь-яким із пунктів 1-4, де зазначений ген MYB80 і зазначений ген DWARF11 розташовані в одній хромосомі, переважно де фізична відстань між зазначеним геном MYB80 і зазначеним геном DWARF11 у геномі зазначеної рослини або частини рослини становить щонайбільше 1 Mbp.

6. Спосіб ідентифікації або відбору рослини або частини рослини, що включає

а) надання суміші рослин або частин рослин, отриманих в результаті схрещування першої рослини з другою рослиною, де зазначена перша рослина

та/або зазначена друга рослина мають гетерозиготну або гомозиготну мутацію в гені MYB80 і гені DWARF11 в одній хромосомі;

б) відбір рослини або частини рослини, що містить гомозиготну мутацію в гені DWARF11.

7. Спосіб за пунктом 6, де відбір рослини або частини рослини, що містить гомозиготну мутацію в гені DWARF11 включає добір за фенотипом.

8. Спосіб за пунктом 7, де вказаний добір за фенотипом включає добір на основі висоти рослини, розміру зерна рослини, форми зерна або маси зерна.

9. Спосіб за будь-яким із пунктів 1-8, де зазначений спосіб є способом створення або модифікації, або відбору рослини або частини рослини з чоловічою стерильністю.

10. Створена, модифікована, ідентифікована або відібрана рослина або частина рослини згідно зі способом за будь-яким із пунктів 1-9, або її потомство.

11. Рослина або частина рослини за пунктом 10, яка містить мутацію в гені Myb80 і гені Dwarf11.

12. Спосіб отримання гібридних рослин або частин рослин, що включає схрещування першої рослини, що має гомозиготну мутацію в гені Myb80 і гені Dwarf11, з другою рослиною; збирання насіння, та необов'язково, посів зазначеного насіння.

13. Спосіб розробки аналізу для (фенотипічного) виявлення гена (алеля а), що є предметом нашого інтересу, у рослині або частині рослини, що включає скринінг на наявність генів, розташованих щонайбільше на 1 Мб у висхідному напрямку в хромосомі, що містить ген, що є предметом нашого інтересу, і відбір гена, що спричиняє або здатний спричинити (алель-залежний) фенотип у рослині або частині рослини (як проксі для (фенотипового) виявлення гена, що є предметом нашого інтересу).

14. Спосіб або рослина за будь-яким із пунктів 1-13, де зазначена рослина або частина рослини походить з родини Злакові (Poaceae).

15. Полінуклеотид, який має, містить, складається (по суті) з, міститься в, або кодує послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 96 %, щонайменше на 97 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, наведеній у будь-якому з SEQ ID №№: 1-392, або його (унікальний) фрагмент або його комплемент або зворотний комплемент.

совий ланцюг і антисенсовий ланцюг, причому сенсовий ланцюг і антисенсовий ланцюг утворюють дуплексну область, при цьому антисенсовий ланцюг містить область комплементарності до послідовності-мішені мРНК SNCA будь-якої з SEQ ID NO: 1846, 1683-1845 і 1847-2066, і при цьому довжина області комплементарності становить щонайменше 15 безперервних нуклеотидів.

2. Олігонуклеотид для РНКі за п. 1, де довжина сенсового ланцюга становить від 15 до 50 нуклеотидів.

3. Олігонуклеотид для РНКі за п. 1 або п. 2, де довжина сенсового ланцюга становить від 18 до 36 нуклеотидів.

4. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-3, де довжина антисенсового ланцюга становить від 15 до 30 нуклеотидів.

5. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-4, де довжина антисенсового ланцюга становить 22 нуклеотиди, і при цьому антисенсовий ланцюг і сенсовий ланцюг утворюють дуплексну область довжиною щонайменше 19 нуклеотидів, необов'язково довжиною щонайменше 20 нуклеотидів.

6. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-5, де область комплементарності має довжину щонайменше 19 безперервних нуклеотидів.

7. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-6, де довжина області комплементарності становить щонайменше 20 безперервних нуклеотидів.

8. Дволанцюговий олігонуклеотид для РНКі для зниження експресії гена SNCA, що містить:

(i) антисенсовий ланцюг довжиною 19-30 нуклеотидів, причому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, що містить область комплементарності цільової послідовності мРНК SNCA, при цьому область комплементарності вибрана з SEQ ID NO: 2230, 2067-2229 і 2231-2450, і

(ii) сенсовий ланцюг довжиною 19-50 нуклеотидів, що містить область, комплементарну антисенсовому ланцюгу, причому антисенсовий і сенсовий ланцюги являють собою окремі ланцюги, які утворюють асиметричну дуплексну область, що має виступаючий кінець з 1-4 нуклеотидів на 3'-кінці антисенсового ланцюга.

9. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-8, де 3'-кінець сенсового ланцюга містить структуру "стебло-петля", представлену як S1-L-S2, при цьому S1 комплементарний S2, і при цьому L утворює петлю між S1 та S2 довжиною від 3-5 нуклеотидів.

10. Олігонуклеотид для РНКі за п. 9, де L являє собою трипетлю або тетрапетлю.

11. Олігонуклеотид для РНКі за п. 10, де L являє собою тетрапетлю.

12. Олігонуклеотид для РНКі за п. 11, де тетрапетля містить послідовність 5'-GAAA-3'.

13. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 9-12, де довжини S1 і S2 становлять 1-10 нуклеотидів і є однаковими.

14. Олігонуклеотид для РНКі за п. 13, де довжина S1 і S2 становить 1 нуклеотид, 2 нуклеотиди, 3 нуклеотиди, 4 нуклеотиди, 5 нуклеотидів, 6 нуклеотидів, 7 нуклеотидів, 8 нуклеотидів, 9 нуклеотидів або 10 нуклеотидів.

15. Олігонуклеотид для РНКі за п. 14, де довжина S1 та S2 становить 6 нуклеотидів.

(21) а 2024 05863

(22) 12.05.2023

(51) МПК

C12N 15/113 (2010.01)

(31) 63/364,639

(32) 13.05.2022

(33) US

(85) 11.12.2024

(86) PCT/US2023/022007, 12.05.2023

(71) ДАЙСЕРНА ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ, ІНК. (US)

(72) Браун Боб Дейл (US), Дудек Генрик Т. (US), Чеонг Сонмун (US), Ван Шіюй (US), Грим Тревіс (US), Косталес Меттью Гезе (US), Чжун Мері (US)

(54) КОМПОЗИЦІЇ ТА СПОСОБИ ІНГІБУВАННЯ ЕКСПРЕСІЇ SNCA

(57) 1. Олігонуклеотид для РНКі для зниження експресії гена SNCA, при цьому олігонуклеотид містить сен-

16. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 9-15, де структура "стебло-петля" містить послідовність 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3' (SEQ ID NO: 1680).
17. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-8, де олігонуклеотид містить тупий кінець.
18. Олігонуклеотид для РНКі за п. 17, де тупий кінець містить 3'-кінець сенсового ланцюга.
19. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 17-18, де довжина сенсового ланцюга становить 20-22 нуклеотидів.
20. Олігонуклеотид для РНКі за п. 19, де довжина сенсового ланцюга становить від 20 нуклеотидів.
21. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-20, де антисенсовий ланцюг містить послідовність 3'-виступаючого кінця довжиною в один або більше нуклеотидів.
22. Олігонуклеотид для РНКі за п. 21, де виступаючий кінець містить пуринові нуклеотиди.
23. Олігонуклеотид для РНКі за п. 21 або п. 22, де послідовність 3'-виступаючого кінця має довжину 2 нуклеотиди.
24. Олігонуклеотид для РНКі за п. 23, де 3'-виступаючий кінець вибраний із AA, GG, AG і GA.
25. Олігонуклеотид для РНКі за п. 24, де виступаючий кінець являє собою GG або AA.
26. Олігонуклеотид для РНКі за п. 25, де виступаючий кінець являє собою GG.
27. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із попередніх пунктів, де олігонуклеотид містить щонайменше один модифікований нуклеотид.
28. Олігонуклеотид для РНКі за п. 27, де модифікований нуклеотид містить 2'-модифікацію.
29. Олігонуклеотид для РНКі за п. 28, де 2'-модифікація являє собою модифікацію, вибрану з 2'-аміноетилену, 2'-фтору, 2'-О-метилу, 2'-О-метоксиетилену і 2'-дезоксигуанозин-2'-фтору-β-D-арабінонуклеїнової кислоти.
30. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 28-29, де модифікація являє собою 2'-модифікацію, вибрану з 2'-фтору та 2'-О-метилу.
31. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 29-30, де від близько 18 % до близько 23 % або 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 % або 23 % нуклеотидів сенсового ланцюга містять модифікацію 2'-фтору.
32. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 29-30, де від близько 38 % до близько 43 % або 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 % або 43 % нуклеотидів сенсового ланцюга містять модифікацію 2'-фтору.
33. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 29-32, де від близько 25 % до близько 35 % або 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % або 35 % нуклеотидів антисенсового ланцюга містять модифікацію 2'-фтору.
34. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 29-33, де від близько 25 % до близько 35 % або 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 % або 35 % нуклеотидів олігонуклеотиду містять модифікацію 2'-фтору.
35. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 29-33, де близько 35-45 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 % або 45 % нуклеотидів антисенсового ланцюга містять модифікацію 2'-фтору.
36. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 29-35, де сенсовий ланцюг містить 36 нуклеотидів із положеннями 1-36 від 5' до 3', причому кожне з положень 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 і 17 містить модифікацію 2'-фтору.
37. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 29-35, де сенсовий ланцюг містить 20 нуклеотидів із положеннями 1-20 від 5' до 3', причому кожне з положень 3, 5, 8, 10, 12, 13, 15 і 17 містить модифікацію 2'-фтору.
38. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 29-37, де антисенсовий ланцюг містить 22 нуклеотидів із положеннями 1-22 від 5' до 3', причому кожне з положень 2, 3, 4, 5, 7, 10, 14, 16 і 19 містить модифікацію 2'-фтору.
39. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 31-38, де інші нуклеотиди містять модифікацію 2'-О-метилу.
40. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із попередніх пунктів, де олігонуклеотид містить щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок.
41. Олігонуклеотид для РНКі за п. 40, де щонайменше один міжнуклеотидний зв'язок являє собою фосфоротіоатний зв'язок.
42. Олігонуклеотид для РНКі за п. 41, де антисенсовий ланцюг містить фосфоротіоатний зв'язок (i) між положеннями 1 і 2 і між положеннями 2 і 3, або (ii) між положеннями 1 і 2, між положеннями 2 і 3 і між положеннями 3 і 4, при цьому положення пронумеровані від 1 до 4 в напрямку від 5' до 3'.
43. Олігонуклеотид для РНКі за п. 41 або п. 42, де антисенсовий ланцюг має довжину 22 нуклеотиди, і при цьому антисенсовий ланцюг містить фосфоротіоатний зв'язок між положеннями 20 і 21 і між положеннями 21 і 22, і при цьому положення пронумеровані від 1 до 22 в напрямку від 5' до 3'.
44. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 41-43, де сенсовий ланцюг містить фосфоротіоатний зв'язок між положеннями 1 і 2, і при цьому положення пронумеровані від 1 до 2 від 5' до 3'.
45. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 41-43, де сенсовий ланцюг має довжину 20 нуклеотидів, причому сенсовий ланцюг містить фосфоротіоатний зв'язок між положеннями 1 і 2, між положеннями 18 і 19 і між положеннями 19 і 20, і при цьому положення пронумеровані від 1 до 20 від 5' до 3'.
46. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із попередніх пунктів, де 4'-карбон цукру 5'-нуклеотиду антисенсового ланцюга містить аналог фосфату.
47. Олігонуклеотид для РНКі за п. 46, де аналог фосфату являє собою оксиметилфосфонат, вінілфосфонат або малонілфосфонат, необов'язково при цьому аналог фосфату являє собою аналог 4'-фосфату, який містить 4'-оксиметилфосфонат.
48. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із попередніх пунктів, де щонайменше один нуклеотид олігонуклеотиду кон'югований з одним або більше націлювальними лігандами.
49. Олігонуклеотид для РНКі за п. 48, де кожен націлювальний ліганд містить вуглевод, аміноцукор, ліпід, холестерин або поліпептид.
50. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 9-16 і 21-49, де стебло-петля містить один або більше націлювальних лігандів, кон'югованих з одним або більше нуклеотидами стебла-петлі.
51. Олігонуклеотид для РНКі за п. 50, де один або більше націлювальних лігандів кон'юговані з одним або більше нуклеотидами петлі (L).
52. Олігонуклеотид для РНКі за п. 51, де петля (L) містить 4 нуклеотиди, пронумеровані від 1 до 4 від

5' до 3', причому кожен із нуклеотидів у положеннях 2, 3 і 4 містить один або більше націлювальних лігандів, і при цьому націлювальні ліганди є однаковими або різними.

53. Олігонуклеотид для РНКі за п. 52, де кожен націлювальний ліганд містить фрагмент N-ацетилгалактозаміну (GalNAc).

54. Олігонуклеотид для РНКі за п. 53, де фрагмент GalNAc являє собою одновалентний фрагмент GalNAc, двовалентний фрагмент GalNAc, тривалентний фрагмент GalNAc або чотиривалентний фрагмент GalNAc.

55. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 9-16 і 21-54, де кожен із до 4 нуклеотидів петлі (L) стебло-петлі кон'югований з одновалентним фрагментом GalNAc.

56. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 17-48, де один або більше націлювальних лігандів являють собою ліпідний фрагмент.

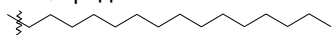
57. Олігонуклеотид для РНКі за п. 56, де ліпідний фрагмент кон'югований з 5'-кінцевим нуклеотидом сенсового ланцюга.

58. Олігонуклеотид для РНКі за п. 56 або п. 57, де ліпідний фрагмент являє собою вуглеводневий ланцюг.

59. Олігонуклеотид для РНКі за п. 58, де вуглеводневий ланцюг являє собою вуглеводневий ланцюг C₈-C₃₀.

60. Олігонуклеотид для РНКі за п. 58 або п. 59, де вуглеводний ланцюг являє собою вуглеводневий ланцюг C₁₆.

61. Олігонуклеотид для РНКі за п. 60, де вуглеводний ланцюг C₁₆ представлений



62. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 56-61, де ліпідний фрагмент кон'югований з 2'-карбонном рибозного кільця 5'-кінцевого нуклеотиду.

63. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-62, де область комплементарності повністю комплементарна послідовності-мішені мРНК SNCA в нуклеотидних положеннях 2-8 антисенсового ланцюга, і при цьому нуклеотидні положення пронумеровані від 5' до 3'.

64. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-62, де область комплементарності повністю комплементарна послідовності-мішені мРНК SNCA в нуклеотидних положеннях 2-11 антисенсового ланцюга, і при цьому нуклеотидні положення пронумеровані від 5' до 3'.

65. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 1551, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1550, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1570, 1571 і 1681.

66. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-65, де антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 1586, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1587, 1588, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, і 1606.

67. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг і антисенсовий ланцюг мі-

стять нуклеотидні послідовності, вибрані з групи, що складається з:

- a) SEQ ID NO: 1551 і 1586, відповідно;
- b) SEQ ID NO: 1537 і 1572, відповідно;
- c) SEQ ID NO: 1538 і 1573, відповідно;
- d) SEQ ID NO: 1539 і 1574, відповідно;
- e) SEQ ID NO: 1540 і 1575, відповідно;
- f) SEQ ID NO: 1541 і 1576, відповідно;
- g) SEQ ID NO: 1542 і 1577, відповідно;
- h) SEQ ID NO: 1543 і 1578, відповідно;
- i) SEQ ID NO: 1544 і 1579, відповідно;
- j) SEQ ID NO: 1545 і 1580, відповідно;
- k) SEQ ID NO: 1546 і 1581, відповідно;
- l) SEQ ID NO: 1547 і 1582, відповідно;
- m) SEQ ID NO: 1548 і 1583, відповідно;
- n) SEQ ID NO: 1549 і 1584, відповідно;
- o) SEQ ID NO: 1550 і 1585, відповідно;
- p) SEQ ID NO: 1552 і 1587, відповідно;
- q) SEQ ID NO: 1553 і 1588, відповідно;
- r) SEQ ID NO: 1554 і 1589, відповідно;
- s) SEQ ID NO: 1555 і 1590, відповідно;
- t) SEQ ID NO: 1556 і 1591, відповідно;
- u) SEQ ID NO: 1557 і 1592, відповідно;
- v) SEQ ID NO: 1558 і 1593, відповідно;
- w) SEQ ID NO: 1559 і 1594, відповідно;
- x) SEQ ID NO: 1560 і 1595, відповідно;
- y) SEQ ID NO: 1561 і 1596, відповідно;
- z) SEQ ID NO: 1562 і 1597, відповідно;
- aa) SEQ ID NO: 1563 і 1598, відповідно;
- bb) SEQ ID NO: 1564 і 1599, відповідно;
- cc) SEQ ID NO: 1565 і 1600, відповідно;
- dd) SEQ ID NO: 1566 і 1601, відповідно;
- ee) SEQ ID NO: 1567 і 1602, відповідно;
- ff) SEQ ID NO: 1568 і 1603, відповідно;
- gg) SEQ ID NO: 1569 і 1604, відповідно;
- hh) SEQ ID NO: 1570 і 1605, відповідно;
- ii) SEQ ID NO: 1571 і 1606, відповідно;
- jj) SEQ ID NO: 1681 і 1586, відповідно.

68. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг і антисенсовий ланцюг містять нуклеотидні послідовності, вибрані з групи, що складається з:

- a) SEQ ID NO: 1540 і 1575, відповідно;
- b) SEQ ID NO: 1544 і 1579, відповідно;
- c) SEQ ID NO: 1546 і 1581, відповідно;
- d) SEQ ID NO: 1551 і 1586, відповідно;
- e) SEQ ID NO: 1552 і 1587, відповідно;
- f) SEQ ID NO: 1553 і 1588, відповідно;
- g) SEQ ID NO: 1558 і 1594, відповідно;
- h) SEQ ID NO: 1560 і 1595, відповідно;
- i) SEQ ID NO: 1564 і 1599, відповідно;
- j) SEQ ID NO: 1565 і 1600, відповідно;
- k) SEQ ID NO: 1566 і 1601, відповідно;
- l) SEQ ID NO: 1570 і 1605, відповідно;
- m) SEQ ID NO: 1681 і 1586, відповідно.

69. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг і антисенсовий ланцюг містять нуклеотидні послідовності, вибрані з групи, що складається з:

- a) SEQ ID NO: 1553 і 1588, відповідно;
- b) SEQ ID NO: 1560 і 1595, відповідно;
- c) SEQ ID NO: 1564 і 1599, відповідно;
- d) SEQ ID NO: 1551 і 1586, відповідно;
- e) SEQ ID NO: 1570 і 1605, відповідно;
- f) SEQ ID NO: 1681 і 1586, відповідно.

70. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1553, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1588.

71. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1560, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1595.

72. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1564, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1599.

73. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1551, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1586.

74. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1570, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1605.

75. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-66, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1681, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1586.

76. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де довжина антисенсового ланцюга становить 22 нуклеотиди.

77. Олігонуклеотид для РНКі за п. 76, де антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 1588, 1595, 1599, 1586 і 1605.

78. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64 і 76-77, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 1865, 1721, 1847, 1846 та 1955.

79. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64 і 76-78, де сенсовий ланцюг має довжину 36 нуклеотидів.

80. Олігонуклеотид для РНКі за п. 79, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, вибрану з SEQ ID NO: 1553, 1560, 1564, 1551 і 1570.

81. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 1621, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1640, 1641 і 1682.

82. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64 і 81, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 1656, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1657, 1658, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675 і 1676.

83. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг і антисенсовий ланцюг містять нуклеотидні послідовності, вибрані з групи, що складається з:

- a) SEQ ID NO: 1621 і 1656, відповідно;
- b) SEQ ID NO: 1607 і 1642, відповідно;

- c) SEQ ID NO: 1608 і 1643, відповідно;
- d) SEQ ID NO: 1609 і 1644, відповідно;
- e) SEQ ID NO: 1610 і 1645, відповідно;
- f) SEQ ID NO: 1611 і 1646, відповідно;
- g) SEQ ID NO: 1612 і 1647, відповідно;
- h) SEQ ID NO: 1613 і 1648, відповідно;
- i) SEQ ID NO: 1614 і 1649, відповідно;
- j) SEQ ID NO: 1615 і 1650, відповідно;
- k) SEQ ID NO: 1616 і 1651, відповідно;
- l) SEQ ID NO: 1617 і 1652, відповідно;
- m) SEQ ID NO: 1618 і 1653, відповідно;
- n) SEQ ID NO: 1619 і 1654, відповідно;
- o) SEQ ID NO: 1620 і 1655, відповідно;
- p) SEQ ID NO: 1622 і 1657, відповідно;
- q) SEQ ID NO: 1623 і 1658, відповідно;
- r) SEQ ID NO: 1624 і 1659, відповідно;
- s) SEQ ID NO: 1625 і 1660, відповідно;
- t) SEQ ID NO: 1626 і 1661, відповідно;
- u) SEQ ID NO: 1627 і 1662, відповідно;
- v) SEQ ID NO: 1628 і 1663, відповідно;
- w) SEQ ID NO: 1629 і 1664, відповідно;
- x) SEQ ID NO: 1630 і 1665, відповідно;
- y) SEQ ID NO: 1631 і 1666, відповідно;
- z) SEQ ID NO: 1632 і 1667, відповідно;
- aa) SEQ ID NO: 1633 і 1668, відповідно;
- bb) SEQ ID NO: 1634 і 1669, відповідно;
- cc) SEQ ID NO: 1635 і 1670, відповідно;
- dd) SEQ ID NO: 1636 і 1671, відповідно;
- ee) SEQ ID NO: 1637 і 1672, відповідно;
- ff) SEQ ID NO: 1638 і 1673, відповідно;
- gg) SEQ ID NO: 1639 і 1674, відповідно;
- hh) SEQ ID NO: 1640 і 1675, відповідно;
- ii) SEQ ID NO: 1641 і 1676, відповідно;
- jj) SEQ ID NO: 1682 і 1656, відповідно.

84. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг і антисенсовий ланцюг містять нуклеотидні послідовності, вибрані з групи, що складається з:

- a) SEQ ID NO: 1610 і 1645, відповідно;
- b) SEQ ID NO: 1614 і 1649, відповідно;
- c) SEQ ID NO: 1616 і 1651, відповідно;
- d) SEQ ID NO: 1621 і 1656, відповідно;
- e) SEQ ID NO: 1622 і 1657, відповідно;
- f) SEQ ID NO: 1623 і 1658, відповідно;
- g) SEQ ID NO: 1629 і 1664, відповідно;
- h) SEQ ID NO: 1630 і 1665, відповідно;
- i) SEQ ID NO: 1634 і 1669, відповідно;
- j) SEQ ID NO: 1635 і 1670, відповідно;
- k) SEQ ID NO: 1636 і 1671, відповідно;
- l) SEQ ID NO: 1640 і 1675, відповідно;
- m) SEQ ID NO: 1682 і 1656, відповідно.

85. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг і антисенсовий ланцюг містять нуклеотидні послідовності, вибрані з групи, що складається з:

- a) SEQ ID NO: 1623 і 1658, відповідно;
- b) SEQ ID NO: 1630 і 1665, відповідно;
- c) SEQ ID NO: 1634 і 1669, відповідно;
- d) SEQ ID NO: 1621 і 1656, відповідно;
- e) SEQ ID NO: 1640 і 1675, відповідно;
- f) SEQ ID NO: 1682 і 1656, відповідно.

86. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1623, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1658.

87. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1630, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1665.

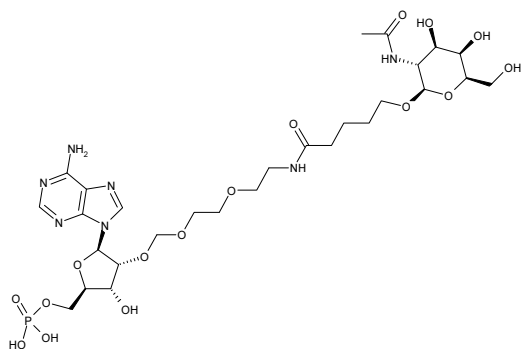
88. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1634, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1669.

89. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1621, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1656.

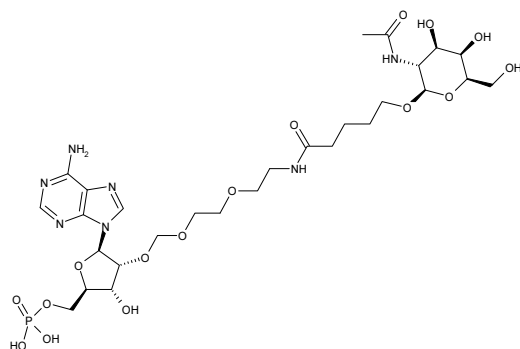
90. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1640, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1676.

91. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-64, де сенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1682, і при цьому антисенсовий ланцюг містить нуклеотидну послідовність, представлену в SEQ ID NO: 1656.

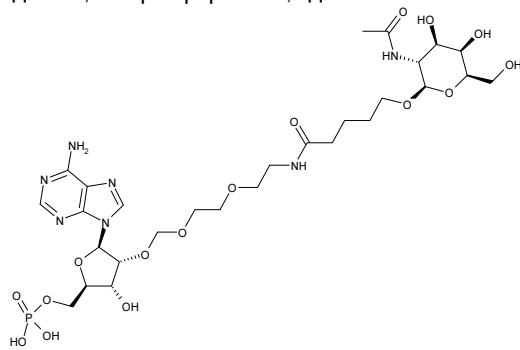
92. Олігонуклеотид для РНКі за п. 1, де сенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[mCs][mA][fG][mC]-[fA][mG][mU][fG][mA][fU][mU] [fG][fA][mA][fG][mU][fA]-[mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG]-[mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1623), при цьому антисенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[Ме-Фосфонат-4О-mUs][fGs][fA][fU][fA][mC][fU][mU][mC]-[fA][mA][mU][mC][fA] [mC][fU][mG][mC][fU][mGs][mGs]-[mG]-3 (SEQ ID NO: 1658), де mC, mA, mG, mU = 2'-ОМе-рибонуклеозиди; fA, fC, fG, fU = 2'-F-рибонуклеозиди; s = фосфоротіат і ademA-GalNAc =



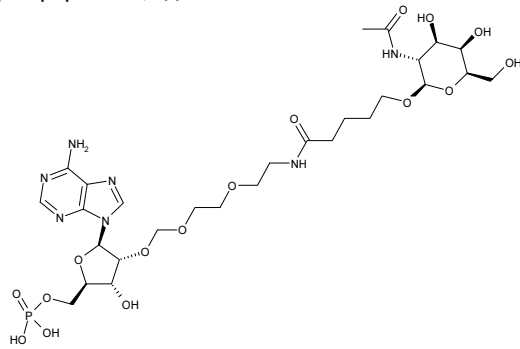
93. Олігонуклеотид для РНКі за п. 1, де сенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[mAs][mG][fA][mG][fC]-[mA][mA][fG][mU][fG][mA][fC][fA][mA][fA][mU][fG][mU][mU]-[mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU]-[mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1630), при цьому антисенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[МеФосфонат-4О-mUs][fAs][fA][fC][fA][mU][fU][mU][mG][fU][mC][mA]-[mC][fU][mU][fG][mC][mU][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1665), де mC, mA, mG, mU = рибонуклеозиди 2'-ОМе; fA, fC, fG, fU = рибонуклеозиди 2'-F; s = фосфоротіат і ademA-GalNAc =



94. Олігонуклеотид для РНКі за п. 1, де сенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[mAs][mG][fU][mC][fA]-[mU][mG][fA][mC][fA][mU][fU][fU][mC][fU][mC][fA][mA]-[mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG]-[mC][mU][mG][mC]3' (SEQ ID NO: 1634), при цьому антисенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[Ме-Фосфонат-4О-mUs][fUs][fU][fU][fG][mA][fG][mA][mA]-[fA][mU][mG][mU][fC][mA][fU][mG][mA][fC][mUs][mGs]-[mG]-3' (SEQ ID NO: 1669), і де mC, mA, mG, mU = рибонуклеозиди 2'-ОМе; fA, fC, fG, fU = рибонуклеозиди 2'-F; s = фосфоротіат, і де ademA-GalNAc =

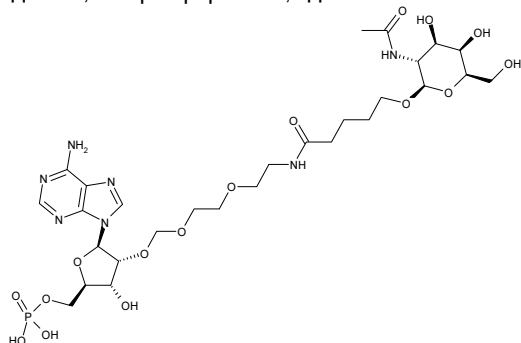


95. Олігонуклеотид для РНКі за п. 1, де сенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[mCs][mA][fG][mU][fC]-[mA][mU][fG][mA][fC][mA][fU][fU][mU][fC][mU][fC][mA]-[mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mG][ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU]-[mG][mC]3' (SEQ ID NO: 1621), при цьому антисенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[МеФосфонат-4О-mUs][fUs][fU][fG][fA][mG][fA][mA][mA][fU][mG][mU]-[mC][fA][mU][fG][mA][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1656), і де mC, mA, mG, mU = рибонуклеозиди 2'-ОМе; fA, fC, fG, fU = рибонуклеозиди 2'-F; s = фосфоротіат, і де ademA-GalNAc =

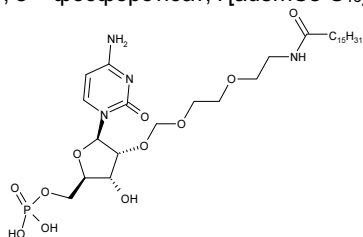


96. Олігонуклеотид для РНКі за п. 1, де сенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[mAs][mG][fU][mU]-[fG][mU][mU][fA][mG][fU][mG][fA][fU][mU][fU][mG][fC][

mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG]-[mC][mU][mG][mC]-3' (SEQ ID NO: 1640), при цьому антисенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[Ме-Фосфонат-4O-mUs][fUs][fA][fG][fC][mA][fA][mA][mU]-[fC][mA][mC][mU][fA][fC][mA][mA][fC][mUs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1675), і де mC, mA, mG, mU = рибонуклеозиди 2'-OMe; fA, fC, fG, fU = рибонуклеозиди 2'-F; s = фосфоротіоат, і де ademA-GalNAc =



97. Олігонуклеотид для РНКі за п. 1, де сенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[ademCs-C₁₆][mA][fG]-[mU][fC][mA][mU][fG][mA][fC][mA][fU][mU][fC][mU][fC][mAs][mAs][mA]-3' (SEQ ID NO: 1682), при цьому антисенсовий ланцюг містить послідовність 5'-[Ме-Фосфонат-4O-mUs][fUs][fU][fG][fA][mG][fA][mA][mA]-[fU][mG][mU][mC][fA][mU][fG][mA][mC][fU][mGs][mGs][mG]-3' (SEQ ID NO: 1656), і де mC, mA, mG, mU = рибонуклеозиди 2'-OMe; fA, fC, fG, fU = рибонуклеозиди 2'-F; s = фосфоротіоат, і [ademCs-C₁₆]=



98. Фармацевтична композиція, яка містить олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-97 і фармацевтично прийнятні носій, засіб доставки або допоміжну речовину.

99. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-97 або фармацевтична композиція за п. 98 для застосування у лікуванні захворювання, розладу або стану, пов'язаного з експресією гена SNCA.

100. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-97 або фармацевтична композиція за п. 98 для застосування у зниженні експресії гена SNCA у клітині, популяції клітин або в організмі суб'єкта.

101. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за п. 100, де зниження експресії гена SNCA включає зниження кількості або рівня мРНК SNCA, кількості або рівня білка SNCA, активності/функціонування SNCA або їхню комбінацію.

102. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за п. 100 або п. 101, де суб'єкт має захворювання, розлад або патологічний стан, асоційовані з експресією гена SNCA.

103. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за п. 99 або 102, де захворювання, порушення або патологічний стан, асоційований з експресією гена SNCA, являє собою

множинну системну атрофію, деменцію з тільцями Леві або хворобу Паркінсона.

104. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 99-103, де експресія гена SNCA знижується в тканині однієї або більше ділянок центральної нервової системи (ЦНС), при цьому зазначена тканина асоційована з хворобою Паркінсона.

105. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за п. 104, де тканину, асоційовану з хворобою Паркінсона, вибирають із таких тканин: шкаралупа, покривка середнього мозку, чорна субстанція, міст та довгастий мозок.

106. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 99-103, де експресія гена SNCA знижується в тканині однієї або більшої кількості ділянок центральної нервової системи (ЦНС), при цьому зазначена тканина асоційована з множинною системною атрофією.

107. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за п. 106, де тканину, асоційовану з хворобою множинною системною атрофією, вибирають із: хвостатого ядра, шкаралупи, покривки середнього мозку, чорної субстанції, мосту, кори мозочка, білої речовини мозочка, довгастого мозку, шийного відділу спинного мозку, грудного відділу спинного мозку та поперекового відділу спинного мозку.

108. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 99-103, де експресія гена SNCA знижується в одній або більшій кількості областей центральної нервової системи (ЦНС), вибраних із: шийного відділу спинного мозку, грудного відділу спинного мозку, поперекового відділу спинного мозку, лобової кори, скроневої кори, мозочка, середнього мозку, потиличної кори, тім'яної кори, гіпокампа, хвостатого ядра, таламуса, стовбура мозку, моторної кори, білої кулі, покривки середнього мозку, чорної субстанції, мосту, білої речовини мозочка та зубчастого ядра мозочка.

109. Олігонуклеотид для РНКі або фармацевтична композиція для застосування за будь-яким із пп. 99-108, де олігонуклеотид для РНКі або фармацевтичну композицію вводять у комбінації з другою композицією або терапевтичним агентом.

110. Олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-97 або фармацевтична композиція за п. 98 для застосування у виробництві лікарського засобу для лікування захворювання, розладу або стану, пов'язаного з експресією гена SNCA.

111. Набір, що містить олігонуклеотид для РНКі за будь-яким із пп. 1-97, необов'язково фармацевтично прийнятний носій і листок-вкладиш, що містить інструкції із введення суб'єкту, який страждає на захворювання, розлад або стан, пов'язаний з експресією гена SNCA.

112. Олігонуклеотид для РНКі за п. 110 або набір за п. 111, причому захворювання, порушення або патологічний стан, асоційованого з експресією гена SNCA, являє собою множинну системну атрофію, деменцію з тільцями Леві і хворобу Паркінсона.

Розділ Е:

Будівництво

Е 04

(21) а 2025 03683

(22) 29.07.2025

(51) МПК (2025.01)

E04B 9/00

(31) 18/799,201

(32) 09.08.2024

(33) US

(71) ТЕЙТ АКСЕС ФЛОРС, ІНК. (US)

(72) Белков Максим (IR), Махер Джеймс Деніс (IR), Бус Кристофер (US), Фокс Лукас Майкл (US)

(54) ПОДОВЖЕНИЙ ЕЛЕМЕНТ СТЕЛЬНОЇ ҐРАТКИ ТА ВУЗЛУ ПОДОВЖЕНИХ ЕЛЕМЕНТІВ СТЕЛЬНОЇ ҐРАТКИ

(57) 1. Подовжений елемент стельової решітки, що має подовжню вісь у подовжньому напрямку та містить: верхню частину, що має розташовані на відстані бічні стінки верхньої частини, які (а) проходять паралельно у подовжньому напрямку, (б) виконані з різьбою, щоб за допомогою різьби приймати й утримувати перший різьбовий елемент, і (в) мають найбільш верхні кромки, що проходять у подовжньому напрямку; нижню частину, що має розташовані на відстані бічні стінки нижньої частини, які (а) проходять паралельно у подовжньому напрямку, (б) виконані з різьбою, щоб за допомогою різьби приймати й утримувати другий різьбовий елемент, і (в) мають найбільш верхні кромки, що проходять у подовжньому напрямку; та серединну частину, яка (а) з'єднує найбільш нижні кромки бічних стінок верхньої частини та найбільш верхні кромки бічних стінок нижньої частини, а також (б) містить пару бічних стінок серединної частини, що проходять у подовжньому напрямку, який **відрізняється** тим, що кожна з пари бічних стінок серединної частини звернувши вниз, якщо дивитися вздовж подовжньої осі, (а) починається на або поблизу іншої із найбільш нижніх кромок бічних стінок верхньої частини, (б) вигинається у напрямку до іншої з пари бічних стінок серединної частини для з'єднання з іншою з пари бічних стінок серединної частини, та (в) вигинається у напрямку від іншої з пари бічних стінок серединної частини від з'єднання з іншою з пари бічних стінок серединної частини з кінцем на або поблизу однієї із найбільш верхніх кромок бічних стінок нижньої частини.

2. Подовжений елемент стельової решітки за п. 1, який **відрізняється** тим, що:

верхня частина містить нижню стінку, яка проходить між і з'єднує бічні стінки верхньої частини на або поблизу їх найбільш нижніх кромок; нижня частина містить верхню стінку, що проходить між і з'єднує бічні стінки нижньої частини на або поблизу їх найбільш верхніх кромок; і бічні стінки серединної частини починаються на нижній стінці та закінчуються на верхній стінці.

3. Подовжений елемент стельової решітки за п. 1, який **відрізняється** тим, що кожна із бічних стінок верхньої частини та бічних стінок нижньої частини має внутрішні різьби.

4. Подовжений елемент стельової решітки за п. 1, який **відрізняється** тим, що кожна з пари бічних стінок серединної частини містить палець, що виконаний з можливістю зчеплення із притисною скобою стельової плитки.

5. Подовжений елемент стельової решітки за п. 4, який **відрізняється** тим, що палець проходить назовні від пари бічних стінок серединної частини.

6. Вузол подовженого елемента стельової решітки та притисної скоби стельової плитки, що містить: подовжений елемент стельової решітки за п. 4, що також містить найбільш нижні фланці, які (а) проходять у подовжньому напрямку від пари бічних стінок нижньої частини та перпендикулярно ним, і (б) виконані з можливістю підтримки стельової плитки; і притисну скобу стельової плитки (а), що зчіплюється із пальцем і (б) виконана з можливістю зчеплення зі стельовою плиткою, що підтримується найбільш нижніми фланцями.

7. Вузол подовженого елемента стельової решітки та притисної скоби стельової плитки за п. 6, який **відрізняється** тим, що притиска скоба стельової плитки містить:

верхню стінку притисної скоби стельової плитки, що знаходиться вище і перекриває бічні стінки верхньої частини;

бічні стінки притисної скоби стельової плитки, що (i) проходять вниз від верхньої стінки притисної скоби стельової плитки й (ii) упираються у зовнішні поверхні бічних стінок верхньої частини; стінки, що проходять назовні та вниз від бічних стінок притисної скоби стельової плитки; та палець притисної скоби стельової плитки, що проходить всередину від стінок, що проходять назовні, та входить у зчеплення із пальцем серединної частини.

8. Вузол подовженого елемента стельової решітки та притисної скоби стельової плитки за п. 7, який **відрізняється** тим, що притиска скоба стельової плитки містить нижні фланці, які (а) проходять назовні від стінок, що проходять назовні, та (б) виконані з можливістю зчеплення зі стельовою плиткою.

9. Вузол подовженого елемента стельової решітки та притисної скоби стельової плитки за п. 7, який **відрізняється** тим, що притиска скоба стельової плитки виконана із пружинної сталі.

10. Вузол подовженого елемента стельової решітки та з'єднувача, що містить:

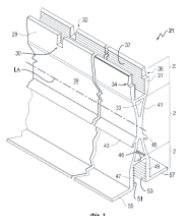
щонайменше два подовжених елементи стельової решітки за п. 1; і

з'єднувач, який (а) з'єднує два із щонайменше двох подовжених елементів стельової решітки, (б) має верхню стінку з'єднувача із щонайменше двома отворами, виконаними з можливістю приймання першого різьбового елемента, (в) має бічні стінки з'єднувача, що проходять вниз від верхньої стінки з'єднувача у напрямку бічних стінок верхньої частини, і (г) має язички, що (i) проходять від бічних стінок з'єднувача на обох сторонах бічних стінок верхньої частини та (ii) виконані з можливістю зчеплення й утримування бічних стінок верхньої частини.

11. Вузол подовженого елемента стельової решітки та з'єднувача за п. 10, який **відрізняється** тим, що верхня стінка з'єднувача містить центральний отвір, який виконаний з можливістю приймання й утримування опори зі сталі.

12. Вузол подовженого елемента стельової решітки та з'єднувача за п. 10, який **відрізняється** тим, що: щонайменше два подовжених стельових елементи вирівняні за прямою лінією; та щонайменше два отвори вирівняні за прямою лінією.

13. Вузол подовженого елемента стельової решітки та з'єднувача за п. 10, який **відрізняється** тим, що: щонайменше два подовжених стельових елементи містять першу пару і третій із щонайменше двох подовжених стельових елементів; перша пара вирівняна у першому напрямку; третій елемент вирівняний у другому напрямку; другий напрямок перпендикулярний першому напрямку; верхня стінка з'єднувача перекриває першу пару та третій елемент; і щонайменше два отвори включають в себе отвір над кожним із першої пари і третім подовженим стельовим елементом.

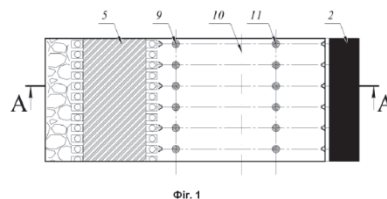


- з боку вугільного пласта устя свердловин для формування ряду паль розташовують в діапазоні 0,18-0,24В від осі виробки, свердловини бурять з кутом нахилу до горизонталі в діапазоні 70-62 градусів; довжина паль дорівнює довжині свердловин, а діаметр паль розраховують за умовою:

$$\left(1 - \frac{k \cdot \gamma \cdot H}{E_0}\right) \cdot D_{\text{св}} \geq D_{\text{палі}} \geq \left(1 - \frac{k \cdot \gamma \cdot H}{E_{\infty}}\right) \cdot D_{\text{св}},$$

де k - коефіцієнт концентрації напружень в місці встановлення палі;
 γ - середня об'ємна вага порід товщі над гірничою виробкою, Н/м²;
 H - глибина закладання виробки, м;
 E_0 - модуль пружності порід підшви, Па;
 $D_{\text{св}}$ - діаметр свердловини, мм;
 $D_{\text{палі}}$ - діаметр палі, мм;
 E_{∞} - модуль деформації порід підшви, з врахуванням часу деформування порід, Па.

2. Спосіб боротьби з підняттям підшви гірничих виробок за п. 1, який **відрізняється** тим, що діаметр свердловини приймають в діапазоні 150-220 мм.



E 21

(21) а 2025 04218 (51) МПК (2025.01)
 (22) 01.09.2025 E21D 21/00

(71) САХНО ІВАН ГЕОРГІЙОВИЧ (UA), САХНО СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА (UA), БАЧУРІН ЛЕОНІД ЛЕОНІДОВИЧ (UA), КИРСАНОВ ОЛЕКСАНДР ЛЕОНІДОВИЧ (UA)

(72) Сахно Іван Георгійович (UA), Сахно Світлана Володимирівна (UA), Бачурін Леонід Леонідович (UA), Кирсанов Олександр Леонідович (UA)

(54) СПОСІБ БОРОТЬБИ З ПІДНЯТТЯМ ПІДОШВИ ГІРНИЧИХ ВИРОБОК

(57) 1. Спосіб боротьби з підняттям підшви гірничих виробок, що включає попереднє визначення кутів встановлення паль в підшві, буріння двох рядів свердловин, встановлення в свердловини сталевих труб, формування паль шляхом нагнітання через сталеві труби цементного розчину який **відрізняється** тим, що попередньо визначають місця встановлення рядів паль в поперечному перетині виробки і довжину паль на основі аналізу напружено-деформованого стану вміщуючих порід і параметрів зон стиснення, розширення і зсуву в породах підшви виробки, свердловини бурять довжиною 1,05-1,15L₃, де L₃ - глибина зони поза межних деформацій внаслідок вертикального розширення в підшві, (м), при цьому:
 - з боку охоронної смуги устя свердловин для формування ряду паль розташовують в діапазоні 0,38-0,44В, де В - ширина виробки в простві, (м), від осі виробки, свердловини бурять з кутом нахилу до горизонталі в діапазоні 44-52 градусів;

(21) а 2024 03980 (51) МПК
 (22) 07.08.2024 E21F 5/06 (2006.01)

(71) ІНСТИТУТ ГЕОТЕХНІЧНОЇ МЕХАНІКИ ІМ. М.С. ПОЛЯКОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ (UA)

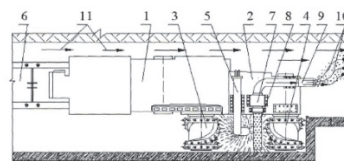
(72) Мінець Сергій Павлович (UA), Трохимець Микола Якович (UA), Мальцева Віра Євгенівна (UA), Янжула Олексій Сергійович (UA), Мирошніченко Вадим Володимирович (UA)

(54) СПОСІБ І ПРИСТРІЙ БОРОТЬБИ З ВИБУХАМИ ВУГІЛЬНОГО ПИЛУ ТА МЕТАНУ У ПРОЦЕСІ РОБОТИ ВИДОБУВНОГО КОМБАЙНА

(57) 1. Спосіб боротьби з вибухами вугільного пилу та метану у процесі роботи видобувного комбайна по газонасиченому вугільному пласту, що складається з подачі водоповітряної суміші безпосередньо у зруйновану масу вугілля, що знаходиться на ґрунті біля вибою видобувної виробки, який **відрізняється** тим, що одночасно з подачею водоповітряної суміші безпосередньо у зруйновану масу вугілля біля вибою відбирають створену пилOMETANOVY суміш з простору, який обмежений покрівлею видобувної виробки, її вибоєм та ґрунтом, та спрямовують її у бік руху провітрюючого потоку видобувної виробки за межу комбайна.
 2. Пристрій для здійснення способу за п. 1, що складається з видобувного комбайна з двома шнеками, один з яких розташований на його рухливій стрілі, та

двоструменевого ежектора, водоповітряна суміш якого спрямована безпосередньо на зруйновану масу вугілля на ґрунті біля вибою видобувної виробки, який **відрізняється** тим, що видобувний комбайн додатково обладнаний всмоктувальним вентилятором, вхідним перфорованим трубопроводом, і вихідним неперфорованим трубопроводом, які жорстко закріплені на рухливій стрілі видобувного комбайна, при цьому, вхідний перфорований трубопровід розміщений над зруйнованою масою вугілля у просторі, який обмежений покрівлею видобувної виробки, її вибоєм та ґрунтом, і з'єднаний з входом у всмоктувальний вентилятор, а неперфорований трубопровід розміщений у провітрюючому потоці видобувної виробки та спрямований у бік його руху з виходом пилometано-

вої суміші за межу комбайна і з'єднаний з виходом всмоктувального вентилятора.



Фиг. 1

Розділ F:

F 42

Машинобудування.
Освітлювання. Опалювання.
Зброя. Підривні роботи

F 02

(21) а 2023 05530

(22) 20.11.2023

(51) МПК (2025.01)

F42B 1/00

(71)*

(72)*

(54) СПОСІБ ФОРМУВАННЯ ТА ІНІЦІЮВАННЯ БОЄ-ПРИПАСУ

(57)*

(21) а 2024 03976

(22) 07.08.2024

(51) МПК (2025.01)

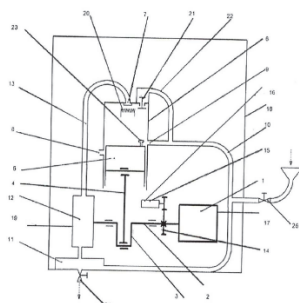
F02B 3/00

(71) СКОРОХОД ІВАН МЕФОДІЙОВИЧ (UA)

(72) Скороход Іван Мефодійович (UA)

(54) ЕЛЕКТРОСТАНЦІЯ

(57) Електростанція, що містить електрогенератор, який приводиться в дію двигуном, що має механізм дозованого вприскування енергоносія в рідкому стані, яка відрізняється тим, що додатково введено конденсатор для конденсації парів енергоносія, який не згоряє, а випаровується, вприснутий в циліндр, камеру, в яких температура достатня для бурхливого випаровування енергоносія, при цьому в циліндрі при русі поршня від нижньої мертвої точки до верхньої мертвої точки не відбувається стискання парів енергоносія в циліндрі, камері, а вся електростанція закрита в герметичну ємкість.



Розділ G:**Фізика****G 01****(21) а 2025 05381****(22) 05.04.2024****(51) МПК****G01R 31/12** (2020.01)**G01R 31/08** (2020.01)**G01R 15/14** (2006.01)**G08C 17/02** (2006.01)**G08C 19/02** (2006.01)**(31) 63/494,455****(32) 05.04.2023****(33) US****(85) 04.11.2025****(86) PCT/US2024/023469, 05.04.2024****(71) СІПІСІ ГЛОБАЛ КОРПОРЕЙШН (US)****(72)** Корбеліс Кевін (US), Боше Ерик (US), Ґокджіан Девід (US)**(54) СИСТЕМИ І СПОСОБИ ЕКСПЛУАТАЦІЇ ПОВІТРЯНОЇ ЛІНІЇ ЕЛЕКТРОПЕРЕДАЧІ****(57)** 1. Спосіб експлуатації повітряної лінії електропередачі, який включає етапи:

збирання розподілених даних про стан в перший момент часу від волоконно-оптичного датчика, що проходить вздовж довжини повітряного електричного кабелю, коли повітряна лінія електропередачі перебуває під напругою за першого струму, причому повітряний електричний кабель містить армований волокном композитний силовий компонент і електричний провідник, що оточує армований волокном композитний силовий компонент, де розподілені дані про стан включають щонайменше одні з розподілених даних про температуру кабелю та розподілених даних про деформацію кабелю; і

регулювання першого струму в повітряному електричному кабелі з першого струму на другий струм, де регулювання зменшує абсолютну різницю між першим струмом і допустимим струмом.

2. Спосіб за п. 1, який додатково включає етап визначення допустимого струму для повітряного електричного кабелю на основі розподілених даних про стан.

3. Спосіб за будь-яким із п. 1 або п. 2, де: допустимий струм більший ніж перший струм; і етап регулювання струму в повітряному електричному кабелі включає збільшення струму в повітряному електричному кабелі.

4. Спосіб за будь-яким із п. 2, де: допустимий струм менший ніж перший струм; і етап регулювання струму в повітряному електричному кабелі включає зменшення струму в повітряному електричному кабелі.

5. Спосіб за п. 4, де етап регулювання струму в повітряному електричному кабелі включає шунтування електроенергії з повітряної лінії електропередачі на другу повітряну лінію електропередачі або на землю.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який додатково включає:

збирання нерозподілених даних про стан, пов'язаних з повітряним електричним кабелем, де етап визна-

чення допустимого струму для повітряного електричного кабелю включає доповнення розподілених даних про стан нерозподіленими даними про стан.

7. Спосіб за п. 6, де нерозподілені дані про стан включають щонайменше одне з температури навколишнього середовища, швидкості вітру, значення сонячної радіації та значення кількості опадів.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, де розподілені дані про стан включають щонайменше розподілені дані про температуру кабелю.

9. Спосіб за п. 8, де дані про температуру кабелю включають локалізоване значення температури в повітряному електричному кабелі.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, де розподілені дані про стан включають щонайменше розподілені дані про деформацію кабелю.

11. Спосіб за п. 10, де розподілені дані про деформацію кабелю включають локалізоване значення деформації в повітряному електричному кабелі.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, де волоконно-оптичний датчик вбудований в армований волокном композитний силовий компонент.

13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, де етап збирання розподілених даних про стан від OTDR (оптичного часового рефлектометра), який функціонально приєднаний до волоконно-оптичного датчика.

14. Спосіб за п. 13, де OTDR являє собою BOTDR (оптичний часовий рефлектометр Бріллюена).

15. Спосіб за будь-яким із п. 13 або п. 14, де OTDR функціонально з'єднаний із блоком віддаленого терміналу (RTU) і де RTU передає розподілені дані про стан на сервер збирання даних (DAS).

16. Спосіб за п. 15, де DAS передає дані до системи диспетчерського керування та збирання даних (SCADA).

17. Система визначення номінальної потужності лінії електропередачі, яка включає:

волоконно-оптичний датчик, що проходить вздовж довжини повітряного електричного кабелю в лінії електропередачі, причому повітряний електричний кабель містить армований волокном композитний силовий компонент і електричний провідник, що оточує силовий компонент, причому волоконно-оптичний датчик виконаний з можливістю надання розподілених даних про стан вздовж довжини повітряного електричного кабелю; і

пристрій опитування, функціонально з'єднаний із волоконно-оптичним датчиком та виконаний з можливістю опитування волоконно-оптичного датчика та збирання розподілених даних про стан від волоконно-оптичного датчика, де розподілені дані про стан включають щонайменше розподілені дані про температуру;

сервер збирання даних (DAS), виконаний з можливістю отримання та аналізу розподілених даних про стан від пристрою опитування.

18. Система за п. 17, де DAS виконаний з можливістю отримання та аналізу розподілених даних про стан шляхом обчислення допустимого струму для повітряного електричного кабелю на основі розподілених даних про стан та виведення допустимого струму на пристрій керування.

19. Система за п. 18, де DAS виконаний з можливістю отримання та аналізу розподілених даних про стан шляхом обчислення пропускної здатності по струму

повітряного електричного кабелю в режимі реально-го часу та обчислення швидкості зміни температури повітряного електричного кабелю залежно від зміни струму, що протікає через повітряний електричний кабель.

20. Система за будь-яким із пп. 17-19, де DAS виконаний з можливістю отримання та аналізу других розподілених даних про стан від пристрою опитування, де другі розподілені дані про стан збирають пристроєм опитування у пізніший момент часу, ніж здійснюють збирання перших розподілених даних про стан.

21. Система за будь-яким із пп. 17-20, де пристрій керування являє собою пристрій людино-машинного інтерфейсу (HMI).

22. Система за будь-яким із пп. 18-21, де пристрій керування являє собою автоматизований контролер, запрограмований на регулювання струму в повітряному електричному кабелі на основі обчисленого допустимого струму.

23. Система за будь-яким із пп. 17-22, де DAS функціонально інтегрований із системою диспетчерського контролю та аналізу даних (SCADA).

24. Система за будь-яким із пп. 17-23, де пристрій опитування додатково виконаний з можливістю збирання розподілених даних про стан, де розподілені дані про стан додатково включають розподілені дані про деформацію.

25. Система за будь-яким із пп. 17-24, де волоконно-оптичний датчик вбудований в армований волокном композитний силовий компонент.

26. Система за будь-яким із пп. 17-25, де пристрій опитування являє собою оптичний часовий рефлектометр (OTDR).

27. Система за п. 26, де пристрій опитування являє собою оптичний часовий рефлектометр Бріллюена (BOTDR).

28. Система за будь-яким із пп. 17-27, де DAS отримує розподілені дані про стан від пристрою опитування через блок віддаленого термінала (RTU).

29. Спосіб експлуатації електричної мережі, що містить повітряну лінію електропередачі, причому повітряна лінія електропередачі містить повітряний електричний кабель, що має армований волокном композитний силовий компонент і електричний провідник, що оточує армований волокном композитний силовий компонент, причому спосіб включає етапи:

визначення щонайменше першого стану навколишнього середовища з географічного регіону, де щонайменше частина повітряної лінії електропередачі розташована в межах географічного регіону;

збирання розподілених даних про стан від розподіленого датчика, пов'язаного з повітряним електричним кабелем, коли повітряна лінія електропередачі перебуває під напругою, де розподілені дані про стан включають щонайменше одні з даних про температуру кабелю, даних про деформацію кабелю та даних про вібрацію кабелю щонайменше з частини повітряної лінії електропередачі, яка розташована в межах географічного регіону; і

надання даних про стан навколишнього середовища та розподілених даних про стан до віртуальної моделі електричної мережі.

30. Спосіб за п. 29, де стан навколишнього середовища включає щонайменше одне із значення температури навколишнього середовища, значення швидкості вітру, значення сонячної радіації та значення кількості опадів.

31. Спосіб за будь-яким із п. 29 або п. 30, де стан навколишнього середовища визначається за допомогою нерозподіленого датчика.

32. Спосіб за п. 31, де нерозподілений датчик вибраний із датчика температури, датчика вітру, датчика сонячної радіації та датчика опадів.

33. Спосіб за будь-яким із п. 29 або п. 30, де стан навколишнього середовища визначається зі зведення погоди.

34. Спосіб за будь-яким із пп. 29-33, де етап збирання розподілених даних про стан включає збирання розподілених даних про температуру кабелю.

35. Спосіб за будь-яким із пп. 29-34, де етап збирання розподілених даних про стан включає збирання розподілених даних про деформацію кабелю.

36. Спосіб за будь-яким із пп. 29-35, де етап збирання розподілених даних про стан включає збирання розподілених даних про вібрацію кабелю.

37. Спосіб за будь-яким із пп. 29-36, де віртуальна модель оновлює дані моделі за попередні періоди у віртуальній моделі на основі стану навколишнього середовища та розподілених даних про стан, введених у віртуальну модель.

38. Спосіб за п. 37, де оновлення даних моделі за попередні періоди включає етап співвіднесення стану навколишнього середовища з розподіленими даними про стан.

39. Спосіб за п. 38, який додатково включає етап: визначення напруги або струму щонайменше в частині повітряної лінії електропередачі, яка знаходиться в межах географічного регіону; і

співвіднесення визначеної напруги або струму в частині повітряної лінії електропередачі з розподіленими даними про стан.

40. Спосіб за будь-яким із п. 38 або п. 39, який додатково включає етапи:

отримання прогнозу майбутньої погоди для географічного регіону;

моделювання, у віртуальній моделі електричної мережі, майбутнього стану лінії електропередачі на основі прогнозу майбутньої погоди, причому моделювання включає застосування співвіднесеного стану навколишнього середовища до розподілених даних про стан.

41. Спосіб за п. 40, де моделювання визначає прогнозоване значення напруги або струму для частини повітряної лінії електропередачі у географічному регіоні, де прогнозоване значення напруги або струму визначається таким чином, щоб не перевищувати попередньо вибрану температуру повітряної лінії електропередачі.

42. Система вимірювання температури в режимі реально-го часу в повітряній лінії електропередачі, яка містить:

повітряний електричний кабель, що містить армований волокном композитний силовий компонент і електричний провідник, що оточує композитний силовий компонент, де повітряний електричний кабель натягнутий на множині опорних веж;

волоконно-оптичний датчик, який вбудований всередину та проходить вздовж довжини композитного силового компонента, причому волоконно-оптичний датчик містить осердя із скловолокна та полімерне покриття товщиною щонайменше приблизно 250 мкм, що оточує осердя із скловолокна, причому волоконно-оптичний

датчик має зовнішній діаметр щонайменше приблизно 600 мкм; і

оптичний часовий рефлектометр (OTDR), функціонально приєднаний до першого кінця волоконно-оптичного датчика, де OTDR виконаний з можливістю вимірювання щонайменше даних профілю температури вздовж довжини волоконно-оптичного датчика.

43. Система за п. 42, де полімерне покриття, що оточує осердя із скловолокна, має товщину щонайменше приблизно 300 мкм.

44. Система за будь-яким із п. 42 або п. 43, де волоконно-оптичний датчик має зовнішній діаметр щонайменше приблизно 700 мкм.

45. Система за будь-яким із пп. 42-44, де полімерне покриття, що оточує скловолокно, виготовлене з термопластичного полімеру.

46. Система за п. 45, де термопластичний полімер вибраний із групи, що складається з поліарилетеркетону (PAEK), рідкокристалічного полімеру, поліамідіміду та полібензімідазолу.

47. Система за п. 46, де термопластичний полімер являє собою полімер PAEK.

48. Система за п. 47, де полімер PAEK вибраний із групи, що складається з поліетеркетону (PEK), поліетеретеркетону (PEEK), поліетеркетонкетону (PEKK), поліетеретеркетонкетону (PEEKK) та поліетеркетонетеркетонкетону (PEKEKK).

49. Система за п. 48, де полімер PAEK включає PEEK.

50. Система за будь-яким із пп. 42-49, де кінцева частина волоконно-оптичного датчика виступає за межі першого кінця композитного силового компонента.

51. Система за п. 50, де OTDR функціонально приєднаний до кінцевої частини волоконно-оптичного датчика.

52. Система за будь-яким із пп. 42-51, де OTDR являє собою оптичний часовий рефлектометр Бріллюєна (BOTDR).

53. Система за будь-яким із пп. 42-52, що містить блок віддаленого термінала (RTU) в оперативному зв'язку з OTDR.

54. Система за п. 53, де RTU знаходиться в оперативному зв'язку із сервером збирання даних (DAS), що дозволяє RTU передавати дані профілю температури вздовж довжини волоконно-оптичного датчика до DAS.

55. Система за будь-яким із пп. 42-52, де OTDR знаходиться в бездротовому зв'язку з DAS.

56. Система за будь-яким із пп. 42-52, де OTDR знаходиться у зв'язку із DAS через оптичний грозозахисний провід (OPGW).

57. Система за будь-яким із пп. 54-56, де DAS виконаний з можливістю перетворення даних профілю температури на зчитуванні вимірювання температури та передачі зчитуваних вимірювань температури до людино-машинного інтерфейсу (HMI).

58. Система за п. 57, де HMI містить процесор, запрограмований на накладання зчитуваних вимірювань температури на географічну карту.

59. Система за будь-яким із пп. 42-58, де волоконно-оптичний датчик являє собою один волоконно-оптичний датчик, вбудований у композитний силовий компонент.

60. Система за будь-яким із пп. 42-59, де OTDR виконаний з можливістю вимірювання даних профілю деформації вздовж довжини волоконно-оптичного датчика.

61. Система за будь-яким із пп. 42-60, де армований волокном композитний силовий компонент містить вуглецеві армувальні волокна в полімерній матриці.

62. Система за п. 61, де армований волокном композитний силовий компонент містить ізоляційний шар, що оточує вуглецеві армувальні волокна.

63. Система за будь-яким із пп. 42-62, де електричний провідник містить множину алюмінієвих жил, обмотаних навколо композитного силового компонента.

64. Спосіб збільшення струму в лінії електропередачі, який включає етапи:

визначення теплової сталої часу (τ) за усталеного стану для повітряної лінії електропередачі при щонайменше першій температурі (T_1) та другій температурі (T_2);

вимірювання початкової температури (T_i) повітряної лінії електропередачі за допомогою розподіленого датчика, пов'язаного з повітряним електричним кабелем;

вимірювання початкового струму (I_i) повітряної лінії електропередачі, пов'язаного з початковою температурою (T_i);

визначення температури (T_f) кабелю за усталеного стану на основі теплової сталої часу (τ), бажаного часу застосування (t), початкової температури (T_i) лінії та максимальної бажаної температури (T_c);

визначення кінцевого струму (I_f), який може бути застосований до повітряної лінії електропередачі до перевищення максимальної бажаної температури (T_c) повітряної лінії електропередачі протягом бажаного часу застосування (t);

збільшення струму в лінії електропередачі до сили струму I_f протягом періоду часу, що не перевищує бажаний час застосування (t).

65. Спосіб за п. 64, де етап вимірювання початкового струму (I_i) повітряної лінії електропередачі, пов'язаного з початковою температурою (T_i), включає вимірювання початкового струму за допомогою BOTDR.

66. Спосіб за будь-яким із п. 64 або п. 65, де температура (T_f) кабелю за усталеного стану визначається за рівнянням:

$$T_f = \left(\frac{(T_c - T_i)}{1 - e^{-t/\tau}} \right) - T_i,$$

де:

τ = тепла стала часу електричного кабелю;

t = бажаний час застосування;

T_i = початкова температура кабелю;

T_c = бажана максимальна температура;

T_f = температура кабелю за усталеного стану.

67. Спосіб за будь-яким із пп. 64-66, де застосований струм I_f визначається за допомогою рівняння:

$$T_f = \sqrt{\left(\frac{(T_f - T_i) \cdot MCp}{R(T_c)} \right) + I_i^2},$$

де:

I_f = кінцевий застосований струм у повітряному електричному кабелі;

I_i = початковий струм у повітряному електричному кабелі;

T_f = кінцева температура електричного кабелю;

T_i = початкова температура електричного кабелю;

m = маса електричного кабелю;

C_p = теплоємність електричного кабелю; i
 $R(T_c)$ = опір електричного кабелю змінному струму за температури T_c .

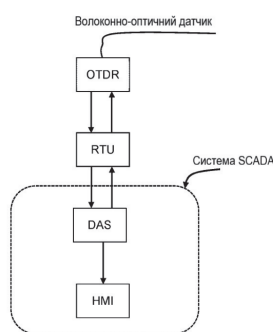
68. Спосіб за будь-яким із пп. 64-67, де теплова стала часу t визначається з існуючих даних, що співвідносять відомі значення температури з відомими значеннями струму.

69. Спосіб за будь-яким із пп. 64-68, де розподілений датчик містить щонайменше перше оптичне волокно.

70. Спосіб за п. 69, де оптичний часовий рефлектометр Бріллюена (BOTDR) функціонально з'єднаний із щонайменше першим оптичним волокном.

71. Спосіб за будь-яким із пп. 64-70, де електричний кабель містить армований волокном композитний силовий компонент.

72. Спосіб за п. 71, де розподілений датчик вбудований в армований волокном композитний силовий компонент.



ФІГ. 10

канального сигналу LFE, що включає в себе певну кількість коефіцієнтів, що представляють частотний спектр канального сигналу LFE;

- розміщують, з використанням одного або більше процесорів, коефіцієнти в кількість груп підсмуг частот, що відповідає різним смугам частот канального сигналу LFE;

- квантують, з використанням одного або більше процесорів, коефіцієнти в кожній групі підсмуг частот згідно з кривою частотного відгуку фільтра нижніх частот, причому виділення точок квантування відповідає формі характеристичної кривої фільтра нижніх частот, причому для груп підсмуг частот для нижніх частот виділяється більша кількість точок квантування, ніж для груп підсмуг частот для верхніх частот,

- кодують, з використанням одного або більше процесорів, квантовані коефіцієнти в кожній групі підсмуг частот з використанням ентропійного кодера, налаштованого для групи підсмуг частот; і

- формують, з використанням одного або більше процесорів, потік бітів, що включає в себе кодовані квантовані коефіцієнти.

2. Постійний машиночитаний носій, що зберігає інструкції, які при виконанні одним або декількома процесорами спонукають один або декілька процесорів виконувати операції способу за п. 1.

3. Кодер з малою затримкою і низькочастотними ефектами (LFE), що містить:

один або більше процесорів, і постійний машиночитаний носій, що зберігає інструкції, які при виконанні одним або декількома процесорами спонукають один або більше процесорів виконувати операції способу за п. 1.

G 10

(21) а 2025 04978

(22) 01.09.2020

(51) МПК

G10L 19/008 (2013.01)

G10L 19/02 (2013.01)

G10L 19/012 (2013.01)

G10L 19/032 (2013.01)

(31) 62/895,049

(32) 03.09.2019

(33) US

(31) 63/069,420

(32) 24.08.2020

(33) US

(62) а 2022 01070, 01.09.2020

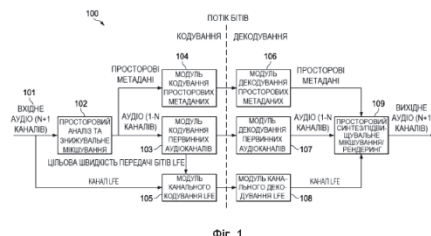
(71) ДОЛБІ ЛЕБОРЕТЕРІЗ ЛАЙСЕНСІНГ КОРПОРЕЙ-ШН (US)

(72) Тіян'ї Рішабг (US), Мак'рат Девід (US)

(54) КОДЕК З МАЛОЮ ЗАТРИМКОЮ І НИЗЬКОЧАСТОТНИМИ ЕФЕКТАМИ

(57) 1. Спосіб кодування каналу з низькочастотними ефектами (LFE), який включає етапи, на яких:

- приймають, з використанням одного або більше процесорів, канальний сигнал LFE часової ділянки;
- фільтрують, з використанням фільтра нижніх частот, канальний сигнал LFE часової ділянки;
- перетворюють, з використанням одного або більше процесорів, фільтрований канальний сигнал LFE часової ділянки на представлення в частотній ділянці



Фіг. 1

G 16

(21) а 2024 03984

(22) 07.08.2024

(51) МПК (2025.01)

G16Y 40/00

G16Y 40/50 (2020.01)

G06Q 30/0241 (2023.01)

G06F 17/40 (2006.01)

H04W 8/00

H04W 12/00

H04W 12/02 (2009.01)

H04W 12/40 (2021.01)

H04W 12/45 (2021.01)

(71) МОРОЗЕНКО ВІТАЛІЙ В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ (UA)

(72) Горохов Юрій Сергійович (UA), Літовка Володимир Ігорович (UA), Морозенко Віталій В'ячеславович (UA)

(54) СИСТЕМА ТА СПОСОБИ БЕЗПЕЧНОГО АВТОМАТИЗОВАНОГО ЗБОРУ ТА ВИКОРИСТАННЯ ЕЛЕ-

КТРОННИХ ПЕРСОНАЛЬНИХ ДАНИХ ТА АВТОМАТИЗОВАНОГО УПРАВЛІННЯ ДОСТУПОМ ДО ЕЛЕКТРОННИХ ПЕРСОНАЛЬНИХ ДАНИХ КІНЦЕВОГО КОРИСТУВАЧА ТЕЛЕКОМУНІКАЦІЙНИХ ПОСЛУГ

(57) 1. Система безпечного автоматизованого збору електронних персональних даних та автоматизованого управління доступом до електронних персональних даних кінцевого користувача телекомунікаційних послуг, до складу якої входять:

а) комунікативно підключений до мережі пристрій кінцевого користувача телекомунікаційних послуг (100), обладнаний процесором, засобом збереження електронних даних, засобом візуалізації електронних даних, засобом обміну електронними даними;

б) модуль ідентифікації кінцевого користувача (220), комунікативно підключений до мережі та сполучений з сервером (210) щонайменше одного Постачальника телекомунікаційних послуг (200), конфігурований для:

- визначення внутрішнього ідентифікатора кінцевого користувача, наданого Постачальником телекомунікаційних послуг (200) та збереженого на сервері (210) відповідно до запитів від модулів ініціалізації ідентифікації пристрою кінцевого користувача (600);

- ініціалізації даних перших сторін, доступ до яких відкривається Вендором Даних (500), шляхом заміни ідентифікуючих параметрів кінцевого користувача, що входять до складу цих даних, на ідентифікатор кінцевого користувача, пов'язаний з Вендором даних (500), відповідного внутрішньому ідентифікатору кінцевого користувача, який надано Постачальником телекомунікаційних послуг (200);

- генерації одноразових ідентифікаторів кінцевого користувача, прив'язаних до його внутрішнього ідентифікатора, наданого Постачальником телекомунікаційних послуг (200);

в) модулі зберігання та керування даними перших сторін (530), (430), конфігуровані збирати дані перших сторін та/або завантажувати попередньо зібрані за межами Системи дані перших сторін, причому модуль (530) встановлений на комунікативно підключеному до мережі сервері (510) щонайменше одного Вендора Даних (500), а модуль (430) встановлений на комунікативно підключеному до мережі сервері (410) щонайменше одного Рекламодавця (400);

г) модуль ініціалізації ідентифікації пристрою кінцевого користувача (600), програмно інтегрований до комунікативно підключеного до мережі щонайменше одного веб-сайту та/або мобільного додатку (440) авторизованого у системі Рекламодавця (400), та/або програмно інтегрованого до комунікативно підключеного до мережі щонайменше одного веб-сайту та/або мобільного додатку (340) авторизованого у системі Видавця (300), до якого підключено щонайменше один авторизований в системі сервіс монетизації трафіку (350);

д) модуль доступу до анонімізованих даних (800), програмно інтегрований до щонайменше одного сервісу автоматичного розміщення реклами (700), конфігурований для надсилання запитів до віддаленого серверу (900) на дешифрування одноразових ідентифікаторів пристрою кінцевого користувача та/або отримання анонімізованої аналітичної інформації;

е) комунікативно підключений до мережі віддалений сервер (900), який містить сховище електронних даних, засіб обміну електронними даними та процесор, конфігурований для:

- авторизації Видавців (300), Рекламодавців (400), Вендорів Даних (500), сервісів рекламних технологій, до складу яких входять сервіси монетизації трафіку (350) та сервіси автоматичного розміщення реклами (700);

- обробки запитів від модуля доступу до анонімізованих даних (800), у тому числі запитів на дешифрування одноразових ідентифікаторів кінцевого користувача;

- створення нових сегментів даних у вигляді переліку одноразових ідентифікаторів кінцевого користувача у відповідь на запит Рекламодавця (400) на формування переліку кінцевих користувачів, які відповідають заданому Рекламодавцем поведінковим характеристикам;

- надсилання створених нових сегментів даних у вигляді переліку одноразових ідентифікаторів кінцевого користувача на обраний Рекламодавцем (400) сервіс автоматичного розміщення реклами (700);

- генерації ідентифікаторів кінцевого користувача, пов'язаних з модулем доступу до анонімізованих даних (800) та модулями зберігання та керування даними перших сторін (530), (430).

2. Спосіб безпечного автоматизованого збору та використання електронних персональних даних кінцевого користувача телекомунікаційних послуг за допомогою системи за п. 1, який включає:

а) попередню реєстрацію сервісів монетизації трафіку (350), до яких підключено веб-сайти та/або мобільні додатки (340) Видавців (300), сервісів автоматичного розміщення реклами (700), якими користуються Рекламодавці (400), Рекламодавців (400) з програмно інтегрованим до них модулем зберігання та керування даними перших сторін (430), за допомогою віддаленого серверу (900);

б) запит до модуля ідентифікації кінцевого користувача (220) на отримання одноразового ідентифікатора кінцевого користувача при відвідуванні за допомогою пристрою кінцевого користувача (100) веб-сайту та/або мобільного додатку (440) Рекламодавця (400), де програмно інтегровано модуль ініціалізації ідентифікації пристрою кінцевого користувача (600);

в) визначення модулем ідентифікації кінцевого користувача (220) внутрішнього ідентифікатора кінцевого користувача, наданого Постачальником телекомунікаційних послуг (200) та отриманого з серверу (210) Постачальника телекомунікаційних послуг (200), та генерацію одноразового ідентифікатора кінцевого користувача, прив'язаного до його внутрішнього ідентифікатора, наданого Постачальником телекомунікаційних послуг (200), з подальшим надсиланням його до серверу (410) Рекламодавця (400), у встановлений модуль по зберіганню та керуванню даними перших сторін (430);

г) надсилання одноразового ідентифікатора кінцевого користувача модулем по зберіганню та керуванню даними перших сторін (430) до обраного Рекламодавцем (400) сервісу автоматичного розміщення реклами (700) разом з наданням Рекламодавцем (400) на заданий сервіс по автоматичному розміщенню реклами (700) рекламного креатива та параметрів показу замовленої рекламної кампанії;

д) запит сервісу автоматичного розміщення реклами (700) через модуль доступу до анонімізованих даних (800) до віддаленого серверу (900) на отримання анонімізованої аналітичної інформації або на дешифрування отриманого одноразового ідентифікатора кінцевого користувача в ідентифікатор кінцевого користувача

тувача, пов'язаний з сервісом автоматичного розміщення реклами (700);

е) запит до модуля ідентифікації користувача (220) на отримання одноразового ідентифікатора кінцевого користувача при відвідуванні за допомогою пристрою кінцевого користувача (100) веб-сайту та/або мобільного додатку (340) Видавця (300);

є) визначення модулем ідентифікації кінцевого користувача (220) внутрішнього ідентифікатора кінцевого користувача, наданого Постачальником телекомунікаційних послуг (200), та генерацію одноразового ідентифікатора кінцевого користувача, прив'язаного до його внутрішнього ідентифікатора, наданого Постачальником телекомунікаційних послуг (200), з подальшим надсиланням його до сервісу монетизації трафіку (350);

ж) надсилання сервісом монетизації трафіку (350) отриманого одноразового ідентифікатора кінцевого користувача до сервісів автоматичного розміщення реклами (700);

з) надсилання авторизованим у системі сервісом автоматичного розміщення реклами (700) через модуль доступу до анонімізованих даних (800) запиту до віддаленого серверу (900) стосовно відповідності кінцевого користувача згідно отриманого одноразового ідентифікатора кінцевого користувача одному із кінцевих користувачів, який має ідентифікатор кінцевого користувача, пов'язаний з сервісом автоматичного розміщення реклами (700) та попередньо встановлених Рекламодавцем (400) параметрів показу рекламного креативу цьому кінцевому користувачу

и) надсилання сервісом автоматичного розміщення реклами (700) до сервісу монетизації трафіку (350) пропозиції щодо розміщення рекламного креативу згідно з інструкціями Рекламодавця (400) щодо показу рекламного креативу ідентифікованому кінцевому користувачу, якому відповідає отриманий одноразовий ідентифікатор кінцевого користувача;

і) обирає сервісом монетизації трафіку (350) пропозиції на розміщення рекламного креативу та отримання від сервісу автоматичного розміщення реклами (700) рекламного креативу для його показу кінцевому користувачу на веб-сайті та/або у мобільному додатку (340) під час перегляду кінцевим користувачем контенту Видавця (300).

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що попередня реєстрація за допомогою віддаленого серверу (900) включає призначення ідентифікатора партнера кожному з Постачальників телекомунікаційних послуг (200), Видавців (300), Рекламодавців (400), сервісів монетизації трафіку (350) та сервісів автоматичного розміщення реклами (700), а також реєстрацію IP адрес серверів, з яких будуть надходити відповідні запити до Системи.

4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що ідентифікацію модулем ідентифікації кінцевого користувача (220) здійснюють шляхом співставлення отриманої в запиті IP адреси пристрою кінцевого користувача з парою "IP адреса = ідентифікатор кінцевого користувача", яка формується Постачальником телекомунікаційних послуг (200) постійно, в режимі реального часу.

5. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що ідентифікація модулем ідентифікації кінцевого користувача (220) здійснюється на основі зашифрованого ідентифікатора кінцевого користувача, що інтегрова-

ний в Інтернет пакети пристрою кінцевого користувача (100) Постачальником телекомунікаційних послуг (200) з використанням технології перевірки та модифікації змісту пакетів.

6. Спосіб автоматизованого управління доступом до електронних персональних даних кінцевого користувача та їх використанням за допомогою системи за п. 1, який включає:

а) попередню реєстрацію сервісів монетизації трафіку (350), до яких підключено веб-сайти та/або мобільні додатки (340) Видавців (300), сервісів автоматичного розміщення реклами (700), якими користуються Рекламодавці (400), Вендори Даних (500), за допомогою віддаленого серверу (900);

б) завантаження обраних Вендором Даних (500) даних перших сторін, до складу яких входять ідентифікуючі параметри кінцевого користувача, до модуля зберігання та керування даними перших сторін (530), встановленого на комунікативно підключеному до мережі сервері (510) авторизованого у системі Вендора Даних (500);

в) запит модуля зберігання та керування даними перших сторін (530) до модуля ідентифікації кінцевого користувача (220), встановленого на комунікативно підключеному до мережі сервері (210) Постачальника телекомунікаційних послуг (200), на ініціалізацію ідентифікуючих параметрів кінцевого користувача у завантажених даних перших сторін;

г) отримання модулем зберігання та керування даними перших сторін (530), ідентифікаторів кінцевого користувача, пов'язаних з Вендором Даних (500), які відповідають ідентифікуючим параметрам кінцевого користувача, як абонента Постачальника телекомунікаційних послуг (200);

д) запит Рекламодавця (400) до віддаленого серверу (900) на формування переліку кінцевих користувачів, які відповідають заданим Рекламодавцем поведінковим характеристикам;

е) створення віддаленим сервером (900) нового сегменту даних у вигляді переліку одноразових ідентифікаторів кінцевого користувача шляхом запитів до модулів зберігання та керуванню даними перших сторін (530) кожного Вендора Даних (500), яким підключено до системи відповідні до запиту Рекламодавця поведінкові характеристики;

є) надсилання віддаленим сервером (900) нового сегменту даних відповідно до запиту Рекламодавця (400) у вигляді переліку одноразових ідентифікаторів кінцевого користувача на модуль доступу до анонімізованих даних (800) програмно інтегрований в обраний Рекламодавцем (400) сервіс автоматичного розміщення реклами (700) разом з наданням Рекламодавцем (400) на заданий сервіс (700) рекламного креатива та параметрів показу замовленої рекламної кампанії;

ж) запит сервісу автоматичного розміщення реклами (700) через модуль доступу до анонімізованих даних (800) до віддаленого серверу (900) на дешифрування отриманих одноразових ідентифікаторів кінцевого користувача, які знаходяться в переліку отриманих від Рекламодавця ідентифікаторів кінцевого користувача, у ідентифікатори кінцевого користувача, пов'язані з сервісом автоматичного розміщення реклами (700);

з) запит до модуля ідентифікації користувача (220) на отримання одноразового ідентифікатора кінцево-

го користувача при відвідуванні за допомогою пристрою кінцевого користувача (100) веб-сайту та/або мобільного додатку (340) Видавця (300);

и) визначення модулем ідентифікації кінцевого користувача (220) внутрішнього ідентифікатора кінцевого користувача, наданого Постачальником телекомунікаційних послуг (200), та генерацію одноразового ідентифікатора кінцевого користувача, прив'язаного до його внутрішнього ідентифікатора, наданого Постачальником телекомунікаційних послуг (200), з подальшим надсиланням його до сервісу монетизації трафіку (350);

і) надсилання сервісом монетизації трафіку (350) отриманого одноразового ідентифікатора кінцевого користувача до сервісів автоматичного розміщення реклами (700);

к) надсилання авторизованим у системі сервісом автоматичного розміщення реклами (700) через модуль доступу до анонімізованих даних (800) запиту до віддаленого серверу (900) стосовно відповідності кінцевого користувача згідно отриманого одноразового ідентифікатора кінцевого користувача одному із кінцевих користувачів, який має ідентифікатор кінцевого користувача, пов'язаний з сервісом автоматичного розміщення реклами (700) та попередньо встановлених Рекламодавцем (400) параметрів показу рекламного креативу цьому кінцевому користувачу;

л) надсилання сервісом автоматичного розміщення реклами (700) сервісу монетизації трафіку (350) пропозиції щодо розміщення рекламного креативу згідно з інструкціями Рекламодавця (400) щодо показу рекламного креативу ідентифікованому кінцевому користувачу, якому відповідає отриманий одноразовий ідентифікатор кінцевого користувача;

м) обирає сервісом монетизації трафіку (350) пропозиції на розміщення рекламного креативу та отримання від сервісу автоматичного розміщення реклами (700) рекламного креативу для його показу кінцевому користувачу на веб-сайті та/або у мобільному додатку (340) під час перегляду кінцевим користувачем контенту Видавця (300).

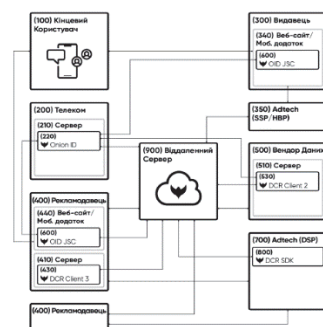
7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що попередня реєстрація за допомогою віддаленого серверу (900) включає призначення ідентифікатора партнера

для сервісів монетизації трафіку (350), сервісів автоматичного розміщення реклами (700), Рекламодавців (400) та Вендорів Даних (500), а також реєстрацію IP адрес серверів, з яких будуть надходити відповідні запити до Системи.

8. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що ідентифікуючими параметрами кінцевого користувача, які завантажено Вендором Даних (500) до модуля керування та зберігання даних перших сторін (530), є номер телефона кінцевого користувача.

9. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що ідентифікацію модулем ідентифікації кінцевого користувача (220) здійснюють шляхом співставлення отриманої в запиті IP адреси пристрою кінцевого користувача з парю "IP адреса = ідентифікатор кінцевого користувача", яка формується Постачальником телекомунікаційних послуг (200) постійно, в режимі реального часу.

10. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що ідентифікація модулем ідентифікації кінцевого користувача (220) здійснюється на основі зашифрованого ідентифікатора кінцевого користувача, що інтегрований в Інтернет пакети пристрою кінцевого користувача (100) Постачальником телекомунікаційних послуг (200) з використанням технології перевірки та модифікації змісту пакетів.

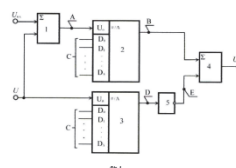


Фіг. 1

Розділ Н:

Електрика

Н 02



(21) а 2025 04063 (51) МПК (2025.01)
(22) 21.08.2025 H02M 9/00

(71) ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІНФОРМАЦІЙНО-КОМУНІКАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (UA)

(72) Заїка Віктор Федорович (UA), Торошанко Ігор Іванович (UA), Бугаєнко Віталій Васильович (UA), Козловський Валерій Валерійович (UA), Торошанко Андрій Іванович (UA), Торошанко Олександр Станіславович (UA)

(54) СПОСІБ ЦИФРО-АНАЛОГОВОГО ОБРОБІТКУ НАПРУГИ ЦИФРО-АНАЛОГОВИМ ПЕРЕТВОРЮВАЧЕМ З ОДНОПОЛЯРНОЮ ОПОРНОЮ НАПРУГОЮ

(57) Спосіб цифро-аналогового обробітку біполярної напруги цифро-аналоговим перетворювачем з однополярною опорною напругою, згідно з яким формують однополярну опорну напругу, генерують цифровий код, змінюють величину вихідної напруги цифро-аналогового перетворювача згідно із законом змінення цифрового коду, який відрізняється тим, що однополярну опорну напругу формують шляхом підсумовування в суматорі вхідної біполярної напруги з допоміжною напругою з полярністю опорної напруги цифро-аналогового перетворювача і величиною, не меншою величини частини вхідної біполярної напруги з полярністю, протилежною полярності опорної напруги, обробляють сумарну і допоміжну напруги двома цифро-аналоговими перетворювачами синхронно одним і тим же цифровим кодом, змінюють полярність вихідних напруг цифро-аналогових перетворювачів на протилежну відносно одна до одної і підсумовують їх, утворюючи оброблений біполярний сигнал.

Н 03

(21) а 2024 03906 (51) МПК
(22) 31.07.2024 H03F 3/19 (2006.01)

(71)*

(72)*

(54) ТВЕРДОТІЛИЙ ШИРОКОСМУГОВИЙ ПІДСИЛЮВАЧ ПОТУЖНОСТІ

(57)*

ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ ВИНАХОДІВ

Розділ А:

Життєві потреби людини

A 01

- (11) **130414** (51) МПК (2025.01)
A01N 35/10 (2006.01)
A01N 43/653 (2006.01)
A01P 13/00
A01N 25/02 (2006.01)
A01N 25/30 (2006.01)
- (21) а 2023 01877 (22) 20.09.2021
(24) 12.02.2026
(31) 2014872.2
(32) 21.09.2020
(33) GB
(86) PCT/GB2021/052426, 20.09.2021
(72) Піротт Алан (ВЕ), Хокінс Емма Луїз (GB)
(73) ЮПЛ КОРПОРЕЙШН ЛІМІТЕД
5th Floor Newport Building, Louis Pasteur Street,
Port Louis, Mauritius (MU)
ЮПЛ ЮРОП ЛТД
The Centre, 1st Floor, Birchwood Park, Warring-
ton, Cheshire WA3 6YN, United Kingdom (GB)
- (54) **СТАБІЛЬНА ГЕРБІЦИДНА КОМПОЗИЦІЯ**
(57) 1. Стабільна гербіцидна композиція, яка містить:
від 10 до 30 % ваг./ваг. клетодиму або його солі,
від 1 до 10 % ваг./ваг. карфентразонетилу або його
солі,
стимулятор підвищення виходу, який містить алкіле-
стер дикарбонової кислоти; і
метилестери C₅-C₂₀ жирної кислоти, суміш метиле-
стеру C₁₆₋₁₈ ненасичених жирних кислот і метиле-
стеру C₁₈ ненасичених жирних кислот як розчинник
або їх комбінацію,
де стимулятор підвищення виходу й розчинник на-
явні у співвідношенні від 1:3 до 3:1.
2. Стабільна гербіцидна композиція за п. 1, де сти-
мулятор підвищення виходу являє собою суміш дво-
основних естерів дикарбонової кислоти.
3. Стабільна гербіцидна композиція за п. 2, де сти-
мулятор підвищення виходу являє собою диметилг-
лутарат, диметилсукцинат і диметиладипат або їх ко-
мбінацію.
4. Стабільна гербіцидна композиція за п. 1, де стиму-
лятор підвищення виходу й розчинник наявні в спів-
відношенні 1:1.
5. Стабільна гербіцидна композиція за п. 1, причому да-
на композиція являє собою емульсійний концентрат.

6. Стабільна гербіцидна композиція за п. 1, причому дана композиція містить від приблизно 10 % ваг./ваг. до приблизно 50 % ваг./ваг. суміші, яка містить диметилглутарат, диметилсукцинат і диметиладипат, і від приблизно 30 % ваг./ваг. до приблизно 80 % ваг./ваг. розчинника на основі метилестерів у розрахунку на загальну вагу стабільної гербіцидної композиції.
7. Процес одержання стабільної гербіцидної композиції за п. 1, причому даний процес включає наступні стадії, на яких: стимулятор підвищення виходу й одну або більше поверхнево-активних речовин і/або допоміжні інгредієнти додають до розчинника для утворення суміші; і клетодим і карфентразонетил додають до суміші для одержання стабільної гербіцидної композиції, де стимулятор підвищення виходу й розчинник наявні у співвідношенні від 1:3 до 3:1.
8. Процес одержання стабільної гербіцидної композиції за п. 7, причому даний процес додатково включає наступні стадії, на яких: клетодим і карфентразонетил додають до суміші за низького зусилля зсуву; і суміш за низького зусилля зсуву емульгують для одержання стабільної гербіцидної композиції у вигляді емульсійного концентрату (ЕС).
9. Спосіб контролю бур'янів, який включає стадію, на якій ефективну кількість гербіцидної композиції за п. 1 застосовують щодо бур'яну, культури, місця зростання або ареалу.

A 24

- (11) **130413** (51) МПК
A24D 1/20 (2020.01)
A24F 40/20 (2020.01)
- (21) а 2023 01797 (22) 08.10.2021
(24) 12.02.2026
(31) 20201025.2
(32) 09.10.2020
(33) EP
(31) 20201041.9
(32) 09.10.2020
(33) EP
(31) 20201046.8
(32) 09.10.2020
(33) EP
(31) 20201052.6
(32) 09.10.2020
(33) EP
(31) 20201125.0
(32) 09.10.2020
(33) EP

(31) 20201137.5

(32) 09.10.2020

(33) EP

(86) PCT/EP2021/077948, 08.10.2021

(72) Атаппі Жером (CH)

(73) ФІЛІП МОРРІС ПРОДАКТС С.А.

Quai Jeanrenaud 3, CH-2000 Neuchâtel, Switzerland (CH)

(54) **ГЕНЕРУЮЧИЙ АЕРОЗОЛЬ ВИРІБ ТА ГЕНЕРУЮЧА АЕРОЗОЛЬ СИСТЕМА**

- (57) 1. Генеруючий аерозоль виріб, який містить: генеруючий аерозоль субстрат; нижню за потоком секцію, яка простягається від нижнього за потоком кінця генеруючого аерозоль субстрату до нижнього за потоком кінця генеруючого аерозоль виробу; при цьому генеруючий аерозоль субстрат має густину не більше 0,5 грама на кубічний сантиметр; при цьому відношення довжини генеруючого аерозоль субстрату до довжини генеруючого аерозоль виробу становить не більше 0,4, і при цьому генеруючий аерозоль виріб додатково містить верхню за потоком секцію, яка розташована вище за потоком відносно генеруючого аерозоль субстрату, причому ця верхня за потоком секція має опір затяжці (RTD) від 10 до 70 міліметрів H₂O при вимірюванні згідно з ISO 6565-2015.
2. Генеруючий аерозоль виріб за п. 1, в якому відношення довжини генеруючого аерозоль субстрату до загальної довжини генеруючого аерозоль виробу становить щонайменше 0,1.
3. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому генеруючий аерозоль субстрат має довжину щонайменше 5 міліметрів.
4. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому генеруючий аерозоль субстрат має довжину не більше 80 міліметрів.
5. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, який має довжину щонайменше 35 міліметрів.
6. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, який має довжину не більше 100 міліметрів.
7. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому генеруючий аерозоль субстрат має густину щонайменше 0,24 грама на кубічний сантиметр.
8. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому генеруючий аерозоль субстрат містить різаний тютюновий наповнювач.
9. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому генеруючий аерозоль субстрат містить речовину для утворення аерозолі, причому генеруючий аерозоль субстрат має вміст речовини для утворення аерозолі щонайменше 10 відсотків за масою.
10. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, який містить першу зону вентиляції, розташовану в місці, що відповідає згаданій нижній за потоком секції.
11. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому згадана нижня за потоком секція має RTD менше 30 міліметрів H₂O при вимірюванні згідно з ISO 6565-2015.

12. Генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів, в якому згадана нижня за потоком секція містить вільний шлях для проходження потоку повітря від нижнього за потоком кінця генеруючого аерозоль субстрату до нижнього за потоком кінця нижньої за потоком секції.

13. Генеруюча аерозоль система, яка містить: генеруючий аерозоль виріб за будь-яким із попередніх пунктів; і

генеруючий аерозоль пристрій, який має дальній кінець та кінець, яким пристрій підносять до рота, при цьому генеруючий аерозоль пристрій містить: корпус, який простягається від дальнього кінця до кінця, яким пристрій підносять до рота, та утворює порожнину для тимчасового розміщення в ній генеруючого аерозоль виробу на кінці пристрою, яким пристрій підносять до рота; і нагрівач для нагрівання генеруючого аерозоль субстрату, коли генеруючий аерозоль виріб розміщений всередині згаданої порожнини в пристрої.

14. Генеруюча аерозоль система за п. 13, в якій нагрівач генеруючого аерозоль пристрою виконаний так, щоб оточувати генеруючий аерозоль виріб при його розміщенні всередині згаданої порожнини в пристрої.

15. Генеруюча аерозоль система за п. 13 або 14, в якій нагрівач має довжину не більше 40 міліметрів.

A 61

(11) 130419

(51) МПК

A61K 31/20 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

(21) а 2023 04142

(22) 10.03.2022

(24) 12.02.2026

(31) 2021/5180

(32) 10.03.2021

(33) BE

(86) PCT/EP2022/056248, 10.03.2022

(72) Ланно Кобе (BE), Бруггеман Герт (BE), Бруггер Роланд (BE)

(73) Н'ЮТРИШ САЕНСІС Н.В.

Booiebos 5, 9031 Drongen, Belgium (BE)

(54) **ПЕЛАРГОНОВА КИСЛОТА ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ**

- (57) 1. Пеларгонова кислота (C9) для застосування в лікуванні або попередженні вірусної інфекції у тварин з родини Suidae, де вказана вірусна інфекція являє собою вірус африканської чуми свиней (ASFV).
2. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за п. 1, де вказана пеларгонова кислота додається в корм, кормові інгредієнти або питну воду свиней.
3. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за п. 1 або 2, де вказана пеларгонова кислота або похідні додаються у концентрації від 1 до 10000 ppm до вказаних корму, кормових інгредієнтів або питної води.
4. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказана пеларгонова кислота поєднана з однією або більше іншими органічними кислотами.

5. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за п. 4, де вказані органічні кислоти вибрані з коротколанцюгових жирних кислот та їхніх похідних, середньоланцюгових жирних кислот та їхніх похідних, пропіонової кислоти, масляної кислоти, оцтової кислоти, молочної кислоти, мурашиної кислоти, лимонної кислоти, щавлевої кислоти, яблучної кислоти або їх комбінацій.

6. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за п. 4, де вказана пеларгонова кислота поєднана з середньоланцюговими жирними кислотами (MCFA) або їхніми похідними, де вказані MCFA вибрані з групи валеріанової кислоти (C5), капронової кислоти (C6), каприлової кислоти (C8), капринової кислоти (C10), лауринової кислоти (C12), їхніх похідних або їх комбінацій.

7. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за п. 6, де співвідношення C9 та суми інших MCFA становить від 50:1 до 1:1.

8. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за п. 6, де співвідношення C9 та суми інших MCFA становить від 10:1 до 1:1.

9. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказана пеларгонова кислота (C9) представлена в рідкій або твердій формі.

10. Пеларгонова кислота (C9) для застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де вказана свиня являє собою домашню свиню або бородавочника.

11. Спосіб інгібування або пригнічення вірусної інфекції в кормі для тварин, кормових інгредієнтах або питній воді, при цьому вказана вірусна інфекція являє собою вірус африканської чуми свиней (ASFV), і при цьому вказаний спосіб включає етап, на якому у вказані корм для тварин, кормовий інгредієнт або питну воду вводять дозу пеларгонової кислоти (C9).

12. Спосіб за п. 11, де вказану пеларгонову кислоту додають за концентрації від 1 до 10000 ppm до вказаних корму, кормових інгредієнтів або питної води.

13. Спосіб за п. 11 або 12, де вказану пеларгонову кислоту поєднують з однією або більше іншими органічними кислотами.

14. Спосіб за п. 13, де вказані органічні кислоти вибирають з коротколанцюгових жирних кислот та їхніх похідних, середньоланцюгових жирних кислот та їхніх похідних, пропіонової кислоти, оцтової кислоти, молочної кислоти, мурашиної кислоти, лимонної кислоти, щавлевої кислоти, яблучної кислоти або їх комбінацій.

15. Спосіб за п. 13 або 14, де вказану пеларгонову кислоту поєднують з середньоланцюговими жирними кислотами (MCFA) або їхніми похідними, де вказані MCFA вибирають з групи капронової кислоти (C6), каприлової кислоти (C8), капринової кислоти (C10), лауринової кислоти (C12), їхніх похідних або їх комбінацій.

16. Спосіб за п. 15, де співвідношення C9 та суми інших MCFA становить від 50:1 до 1:1.

17. Спосіб за п. 15, де співвідношення C9 та суми інших MCFA становить від 10:1 до 1:1.

18. Спосіб за будь-яким із пп. 11-17, де вказана пеларгонова кислота (C9) перебуває в рідкій або твердій формі.

19. Спосіб зниження титру вірусу африканської чуми свиней (ASFV) в кормі для тварин, кормовому інгредієнті або питній воді, при цьому вказаний спосіб включає етап, на якому до вказаних корму для тварин, кормового інгредієнта або питної води додають ефективну дозу пеларгонової кислоти.

20. Спосіб за п. 19, де вказану пеларгонову кислоту додають за концентрації від 1 до 10000 ppm до вказаних корму, кормових інгредієнтів або питної води.

21. Спосіб за п. 19 або 20, де вказану пеларгонову кислоту поєднують з однією або більше іншими органічними кислотами.

22. Спосіб за п. 21, де вказані органічні кислоти вибирають з коротколанцюгових жирних кислот та їхніх похідних, середньоланцюгових жирних кислот та їхніх похідних, пропіонової кислоти, оцтової кислоти, молочної кислоти, мурашиної кислоти, лимонної кислоти, щавлевої кислоти, яблучної кислоти або їх комбінацій.

23. Спосіб за п. 21 або 22, де вказану пеларгонову кислоту поєднують з середньоланцюговими жирними кислотами (MCFA) або їхніми похідними, де вказані MCFA вибирають з групи капронової кислоти (C6), каприлової кислоти (C8), капринової кислоти (C10), лауринової кислоти (C12), їхніх похідних або їх комбінацій.

24. Спосіб за п. 23, де співвідношення C9 та суми інших MCFA становить від 50:1 до 1:1.

25. Спосіб за п. 23, де співвідношення C9 та суми інших MCFA становить від 10:1 до 1:1.

26. Спосіб за будь-яким із пп. 19-25, де вказана пеларгонова кислота (C9) перебуває в рідкій або твердій формі.

(11) 130411

(51) МПК

A61K 36/25 (2006.01)
A61K 31/732 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
A23L 27/14 (2016.01)
A23B 7/02 (2006.01)
A23B 7/10 (2006.01)

(21) а 2022 04414

(22) 28.11.2022

(24) 12.02.2026

(72) Дземан Михайло Іванович (UA)

(73) ДЗЕМАН МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ

вул. Анни Ахматової, 39-Б, кв. 15, м. Київ, 02095 (UA)

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОГО ПРОДУКТУ З КОРЕНЕПЛОДІВ ПАСТЕРНАКУ

(57) 1. Спосіб отримання біологічно активного продукту з коренеплодів пастернаку, який **відрізняється** тим, що коренеплоди пастернаку очищають, подрібнюють, перемішують з пектином і вітаміном С, отриману суміш піддають термічній обробці за температури 130-150 °C протягом 1-1,5 години, потім залишають на 12-14 годин за температури 18-25 °C, одержаний продукт висушують в електросушарці і подрібнюють.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як пектин використовують яблучний пектин, цитрусовий або їх суміш.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що продукт подрібнюють до розміру частинок 0,3-0,5 мм.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 03**

- (11) **130401** (51) МПК (2025.01)
B03D 1/02 (2006.01)
B03D 1/14 (2006.01)
C02F 1/24 (2023.01)
C02F 1/60 (2023.01)
B03B 7/00
- (21) а 2021 02511 (22) 29.10.2018
 (24) 12.02.2026
 (86) РСТ/FI2018/050787, 29.10.2018
 (72) Янссон Кай (FI)
 (73) **МЕТСО ФІНЛЕНД ОЙ**
 Rauhanpuisto 9, 02230 Espoo, Finland (FI)
- (54) **СПОСІБ ОЧИЩЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ВОДИ ФЛОТАЦІЙНОГО ОБЛАДНАННЯ ТА УСТАТКУВАННЯ ДЛЯ ОЧИСТКИ ТЕХНОЛОГІЧНОЇ ВОДИ**
- (57) 1. Спосіб очищення технологічної води флотаційного обладнання (1), яке має контур (10) флотації мінералів, призначений для очистки частинок руди, що містять Fe, суспендованих у суспензії (100) зворотною флотацією для розділення суспензії на підповерхневий потік (102) і зливний потік (101), та устаткування (20) очистки технологічної води для очистки зливного потоку (101) контуру флотації мінералів; при цьому спосіб полягає в тому, що:
 а) зневоднюють зливний потік контуру флотації в гравітаційному сепараторі (21) твердих частинок від рідини для відокремлення осаду (212) від супернатанту (211), який містить воду, частинки, що містять діоксид кремнію та розчинний SiO_2 , дрібні частинки, мікроби та залишкові флотаційні хімічні речовини,
 б) піддають супернатант (211) перечисній флотації, при якій щонайменше 90 % бульбашок флотаційного газу має розмір від 0,2 до 250 мкм, в перечисному флотаційному блоці (23) для збирання щонайменше частинок, що містять діоксид кремнію, для відокремлення щонайменше частинок, що містять діоксид кремнію, з супернатанту в зливний потік (232) перечисної флотації та для формування очищеної технологічної води (231) як підповерхневого потоку перечисної флотації,
 с) видаляють зливний потік (232) перечисної флотації у вигляді хвостів, та
 д) рециркулюють очищену технологічну воду (231) у контур (10) флотації мінералів, причому після операції а) супернатант (211) подають у сепараційний переливний бак (21b).
 2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що перечисний флотаційний блок (23) є блоком флотації розчинним газом (DAF).
 3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що перед операцією б) температура супернатанту (211) становить від 2 до 70 °C.
 4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що перед операцією б) рН супернатанту становить 5-14.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що в операції а) час перебування зливного потоку (101) у гравітаційному сепараторі (21) твердих частинок від рідини становить менше 10 год.
 6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який відрізняється тим, що масова частка твердих частинок в осаді (212) гравітаційного сепаратора (21) твердих частинок від рідини становить щонайменше 80 %.
 7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що перед операцією б) супернатант (211) хімічно кондиціонують у блоці (22) змішування, додаючи коагулянт та/або флокулянт, щоб флокулювати частинки, що містять діоксид кремнію, в супернатанті (211).
 8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що коагулянт вибирають із групи, що складається з неорганічного колектору, солей алюмінію, солей заліза, органічних коагулянтів.
 9. Спосіб за п. 7 або 8, який відрізняється тим, що в супернатант (211) додають коагулянт у кількості від 20 до 2000 млн^{-1} .
 10. Спосіб за будь-яким з пп. 7-9, який відрізняється тим, що флокулянт вибирають з групи, що складається з природних полімерів, синтетичних флокулянтів.
 11. Спосіб за будь-яким з пп. 7-10, який відрізняється тим, що флокулянт додають до супернатанту (211) у кількості від 2 до 100 млн^{-1} .
 12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, який відрізняється тим, що в операції б) видаляють щонайменше 90 % розчинного SiO_2 зливного потоку (101) з контуру (10) флотації.
 13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, який відрізняється тим, що в операції б) видаляють щонайменше 70 % розчинного SiO_2 зливного потоку (101) з контуру (10) флотації.
 14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, який відрізняється тим, що перед операцією д) очищену технологічну воду (231) піддають фільтрації для видалення хімічних речовин, що сприяють росту мікроорганізмів.
 15. Спосіб за п. 14, який відрізняється тим, що при фільтрації застосовують блок (24) фільтрації, що має керамічний фільтр.
 16. Спосіб за будь-яким з пп. 1-15, який відрізняється тим, що на жорсткість очищеної технологічної води (231) не впливає устаткування (20) очистки технологічної води.
 17. Устаткування (20) для очистки технологічної води для очистки зливного потоку (101) контуру (10) флотації мінералів, призначеного для очистки частинок руди, що містять Fe, суспендованих в суспензії (100), зворотною флотацією, яке має:
 гравітаційний сепаратор (21) твердих частинок від рідини для зневоднення зливного потоку (101) для відокремлення осаду (212) від супернатанту (211), що містить воду, частинки, що містять діоксид кремнію та розчинний SiO_2 , дрібні частинки, мікроби та залишкові флотаційні хімікати;
 сепараційний переливний бак (21b), розташований за гравітаційним сепаратором (21) твердих частинок від рідини; та
 перечисний флотаційний блок (23) для застосування бульбашок флотаційного газу, з яких щонайменше 90 % мають розмір від 0,2 до 250 мкм, який технологічно з'єднаний з сепараційним переливним ба-

ком (21b) для приймання супернатанту і призначений для збирання щонайменше частинок, що містять діоксид кремнію, щоб відокремити щонайменше частинки, що містять діоксид кремнію, від супернатанту в зливний потік (232) перечисної флотації, і для утворення очищеної технологічної води (231) як підповерхневого потоку перечисної флотації для рециркуляції в контур (10) флотації мінералів.

18. Устаткування (20) за п. 17, яке **відрізняється** тим, що перечисний флотаційний блок (23) є блоком флотації розчинним газом (DAF).

19. Устаткування (20) за п. 17 або 18, яке **відрізняється** тим, що додатково має блок (22) змішування після гравітаційного сепаратора (21) твердих частинок від рідини, при цьому блок змішування виконано з можливістю хімічного кондиціонування супернатанту (211) для флокуляції частинок, що містять силікат, у супернатанті (211).

20. Устаткування (20) за будь-яким з пп. 17-19, яке **відрізняється** тим, що додатково має блок (24) фільтрації для видалення хімічних речовин, що сприяють росту мікроорганізмів, з очищеної технологічної води (231) після перечисного флотаційного блока (23).

21. Устаткування (20) за п. 20, яке **відрізняється** тим, що блок (24) фільтрації має керамічний фільтр.

(57) 1. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту, який включає зміцнену частину, причому вищезгадана зміцнена частина включає зміцнення у вигляді керамічної решітчастої структури тричі періодичної мінімальної поверхні, причому вищезгадана структура включає множини блоків комірок з поверхнею, що має практично безперервну кривизну у будь-яких точках структури, не лише у межах окремої комірки, але й у місцях з'єднання між двома окремими комірками, причому вищезгадані блоки комірок включають порожнини та мікропористі керамічні стінки комірок, причому мікропори стінок комірок включають литий метал або литий метал та спечений метал, причому керамічна решітчаста структура є включеною в безперервну в обидва боки структуру з матрицею з литого металу, де матриця з литого металу є феросплавною матрицею.

2. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за п. 1, який **відрізняється** тим, що решітчасту структуру тричі періодичної мінімальної поверхні вибирають із групи, до якої належать проїдальна, лідноїдна, поверхня Неовіуса, Р-поверхня, ромбоїдальна (D-поверхня) та I-WP або їх комбінації та похідні.

3. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що розміри блоків комірок становлять від 10 до 60 мм, в оптимальному варіанті - від 15 до 50 мм, товщина стінок комірок становить від 1 до 15 мм, в оптимальному варіанті - від 2 до 10 мм.

4. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що концентрація керамічного матеріалу у межах зміцненої частини отримується шляхом зміни товщини стінок комірки та/або розміру блока комірок на відрізу зміцненої частини.

5. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що керамічний матеріал вибирають із групи, до якої належать карбіди, бориди та нітриди металів або їх комбінації.

6. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що керамічний матеріал вибирають із групи, до якої належать карбіди титану, карбонітриди титану; карбіди титану-хрому, бориди титану та карбіди вольфраму.

7. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що матриця з литого металу є феросплавною матрицею, яка включає сталь або чавун.

8. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що спечений метал, присутній у мікропорах стінок комірок, вибирають із групи, до якої належать титан, вольфрам, хром, сталь та чавун або їх комбінації.

9. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що концентрація керамічного матеріалу в решітчастій структурі становить від 30 до 90 об. %, в оптимальному варіанті - від 40 до 80 об. %.

10. Зношуваний компонент з ієрархічного композиту за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що концентрація керамічного матеріалу у зміцненій частині становить від 5 до 50 об. %, в оптимальному варіанті - від 10 до 40 об. %.

В 22

(11) 130416

(51) МПК (2025.01)
B22F 10/14 (2021.01)
B33Y 80/00
C22C 1/05 (2023.01)
C22C 1/10 (2023.01)
C22C 29/04 (2006.01)
C22C 29/08 (2006.01)
C22C 29/10 (2006.01)
C22C 29/14 (2006.01)
C22C 33/02 (2006.01)
B22D 19/00
B22D 19/02 (2006.01)
B22D 19/06 (2006.01)
E02F 9/28 (2006.01)
B22F 5/00
B22F 7/06 (2006.01)
B02C 13/28 (2006.01)

(21) а 2023 02745

(22) 25.11.2021

(24) 12.02.2026

(31) 20213121.5

(32) 10.12.2020

(33) EP

(86) PCT/EP2021/082918, 25.11.2021

(72) Дезіле Стефан (BE), Бертон Гай (BE), Бабіно Марк (BE), Сінг Джагі Амолдін (US)

(73) МАГОТТО ІНТЕРНАСЬОНАЛЬ С.А.

Rue Adolphe Dumont, 4051 Vaux-sous-Chèvremont, Belgium (BE)

(54) ЗНОШУВАНА ДЕТАЛЬ З ІЄРАРХІЧНОГО КОМПОЗИТУ З КОНСТРУКЦІЙНИМ ПОСИЛЕННЯМ ТА СПОСІБ ЇЇ ВИРОБНИЦТВА

11. Спосіб виробництва зношувального компонента з ієрархічного композиту за будь-яким з пп. 1-10, який включає такі етапи:

адитивне виробництво керамічної решітчастої структури геометричної форми тричі періодичної мінімальної поверхні через порошкову суміш, яка включає керамічні частинки;

принаймні часткове спікання керамічної решітчастої структури;

позиціонування керамічної решітчастої структури у виливниці;

лиття феросплаву для одержання зміцненого зношувального компонента з ієрархічного композиту за п. 1.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що етап принаймні часткового спікання зміцнювальної керамічної решітчастої структури включає майже повне просочування мікропористих стінок комірок вищезгаданої структури металом, вибраним з групи, яка складається з титану, вольфраму, хрому, сталі та чавуну або їх комбінації, перед позиціонуванням у виливниці та кінцевим литтям.

13. Спосіб за п. 11 або 12, який **відрізняється** тим, що після етапу принаймні часткового спікання здійснюють етап гарячого ізостатичного пресування або наступного просочування.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 11-13, який **відрізняється** тим, що етап адитивного виробництва зміцнювальної керамічної решітчастої структури на основі геометричної форми тричі періодичної мінімальної поверхні є адитивним виробництвом із застосуванням технології струменевого нанесення зв'язувальної речовини (binder jet) з наступним отвердженням зв'язувальної речовини при температурі понад 150 °C або технології злитого шару.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 11-14, який **відрізняється** тим, що порошкова суміш включає керамічні частинки, що мають розмір D_{50} від 1 до 150 мкм, в оптимальному варіанті - від 5 до 100 мкм, виміряний із застосуванням технології лазерної дифракції.

(57) 1. Спосіб запуску виробничої лінії (10) для виготовлення екструдованих пластин (36), панелей для покриття поверхні приміщення, за яким екструдований напівфабрикат (20) притискають вільним кінцем (48) до конвеєра (22), при цьому конвеєр (22) виконують з можливістю транспортування напівфабрикату (20) до відокремлювального пристрою (32) для відрізання відокремлених пластин (36) від напівфабрикату (20), охолодженого та затверділого до стану нескінченного базового профілю (30), вздовж лінії різання, що тягнеться поперечно напрямку транспортування, причому конвеєрну стрічку (40), що тягнеться у напрямку транспортування, розміщують на конвеєрі (22), вільний кінець (48) напівфабрикату (20) притискають до конвеєрної стрічки (40), конвеєрну стрічку (40) тягнуть разом із напівфабрикатом (20) до відокремлювального пристрою (32), і вільний кінець (48) напівфабрикату, що надходить до відокремлювального пристрою (32), вводять у відокремлювальний пристрій (32), причому конвеєрну стрічку (40) відтягують від напівфабрикату (20) за відокремлювальним пристроєм (32) рухом вниз, причому конвеєрна стрічка (40) має тяговий кінець, спрямований до відокремлювального пристрою (32), та вільний кінець, спрямований від тягового кінця.

2. Спосіб за п. 1, в якому конвеєр (22) розвиває тягове зусилля (50) у напрямку транспортування на напівфабрикат (20) лише в частковій зоні перед відокремлювальним пристроєм (32).

3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому на кінці конвеєра (22), зверненому від відокремлювального пристрою (32), до напівфабрикату (20) прикладають стискаючу силу (46) у напрямку транспортування із застосуванням екструдера (16) та/або каландра (18).

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, в якому вільний кінець (48) напівфабрикату (20) на виході з екструдера (16) притискають у розплавленому стані до конвеєрної стрічки (40), яка переміщує до каландра (18), при цьому між напівфабрикатом (20) і конвеєрною стрічкою (40) забезпечують наявність матеріалу (41) з густим ворсом для з'єднання напівфабрикату (20) з конвеєрною стрічкою (40).

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, в якому конвеєрну стрічку (40) тягнуть за допомогою електродвигуна та/або вручну з передатною швидкістю, при якій забезпечують безперервну нормальну роботу лінії.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, в якому використовують тільки одну конвеєрну стрічку (40) або рух у напрямку транспортування здійснюють конвеєрними стрічками (40), які примусово з'єднані одна з одною.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, в якому подовження s конвеєрної стрічки (40) між тяговим кінцем та вільним кінцем щонайменше дорівнює подовженню l конвеєра (22) між точкою контакту вільного кінця (48) напівфабрикату (20) на конвеєрі (22) і відокремлювальним пристроєм (32), де $1,0 \leq s/l \leq 2,0$ або $1,1 \leq s/l \leq 1,8$, або $1,3 \leq s/l \leq 1,5$.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, в якому для загальної ширини b принаймні однієї конвеєрної стрічки (40), поперечної до напрямку транспортування, при середній ширині B напівфабрикату (20), коли він стикається з пристроєм конвеєра (22), де $0,01 \leq b/B \leq 0,90$ або $0,05 \leq b/B \leq 0,50$, або $0,10 \leq b/B \leq 0,25$, або $0,15 \leq b/B \leq 0,20$.

В 29

- | | |
|--|---|
| (11) 130420 | (51) МПК (2025.01)
B29C 48/00
B29C 48/07 (2019.01)
B29C 48/25 (2019.01)
B29C 48/275 (2019.01) |
| (21) а 2023 04839
(24) 12.02.2026
(31) 21163095.9
(32) 17.03.2021
(33) EP
(86) PCT/EP2022/056836, 16.03.2022
(72) Ханніг Ганс-Юрген (DE), Хюлленкремер Фелікс (DE), Вендлінг Петер (DE)
(73) АКЦЕНТА ПАНЕЛЕ + ПРОФІЛЕ ГМБХ
Werner-von-Siemens-Straße 18-20, 56759 Kaisersesch, Germany (DE)
(54) СПОСІБ ЗАПУСКУ ВИРОБНИЧОЇ ЛІНІЇ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЕКСТРУДОВАНИХ ПЛАСТИН | (22) 16.03.2022 |

9. Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, в якому конвеєрну стрічку (40) принаймні частково вдавлюють у матеріал напівфабрикату (20).

10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, в якому застосовують конвеєрну стрічку (40), виготовлену з текстильного матеріалу, причому текстильний матеріал конвеєрної стрічки забезпечують на верхній стороні та/або на нижній стороні розділювальним шаром для відділення конвеєрної стрічки (40) від напівфабрикату (20).

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1-10, в якому пристрій конвеєра (22) включає в себе щонайменше один ролик з активним приводом, який є частиною тягового пристрою для надання дії тягового зусилля на напівфабрикат (20), причому конвеєрну стрічку (40) відтягують вздовж ролика з активним приводом.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, в якому ту частину напівфабрикату, яка простягається у напрямку транспортування та яка вже контактувала з конвеєрною стрічкою (40), відкидають як брак після відрізання у вигляді пластини (36) у відокремлюваному пристрої (32).

13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, який характеризується тим, що конвеєрну стрічку (40) тягнуть з передатною швидкістю v_1 , що становить, м/хв: $4,5 \leq v_1 \leq 21,0$ або $5,0 \leq v_1 \leq 8,0$, або $v_1 = 5,5 \pm 0,5$, або $v_1 = 7,5 \pm 0,5$.

14. Спосіб за будь-яким із пп. 1-13, у якому видалену конвеєрну стрічку (40) використовують повторно для повторної реалізації способу за будь-яким із пп. 1-13.

Розділ С:

Хімія. Металургія

С 01

- (11) **130407** (51) МПК
C01B 33/14 (2006.01)
C01B 33/18 (2006.01)
G03G 9/097 (2006.01)
C09C 1/30 (2006.01)
- (21) а **2022 00563** (22) **09.02.2022**
(24) **12.02.2026**
(31) **21156535.3**
(32) **11.02.2021**
(33) **EP**
(72) Гісселер Марайке (DE), Менцель Франк (DE), Лігін Александер (DE), Гольхерт Райнер (DE)
(73) **ЕВОНІК ОПЕРЕЙШНС ГМБХ**
Rellinghauser Strasse 1-11, 45128 Essen, Germany (DE)
(54) **КОЛОЇДНИЙ ОКСИД КРЕМНІЮ З ОБРОБЛЕНОЮ ПОВЕРХНЕЮ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ТОНЕРНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ КОЛОЇДНИЙ ОКСИД КРЕМНІЮ**
(57) 1. Колоїдний оксид кремнію з обробленою поверхнею, одержаний за допомогою полум'яного гідролізу, що характеризується:
середнім розміром первинних частинок d_{50} від 5 до 50 нм;
числовим медіанним розміром частинок d_{50} менше ніж 10 мкм;
трибоелектростатичним зарядом від -500 до +500 мкКл/г;
співвідношенням трибоелектростатичного заряду та площі поверхні за методом BET від -3,5 до +3,5 мкКл/м²;
змочуваністю метанолом щонайменше 20 % за об'ємом метанолу в суміші метанол/вода; та співвідношенням вмісту вуглецю та площі поверхні за методом BET не більше ніж 0,020 мас. %×г/м².
2. Оксид кремнію за п. 1, де площа поверхні за методом BET оксиду кремнію становить від 30 до 500 м²/г.
3. Оксид кремнію за будь-яким із пп. 1-2, де оксид кремнію одержаний шляхом застосування засобу для обробки поверхні, вибраного з групи, що складається з органосиланів, силанів, ациклічних полісилоксанів, циклічних полісилоксанів та їх сумішей.
4. Оксид кремнію за будь-яким із пп. 1-3, де числовий медіанний розмір частинок d_{50} оксиду кремнію становить менше ніж 10 мкм, як визначено за допомогою статичного світлорозсіювання після 120 с обробки ультразвуком за 25 °С для 5 мас. % дисперсії оксиду кремнію в метанолі.
5. Оксид кремнію за будь-яким із пп. 1-4, де вміст вуглецю в оксиді кремнію становить від 0,1 до 5 мас. %.
6. Оксид кремнію за будь-яким із пп. 1-5, де оксид кремнію характеризується втратою під час висушування менше ніж 0,4 мас. %, як визначено відповідно до методу А з ASTM D280-01.

7. Оксид кремнію за будь-яким із пп. 1-6, де трамбувальна щільність порошку оксиду кремнію становить не більше ніж 250 г/л.
8. Оксид кремнію за будь-яким із пп. 1-7, де інтервал $(d_{90}-d_{10})/d_{50}$ розподілу частинок оксиду кремнію за розміром становить менше ніж 3,0.
9. Оксид кремнію за будь-яким із пп. 1-8, де змочуваність метанолом оксиду кремнію становить 30-70 % за об'ємом метанолу в суміші метанол/вода.
10. Спосіб одержання колоїдного оксиду кремнію з обробленою поверхнею за будь-яким із пп. 1-9, що включає наступні стадії:
а) піддавання гідрофільного колоїдного оксиду кремнію з необробленою поверхнею з площею поверхні за методом BET s^1 і щільністю силанольних груп d^1_{SiOH} термічній обробці за температури від 300 до 1400 °С доти, доки щільність силанольних груп d^2_{SiOH} одержаного термічно обробленого оксиду кремнію не зменшиться на щонайменше 5 % від значення d^1_{SiOH} і площа поверхні за методом BET s^2 одержаного термічно обробленого оксиду кремнію не зменшиться не більше ніж на 30 % від значення s^1 ;
б) обробка поверхні термічно обробленого оксиду кремнію, одержаного на стадії а), щонайменше одним засобом для обробки поверхні, вибраним із групи, що складається з органосиланів, силанів, ациклічних полісилоксанів, циклічних полісилоксанів та їх сумішей.
11. Спосіб за п. 10, що додатково включає стадію с) дроблення оксиду кремнію, одержаного на стадії а) та/або на стадії б).
12. Спосіб за п. 10 або 11, за яким тривалість стадії а) становить від 2 хвилин до 8 годин.
13. Спосіб за будь-яким із пп. 10-12, за яким стадію а) способу проводять в обертовій печі.
14. Тонерна композиція, що містить колоїдний оксид кремнію за будь-яким із пп. 1-9.

С 02

- (11) **130406** (51) МПК
C02F 1/32 (2006.01)
C02F 1/52 (2006.01)
C02F 1/54 (2006.01)
- (21) а **2021 07071** (22) **28.05.2020**
(24) **12.02.2026**
(31) **16/456,762**
(32) **28.06.2019**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/034909, 28.05.2020**
(72) Фішманн Фернандо Бенхамін (US)
(73) **КРИСТАЛ ЛАГУНС ТЕКНОЛЕДЖІЗ, ІНК.**
2 Alhambra Plaza, Penthouse 1B, Coral Gables, Florida 33134, United States of America (US)
(54) **СПОСІБ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВЕЛИКОЇ ВОДОЙМИ, ПРИДАТНОЇ ДЛЯ ПРЯМОГО КОНТАКТУ В РЕКРЕАЦІЙНИХ ЦІЛЯХ, ТА ВЕЛИКА ВОДОЙМА, ПРИДАТНА ДЛЯ ПРЯМОГО КОНТАКТУ В РЕКРЕАЦІЙНИХ ЦІЛЯХ**
(57) 1. Спосіб забезпечення великої водойми (3), придатної для прямого контакту в рекреаційних цілях, при

цьому поверхня великої водойми (3) становить щонайменше 3000 м², а також вона має периферію (12) і дно, спосіб включає етапи, на яких:

визначають зону осадження (1) і зону розсіювання (2) в межах частини великої водойми (3) та вздовж частини периферії (12), при цьому обидві вони мають різні конфігурації і способи підготовки, при цьому:

зона осадження (1) і зона розсіювання (2) не розділені фізичним бар'єром, причому співвідношення між об'ємом води, що міститься в зоні розсіювання (2), і об'ємом води, що міститься в зоні осадження (1), становить від 1:2 до 1:40;

зона розсіювання (2) має глибину, що становить до 1,4 метра в точці її найбільшої глибини;

зона розсіювання (2) має максимальну щільність 1 людина, що купається, на 2 м²;

застосовують спосіб дезінфекції на основі СТ-індексу в об'ємі води в зоні осадження (1) за допомогою системи дозування хімікатів (19) вздовж периферії (12) в межах зони осадження (1), причому СТ-індекс вимагає, щоб підготовка зони осадження (1) проводилася шляхом додавання дезінфікуючих засобів до досягнення концентрації "С" дезінфікуючого засобу, яку підтримують протягом мінімального часу контакту "Т" в об'ємі води в зоні осадження (1), і причому підтримують СТ-індекс, що становить щонайменше 42 мг*мл/л кожні 72 години;

застосовують флокулюючу композицію в зоні осадження (1) за допомогою системи дозування хімікатів (19) вздовж периферії (12) в межах зони осадження (1), яка сприяє осадженню різних мікроорганізмів і/або забруднювачів, що знаходяться в великій водоймі (3), і при цьому підтримують потоки води та циркуляцію води в зоні осадження (1);

в об'ємі води в зоні розсіювання (2) підтримують постійний залишок хлору шляхом додавання ефективною кількості хлору за допомогою системи дозування хімікатів (29) в зону розсіювання (2) таким чином, щоб в об'ємі води, що міститься в зоні розсіювання (2), підтримувався рівень вільного хлору, що становить щонайменше 0,5 мг/л;

вводять воду в зону розсіювання (2) за допомогою одного або більше впускних патрубків (26), які виконані з можливістю утворення схеми дифузії об'єму води в зоні розсіювання (2) в зону осадження (1), разом із природними струменями, що утворюються за рахунок вітрів і/або різниць температур води, і причому в зоні розсіювання (2) індекс зниження забруднення обчислюється на основі стандартизованого протоколу, який включає у себе оцінку часу, необхідного для розсіювання 7 л забарвленого розчину, що містить 30 г/л карміну і 77 г/л NaCl, з зони розсіювання (2) об'ємом 144 м³ доти, доки забарвлений розчин не стане візуально непомітний у зазначеній водній зоні, де в зоні розсіювання (2) підтримують індекс зниження забруднення, що становить до 30 хвилин.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зону осадження (1) і зону розсіювання (2) обмежують обмежувальним засобом (4).

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що обмежувальний засіб (4) вибирають із групи, що складається з: візуального обмеження, плаваючої лінії, обмежувальної лінії, підвісних прапорців, буїв, зміни нахилу, іншої глибини та їхніх комбінацій.

4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що обмежувальний засіб (4) вибирають з групи, яка включає: брошури, позначення вказівниками або правилами, довідник, посібник користувача і письмові і/або вербальні інструкції.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глибина зони осадження (1) становить щонайменше 1,8 метра в точці її найбільшої глибини.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що площа зони осадження (1) становить щонайменше 1500 м², переважно щонайменше 6000 м² і ще більш переважно щонайменше 10000 м².

7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що флокулююча композиція містить один або більше флокулюючих засобів, які вибирають з групи, що включає у себе синтетичні полімери, катіонні полімери четвертинного амонію, полікатіонні полімери, солі алюмінію, оксид кальцію, гідроксид кальцію та їх суміші.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що флокулюючі засоби вибирають з групи, що включає в себе катіонний або аніонний полімерний флокулянт і їхні суміші.

9. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що флокулюючу композицію додають у зону осадження (1) щонайменше один раз кожні 7 днів у кількості від 0,03 до 3,0 г на м³ об'єму води в зоні осадження (1).

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що виконують періодичне очищення поверхні дна зони осадження (1).

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що поверхню дна зони осадження (1) піддають очищенню щонайменше один раз на кожен 7-денний період.

12. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зона розсіювання (2) має нахил вниз від периферії (12) до поверхні дна під кутом α , що дає нахил до 15 % для забезпечення безпечного входу у велику водойму (3).

13. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зону розсіювання (2) виконують таким чином, що в зоні розсіювання (2) щодня в середньому знаходиться щонайменше 90 % від загальної кількості людей, що купаються у великій водоймі (3).

14. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що воду, яку подають в зону розсіювання (2) через один або більше впускних патрубків (26), обробляють ультразвуковим світлом.

15. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зону розсіювання (2) розташовують і виконують таким чином, щоб забезпечити індекс зниження забруднення, що становить до 25 хвилин.

16. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зону розсіювання (2) розташовують і виконують таким чином, щоб забезпечити індекс зниження забруднення, що становить до 20 хвилин.

17. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зону розсіювання (2) розташовують і виконують таким чином, щоб забезпечити індекс зниження забруднення, що становить до 15 хвилин.

18. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що додатково включає в себе застосування періодичного очищення поверхні дна зони розсіювання (2).

19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що поверхню дна зони розсіювання (2) піддають очищенню щонайменше один раз на кожен 72-денний період.

20. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в зоні розсіювання (2) підтримують постійний залишок хлору шляхом додавання хлорних таблеток, шляхом застосування розведеного хлору через один або більше впускних патрубків (26), що знаходяться в зоні розсіювання (2), або шляхом додавання хлору в цю зону вручну.

21. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що велика водойма (3) містить множину окремих зон розсіювання (2), переважно розташованих по периферії (12) великої водойми (3).

22. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що велика водойма (3) має об'єм до 50000 м³ і містить централізовану систему фільтрації, яка фільтрує весь об'єм води у великій водоймі (3).

23. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що постійний залишок дезінфікуючого засобу в зоні розсіювання (2) підтримують шляхом додавання дезінфікуючих засобів, які вибирають із групи, що включає хлор, бром, озон, їхні похідні та їхні суміші.

24. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що додатково включає в себе етап, на якому додають в зону осадження (1) ефективну кількість хлорного дезінфікуючого засобу для підтримки постійного рівня вільного хлору в зоні осадження (1), що становить переважно щонайменше 0,5 мг/л.

25. Велика водойма (3), придатна для прямого контакту в рекреаційних цілях, при цьому площа великої водойми (3) становить щонайменше 3000 м², а також вона має периферію (12) і дно, яка містить:

а) зону осадження (1), розташовану в межах частини великої водойми (3) і вздовж частини (5) периферії (12);

б) зону розсіювання (2), розташовану в межах частини великої водойми (3) та вздовж частини периферії (12), де зона розсіювання (2) має глибину, що становить до 1,4 метра в точці її найбільшої глибини, має максимальну щільність 1 людина, яка купається, на 2 м², де зона осадження (1) і зона розсіювання (2) не розділені фізичним бар'єром, де співвідношення між об'ємом води, що міститься в зоні розсіювання (2), і об'ємом води, що міститься в зоні осадження (1), становить від 1:2 до 1:40, і де зону розсіювання (2) конфігурують і виконують так, щоб забезпечити індекс зниження забруднення, що становить до 30 хвилин;

с) систему дозування хімікатів (19) уздовж периферії (12) в зоні осадження (1), розташовану і виконану з можливістю застосування;

і) дезінфікуючих засобів в об'ємі води в зоні осадження (1) для досягнення СТ-індексу, що становить щонайменше 42 мг*мл/л кожні 72 години, де С означає концентрацію, а Т означає мінімальний час контакту, і

ii) флокулюючої композиції в зоні осадження (1), яка сприяє процесу осадження різних мікроорганізмів або забруднювачів, що знаходяться у великій водоймі (3), і де зона осадження (1) виконана так, щоб підтримувати потоки води та циркуляцію води;

d) систему дозування хімікатів (29) в зону розсіювання (2), виконану з можливістю підтримки постійного залишку хлору в об'ємі води в зоні розсіювання (2), причому в об'ємі води, що знаходиться в зоні розсіювання (2), підтримується рівень вільного хлору, що становить щонайменше 0,5 мг/л;

е) один або більше впускних патрубків (26) в зоні розсіювання (2), виконаних з можливістю введення води в зону розсіювання (2), що разом із природними струменями, що утворюються за рахунок вітрів і/або різниць температур води, забезпечують утворення схеми дифузії об'єму води в межах зони розсіювання (2) в зону осадження (1).

26. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зона осадження (1) і зона розсіювання (2) обмежені обмежувальним засобом (4).

27. Водойма за п. 26, яка **відрізняється** тим, що обмежувальний засіб (4) вибраний із групи, що включає: візуальне обмеження, плаваючу лінію, обмежувальну лінію, підвісні прапорці, буї, зміни нахилу, іншу глибину, позначення вказівниками або правилами та їх комбінації.

28. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що глибина зони осадження (1) становить щонайменше 1,8 метра в точці її найбільшої глибини.

29. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що площа зони осадження (1) становить щонайменше 1500 м², переважно щонайменше 6000 м² і ще більш переважно щонайменше 10000 м².

30. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що флокулююча композиція містить один або більше флокулюючих засобів, вибраних з групи, що включає у себе синтетичні полімери, катіонні полімери четвертинного амонію, полікатіонні полімери, солі алюмінію, оксид кальцію, гідроксид кальцію та їхні суміші.

31. Водойма за п. 30, яка **відрізняється** тим, що флокулюючі засоби вибрані з групи, що включає в себе катіонний або аніонний полімерний флокулянт і їхні суміші.

32. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що додатково містить пристрій для очищення поверхні дна для періодичного очищення зони осадження (1).

33. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що система дозування хімікатів (19) в зону осадження (1) містить один або більше впускних патрубків (26).

34. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зона осадження (1) розташована і виконана з можливістю перешкоджати попаданню людей, які купаються, в зону осадження.

35. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зона розсіювання (2) має нахил вниз від периферії (12) до поверхні дна під кутом α , що дає нахил до 15 % для забезпечення безпечного входу у велику водойму (3).

36. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зона осадження (1) виконана таким чином, що в зоні розсіювання (2) щодня в середньому знаходиться щонайменше 90 % від загальної кількості людей, що купаються у великій водоймі (3).

37. Водойма а за п. 25, яка **відрізняється** тим, що додатково містить пристрій для обробки ультрафіолетовим світлом (28), причому вода, що подається в зону розсіювання (2) через один або більше впускних патрубків (26), обробляється ультрафіолетовим світлом.

38. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що система дозування хімікатів (29) в зону розсіювання (2) виконана з можливістю дозування хімікатів через один або більше впускних патрубків (26) в зоні розсіювання (2).

39. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зона розсіювання (2) розташована та виконана таким чином, що забезпечується індекс зниження забруднення, що становить до 25 хвилин.

40. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зона розсіювання (2) розташована та виконана таким чином, що забезпечується індекс зниження забруднення, що становить до 20 хвилин.

41. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що зона розсіювання (2) розташована та виконана таким чином, що забезпечується індекс зниження забруднення, що становить до 15 хвилин.

42. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що додатково містить пристрій для очищення поверхні дна, що розташований і виконаний з можливістю очищення поверхні дна зони розсіювання (2), завдяки чому на поверхні дна зони розсіювання (2) немає частинок, які можуть впливати на зовнішній вигляд, безпеку або санітарний стан води.

43. Водойма за п. 26, яка **відрізняється** тим, що один або більше впускних патрубків (26) розташовані по поверхні зони розсіювання (2) і переважно вздовж її периферії (12), по центру обмежувального засобу (4).

44. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що велика водойма (3) містить множину окремих зон розсіювання (2), переважно розташованих по периферії (12) великої водойми (3).

45. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що велика водойма (3) має об'єм до 50000 м³ і містить централізовану систему фільтрації, яка може фільтрувати весь об'єм води у великій водоймі (3).

46. Водойма п. 25, яка **відрізняється** тим, що система дозування хімікатів (19) виконана з можливістю застосування хлорного дезінфікуючого засобу в зоні осадження (1) для підтримування постійного рівня вільного хлору в зоні осадження, що становить переважно щонайменше 0,5 мг/л.

47. Водойма за п. 25, яка **відрізняється** тим, що система дозування хімікатів (29) в зону розсіювання (2) виконана з можливістю додавання дезінфікуючих засобів, вибраних з групи, що включає в себе хлор, бром, озон, їхні похідні та їхні суміші.

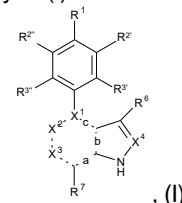
Андреас (СН), Лукас Ксав'є (СН), Маттей Патріціо (СН), Мазунін Дмитрій (СН), Рімер Клаус (СН), Ван Хоорн Віллем Поль (GB)

(73) **Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ**

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland (СН)

(54) **ПОХІДНІ СУЛЬФОНУ**

(57) 1. Сполука формули (I):

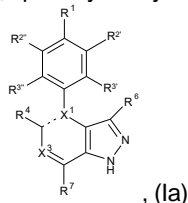


си, (C₃-C₆)циклоалкіл, оксетаніл або тіофеніл, або -SO₂R^{6a};

R^{6a} являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл або галоген(C₁-C₆)алкіл;

R⁷ являє собою гідроген, галоген або гідрокси; та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, причому сполука має формулу (Ia):



де

X¹ являє собою або N, або C,

X³ являє собою або N, або CR⁵,

пунктирна лінія позначає подвійний зв'язок, даючи можливість шестичленним кільцям бути ароматичними за умови, що, коли X¹ являє собою N, і R⁴ являє собою оксо, тоді зв'язок являє собою одинарний зв'язок;

R¹ являє собою -SO₂R^{1a} або -SOR^{1b};

R^{1a} є вибраним з (C₁-C₃)алкілу, (C₃-C₄)циклоалкілу, (C₃-C₄)циклоалкіл-(C₁-C₃)алкілу, галоген(C₁-C₃)алкілу, гідроксі(C₁-C₃)алкілу, (C₁-C₃)алкокси-(C₁-C₃)алкілу, NR^{1a} R^{1b} і оксетанілу, причому щонайменше один з R^{1a} і R^{1b} являє собою (C₁-C₃)алкіл та інший являє собою H або (C₁-C₃)алкіл;

R^{1b} являє собою (C₁-C₆)алкіл;

R² являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси або галоген(C₁-C₆)алкіл;

R² являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси або галоген(C₁-C₆)алкіл;

R³ являє собою гідроген, галоген або (C₁-C₃)алкіл і R³ являє собою гідроген;

R⁴ являє собою ціано, оксо, гідрокси, (C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₃)алкокси, галоген(C₁-C₃)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₃)алкокси-(C₁-C₃)алкіл, (C₃-C₄)циклоалкіл, -CO₂R^{4a}, -CONR^{4b}R^{4c}, -SO₂R^{4d}, -SOR^{4e}, -SR^{4f} або -SO(NR^{4h})R^{4g};

R^{4a}, R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу; R^{4d}, R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

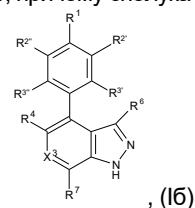
R⁶ являє собою галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, ціано, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкіл, оксетаніл або тіофеніл, або -SO₂R^{6a};

R^{6a} являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл або галоген(C₁-C₆)алкіл;

R⁷ являє собою гідроген, галоген, гідрокси, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси або NR^{7a} R^{7b}, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген та інший являє собою гідроген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, -(C₁-C₆)алкіл-O-(C₁-C₆)алкіл-NHCO-(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкіл-O-(C₁-C₆)алкіл-NH₂, -(C₁-C₆)алкіл-NHCO-(C₁-C₆)алкіл або -(C₁-C₆)алкіл-NH₂;

та її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 1, причому сполука має формулу (Ib):



де

X³ являє собою або N, або CR⁵,

R¹ являє собою -SO₂R^{1a} або -SOR^{1b};

R^{1a} є вибраним з (C₁-C₃)алкілу, (C₃-C₄)циклоалкілу, (C₃-C₄)циклоалкіл-(C₁-C₃)алкілу, галоген(C₁-C₃)алкілу, гідроксі(C₁-C₃)алкілу, (C₁-C₃)алкокси-(C₁-C₃)алкілу, NR^{1a} R^{1b} і оксетанілу, причому щонайменше один з R^{1a} і R^{1b} являє собою (C₁-C₃)алкіл та інший являє собою H або (C₁-C₃)алкіл;

R^{1b} являє собою (C₁-C₆)алкіл;

R² являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси або галоген(C₁-C₆)алкіл;

R² являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси або галоген(C₁-C₆)алкіл;

R³ являє собою гідроген, галоген або (C₁-C₃)алкіл і R³ являє собою гідроген;

R⁴ являє собою ціано, оксо, гідрокси, (C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₃)алкокси, галоген(C₁-C₃)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₃)алкокси-(C₁-C₃)алкіл, (C₃-C₄)циклоалкіл, -CO₂R^{4a}, -CONR^{4b}R^{4c}, -SO₂R^{4d}, -SOR^{4e}, -SR^{4f} або -SO(NR^{4h})R^{4g};

R^{4a}, R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

R^{4d}, R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу й оксетанілу;

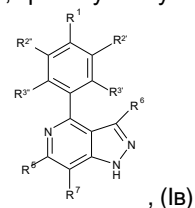
R⁵ являє собою гідроген, галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси або (C₃-C₆)циклоалкіл;

R⁶ являє собою галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, ціано, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкіл, оксетаніл або тіофеніл, або -SO₂R^{6a};

R^{6a} являє собою (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл або галоген(C₁-C₆)алкіл;

R⁷ являє собою гідроген, галоген, гідрокси, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкокси або NR^{7a} R^{7b}, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген та інший являє собою гідроген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, -(C₁-C₆)алкіл-O-(C₁-C₆)алкіл-NHCO-(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкіл-O-(C₁-C₆)алкіл-NH₂, -(C₁-C₆)алкіл-NHCO-(C₁-C₆)алкіл або -(C₁-C₆)алкіл-NH₂; та її фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за п. 1, причому сполука має формулу (Ib):



де

R¹ являє собою -SO₂R^{1a} або -SOR^{1b};

3.13

С₆)алкокси або NR^{7a} R^{7b}, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген та інший являє собою гідроген, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, -(С₁-С₆)алкіл-О-(С₁-С₆)алкіл-NHCO-(С₁-С₆)алкіл, -(С₁-С₆)алкіл-О-(С₁-С₆)алкіл-NH₂, -(С₁-С₆)алкіл-NHCO-(С₁-С₆)алкіл або -(С₁-С₆)алкіл-NH₂;



та її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за п. 1, де Х⁴ являє собою N.

8. Сполука за п. 1, де Х¹ являє собою N або С, Х² являє собою N або CR⁴, і Х³ являє собою N або CR⁵.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де R¹ являє собою -SO₂R^{1a}.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R^{1a} є вибраним з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу,

циклопропілу, , , флуорметилу, дифлуорметилу, флуоретилу, дифлуоретилу, 1,2-дифлуоретилу, 1,1,2-трифлуоретилу, 1,2,2-трифлуоретилу, гідроксиметилу, гідроксietилу, метоксиметилу, метиламіно (-NHCH₃), диметиламіно (-N(CH₃)₂) й оксетанілу.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де R^{1a} є вибраним з етилу, пропілу, ізопропілу, ізобутилу, циклопропілу, флуорметилу, дифлуорметилу, флуоретилу, дифлуоретилу, 1,2-дифлуоретилу, 1,1,2-трифлуоретилу та 1,2,2-трифлуоретилу.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R^{1a} є вибраним з метилу, етилу, циклопропілу та дифлуорметилу.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R^{1b} являє собою (С₁-С₃)алкіл, а саме метил.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, в якій, якщо R² є відмінним від гідрогену, як визначається в будь-якому з пп. 1-6, то R³ являє собою гідроген, R² являє собою гідроген, і R³ є таким, як визначається в будь-якому з пп. 1-6.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де один з R² і R² являє собою гідроген, галоген, -NH₂, (С₁-С₂)алкіл, (С₁-С₂)алкокси або галоген(С₁-С₂)алкіл, тоді як інший являє собою гідроген.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де R² являє собою гідроген, галоген, -NH₂, метил, етил, метокси, флуорметил, дифлуорметил, флуоретил, дифлуоретил або 1,2-дифлуоретил, і R² являє собою гідроген.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де R² являє собою метил, етил, флуорметил, дифлуорметил, флуоретил, дифлуоретил, 1,2-дифлуоретил, і R² являє собою гідроген.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де R² являє собою метил або дифлуорметил, і R² являє собою гідроген.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де R³ являє собою гідроген або флуор, R³ являє собою гідроген.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, де обидва R³ і R³ являють собою гідроген.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R⁴ являє собою ціано, оксо, гідрокси, (С₁-С₂)алкокси, галоген(С₁-С₂)алкіл, галоген(С₁-С₂)алкокси, (С₁-С₂)алкокси-(С₁-С₂)алкіл, циклопропіл, -CO₂H, -CONR^{4b}R^{4c}, -SO₂R^{4d}, -SOR^{4e}, -SR^{4f}, -SO(NH)CH₃ або -SO₂(NH)CH₃.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, де R⁴ являє собою ціано, оксо, гідрокси, метокси, -CF₃, -OCF₃, -метилметокси, циклопропіл, -CO₂H, -CONR^{4b}R^{4c}, -SO₂R^{4d}, -SOR^{4e} або -SR^{4f}.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-22, де R⁴ являє собою ціано, оксо, -CONHR^{4c} або -SO₂R^{4d}.

24. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де R^{4a}, R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (С₁-С₃)алкілу, (С₃-С₄)циклоалкілу та оксетанілу.

25. Сполука за будь-яким з пп. 1-24, де R^{4a}, R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (С₁-С₃)алкілу, циклопропілу та оксетанілу.

26. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, де R^{4a}, R^{4b} і R^{4c} є незалежно вибраними з гідрогену, (С₁-С₃)алкілу та циклопропілу.

27. Сполука за будь-яким з пп. 1-26, де R^{4a} являє собою гідроген.

28. Сполука за будь-яким з пп. 1-27, де R^{4b} являє собою гідроген, та R^{4c} являє собою гідроген або метил.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де R^{4d}, R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (С₁-С₃)алкілу, (С₃-С₄)циклоалкілу та оксетанілу.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де R^{4d}, R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (С₁-С₃)алкілу, циклопропілу та оксетанілу.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де R^{4d}, R^{4e} і R^{4f} є незалежно вибраними з (С₁-С₃)алкілу та циклопропілу, а саме R^{4d} являє собою метил або циклопропіл.

32. Сполука за будь-яким з пп. 1-23, де R^{4d} являє собою метил або циклопропіл.

33. Сполука за будь-яким з пп. 1-32, де R^{4d} являє собою метил.

34. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену та (С₁-С₆)алкілу.

35. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R^{4h} і R^{4g} є незалежно вибраними з гідрогену та (С₁-С₃)алкілу.

36. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R^{4h} являє собою гідроген та R^{4g} являє собою (С₁-С₃)алкіл.

37. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де R^{4h} являє собою гідроген та R^{4g} являє собою метил.

38. Сполука за будь-яким з пп. 1-37, де R⁵ являє собою гідроген, галоген, (С₁-С₂)алкіл, (С₁-С₂)алкокси або (С₃-С₄)циклоалкіл.

39. Сполука за будь-яким з пп. 1-38, де R⁵ являє собою гідроген, флуор, хлор, циклопропіл, метил або метокси.

40. Сполука за будь-яким з пп. 1-39, де R⁵ являє собою гідроген.

41. Сполука за будь-яким з пп. 1-40, де R⁶ являє собою галоген, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, ціано, галоген(С₁-С₆)алкіл, галоген(С₁-С₆)алкокси, (С₃-С₆)циклоалкіл, тіофеніл, оксетаніл або -SO₂R^{6a}.

42. Сполука за будь-яким з пп. 1-41, де R⁶ являє собою бром, (С₁-С₃)алкіл, (С₁-С₃)алкокси, ціано, галоген(С₁-С₃)алкіл, галоген(С₁-С₃)алкокси, (С₃-С₄)циклоалкіл, тіофеніл, оксетаніл або -SO₂R^{6a}.

43. Сполука за будь-яким з пп. 1-42, де R⁶ являє собою галоген(С₁-С₃)алкіл, галоген(С₁-С₃)алкокси або (С₃-С₄)циклоалкіл.

44. Сполука за будь-яким з пп. 1-42, де R⁶ являє собою трифлуорметил, трифлуорметокси, дифлуорметокси або циклопропіл.

45. Сполука за будь-яким з пп. 1-44, де R^{6a} являє собою (С₁-С₆)алкіл.

46. Сполука за будь-яким з пп. 1-45, де R^{6a} являє собою метил.

47. Сполука за будь-яким з пп. 1-46, де R^7 являє собою гідроген.

48. Сполука за будь-яким з пп. 1-46, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген та інший являє собою гідроген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-(C_1-C_3)$ алкіл-О- (C_1-C_3) алкіл-NHCO- (C_1-C_3) алкіл, $-(C_1-C_3)$ алкіл-О- (C_1-C_3) алкіл-NH₂, $-(C_1-C_3)$ алкіл-NHCO- (C_1-C_3) алкіл або $-(C_1-C_3)$ алкіл-NH₂.

49. Сполука за будь-яким з пп. 1-46, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген та інший являє собою гідроген, (C_1-C_6) алкіл або (C_1-C_6) алкокси.

50. Сполука за будь-яким з пп. 1-46, де один з R^{7a} і R^{7b} являє собою гідроген та інший являє собою гідроген, (C_1-C_3) алкіл або (C_1-C_3) алкокси.

51. Сполука за будь-яким з пп. 1-50, вибрана з групи, що складається з:

3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(3-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)-N,N,2-триметилбензолсульфонамід;
3-циклопропіл-5-метокси-4-(4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(4-(циклопропілсульфоніл)-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(3-хлор-4-(циклопропілсульфоніл)феніл)-3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
2-хлор-4-(3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)-N,N-диметилбензолсульфонамід;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(трифлуорметил)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(трифлуорметил)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-(дифлуорметил)-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-(флуорметил)-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-бром-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,2-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(оксетан-3-ілсульфоніл)-феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-метокси-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
5-(3-циклопропіл-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)-2-(метилсульфоніл)аніліну;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(метилсульфоніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
3-(1,1-дифлуоретил)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-3-карбонітрилу;
3-(дифлуорметил)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;

3-ізопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(4-етилсульфоніл-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(2-флуор-5-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(2,5-диметил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину гідрохлориду;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонної кислоти;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-індазол-5-карбонітрилу;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину гідрохлориду;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-7-олу;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(тіофен-3-іл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-5-метокси-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
3-етокси-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-(4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-3-(дифлуорметокси)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-7-флуор-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-(4-етилсульфоніл-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-3-(оксетан-3-іл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(4-(циклопропілметилсульфоніл)-3-метилфеніл)-3-(дифлуорметокси)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-пропілсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-(дифлуорметил)-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-(4-ізопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(3-(дифлуорметокси)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл)-N,2-диметилбензолсульфонамід;
3-метокси-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-індазол-5-карбонітрилу;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-індазол-5-карбонітрилу;
6-хлор-3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(оксетан-3-ілсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
2-[4-[3-(дифлуорметокси)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин-4-іл]-2-метилфеніл]сульфонілетанолу;
3-циклопропіл-6-метокси-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридин 2,2,2-трифлуороцтової кислоти;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(1-метилциклопропілсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-3-(трифлуорметокси)-1Н-піразоло[4,3-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксамід;
3-циклопропіл-N-метил-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксамід;
3-циклопропіл-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридазину;

3-циклопропіл-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметокси)-1Н-індазолу;
3-циклопропіл-4-[3-(дифлуорметил)-4-метилсульфонілфеніл]-N-метил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
3-(дифлуорметокси)-4-[5-(дифлуорметил)-2-метил-4-метилсульфонілфеніл]-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
4-[3-(дифлуорметил)-4-метилсульфонілфеніл]-5-метокси-3-(трифлуорметил)-1Н-піразоло[3,4-с]піридину;
3-циклопропіл-4-(3-(дифлуорметил)-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-індазолу;
3-(дифлуорметокси)-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-циклопропіл-4-(4-циклопропілсульфоніл-2-флуор-5-метилфеніл)-N-метил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-3-(дифлуорметокси)-5-метилсульфоніл-1Н-індазолу;
3-циклопропіл-4-(2-флуор-5-метил-4-метилсульфонілфеніл)-N-метил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-(4-((дифлуорметил)сульфоніл)-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбонітрилу;
3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-(оксетан-3-іл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-N-метил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-5-(оксетан-3-ілсульфоніл)-1Н-індазолу;
[3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-індазол-5-іл]-імінометилноксосульфону;
[3-циклопропіл-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-індазол-5-іл]-метилметилтіоксо-λ⁶-сульфону;
3-циклопропіл-N,N-диметил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-індазол-5-сульфонаміду;
3-циклопропіл-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-індазол-5-сульфонаміду;
4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-3-(дифлуорметокси)-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-(4-((дифлуорметил)сульфоніл)-3-метилфеніл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-індазолу;
5-циклопропілсульфоніл-3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-індазолу;
3-(дифлуорметокси)-4-(2-флуор-5-метил-4-метилсульфонілфеніл)-5-метилсульфоніл-1Н-індазолу або
4-(4-циклопропілсульфоніл-3-метилфеніл)-3-(дифлуорметокси)-N-метил-1Н-піразоло[3,4-с]піридин-5-карбоксаміду,
та її фармацевтично прийнятні солі.

52. Сполука за будь-яким з пп. 1-51, вибрана з групи, що складається з:

3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл)-1Н-індазол-5-карбонітрилу;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфоніл-феніл)-1Н-піразоло[4,3-*b*]піридин-5-ону;
3-циклопропіл-4-(4-етилсульфоніл-3-метилфеніл)-1Н-піразоло[3,4-*c*]піридин-5-карбонітрилу;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)-1Н-індазолу;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-індазолу;
3-циклопропіл-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-1Н-піразоло[3,4-*c*]піридин-5-карбонітрилу;
4-(3-метил-4-(метилсульфоніл)феніл)-5-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметокси)-1Н-індазолу;
3-циклопропіл-4-[3-(дифлуорметил)-4-метилсульфонілфеніл]-N-метил-1Н-піразоло[3,4-*c*]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфоніл-феніл)-1Н-піразоло[3,4-*c*]піридин-5-карбонітрилу;
3-(дифлуорметокси)-N-метил-4-(3-метил-4-метилсульфонілфеніл)-1Н-піразоло[3,4-*c*]піридин-5-карбоксаміду;
3-(дифлуорметокси)-4-(3-метил-4-метилсульфоніл-феніл)-1Н-піразоло[3,4-*c*]піридин-5-карбоксаміду; або
3-(дифлуорметокси)-4-[4-(дифлуорметилсульфоніл)-3-метилфеніл]-1Н-піразоло[3,4-*c*]піридин-5-карбоксаміду,

та її фармацевтично прийнятні солі.

53. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятні солі для застосування як терапевтично активних речовин.

54. Сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятні солі для застосування в лікуванні, профілактиці та/або вповільненні прогресування аденокарциноми легені, меланоми, аденокарциноми підшлункової залози, плоскоклітинної карциноми голови та шиї, плоскоклітинної карциноми легені, карциноми стравоходу, мультиформної гліобластоми та мезотеліоми.

55. Сполуки за п. 54 для застосування в лікуванні, профілактиці та/або вповільненні прогресування аденокарциноми легені, плоскоклітинної карциноми легені, аденокарциноми підшлункової залози, мультиформної гліобластоми та плоскоклітинної карциноми голови та шиї.

56. Фармацевтична композиція, яка містить сполуки формули (I) за будь-яким одним з пп. 1-52 або її фармацевтично прийнятні солі, та один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

(33) CN

(86) PCT/CN2020/084203, 10.04.2020

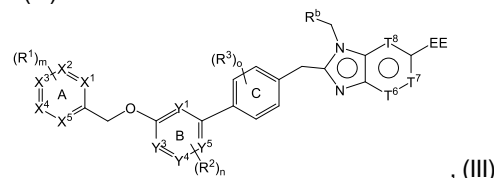
(72) Чжун Вене (US), Го Вей (CN)

(73) ЦИЛУ РЕГОР ТЕРАПЬЮТИКС ІНК.

Building 10, No. 1206, Zhangjiang Road, Shanghai 201210, China (CN)

(54) АГОНІСТИ GLP-1R ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Сполука, яка представлена структурною формулою (III):



ми однією чи декількома групами, вибраними з галогену, оксо, коли R^1 є неароматичним, CN, OH, C_1 - C_3 алкілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, вибраними з F, OH та OCH_3 , і C_1 - C_3 алкокси, необов'язково заміщеного 1-3 групами, вибраними з F, OH та OCH_3 , і NR^5R^6 ;

кожен з R^2 та R^3 незалежно вибраний з H, дейтерію, галогену, -CN, OH, оксо, C_1 - C_6 алкілу, C_1 - C_6 алкокси, NR^5R^6 , де C_1 - C_6 алкіл або C_1 - C_6 алкокси, представлені R^2 та/або R^3 , є необов'язково заміщеними однією чи декількома групами, вибраними з галогену, оксо, CN, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 і насиченого або частково насиченого C_3 - C_6 циклоалкілу, необов'язково заміщеного однією чи декількома групами, вибраними з галогену, оксо, CN, CF_3 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 ; R^4 являє собою H, F, Cl, метил або метокси;

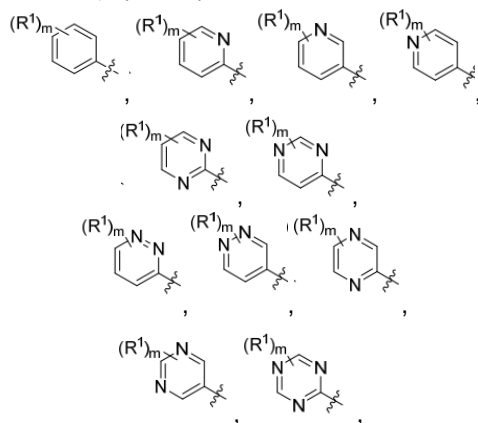
R^5 та R^6 кожен незалежно вибраний з водню та C_1 - C_6 алкілу;

m являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 та 4;

n являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3, 4 та 5; та

o являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 та 4.

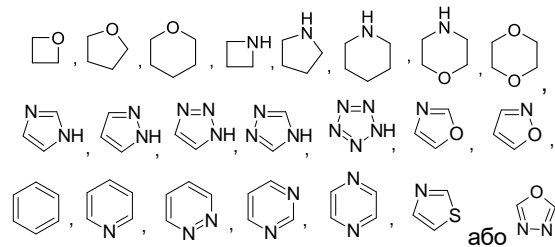
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що кільце А являє собою:



кожен R^1 незалежно вибраний з галогену, OH, CN, C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 галоїдалкілу, C_1 - C_4 гідроксіалкілу, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галоїдалкокси, C_1 - C_4 гідроксіалкокси, C_2 - C_4 алкенілу, C_2 - C_4 алкінілу, $-NH_2$, $-NH$, C_1 - C_4 алкілу, $-N(C_1$ - C_4 алкіл) $_2$; і

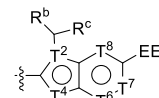
m являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2.

3. Сполука за п. 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що R^b являє собою:

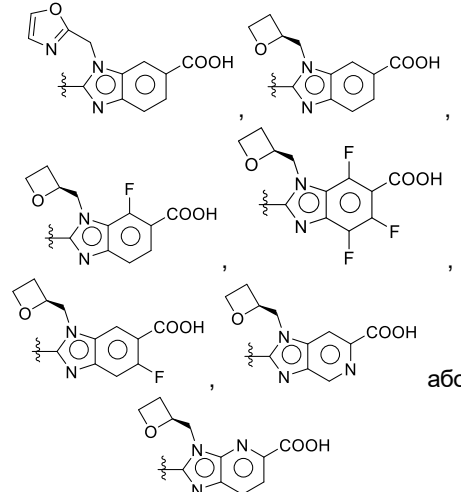


кожен з яких необов'язково заміщений 1 або 2 групами, вибраними з галогену, оксо (якщо R^b є неароматичним), CN, NR^5R^6 , C_1 - C_4 алкілу та C_1 - C_4 алкокси, причому C_1 - C_4 алкіл або C_1 - C_4 алкокси в групі, представленій R^b , необов'язково заміщені 1 або 2 групами, вибраними з F, OH та OCH_3 .

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гі-



драт, яка **відрізняється** тим, що являє собою:



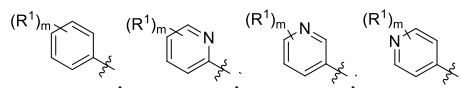
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що

R^3 являє собою галоген, CN, OH, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галоїдалкіл, C_1 - C_4 алкокси або NR^5R^6 ; і

o являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 та 4.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що кожен R^2 незалежно вибирають з дейтерію, галогену, -CN, OH, C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_2 галоїдалкілу та C_1 - C_2 алкокси; і n являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, 3 та 4.

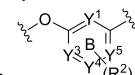
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що кільце А являє собою:



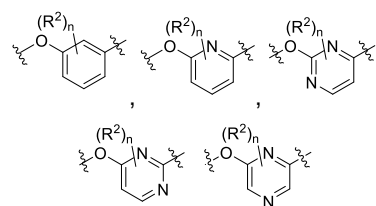
кожен R^1 незалежно вибирають з галогену, OH, CN, C_1 - C_2 алкілу, C_1 - C_2 галоїдалкілу, C_1 - C_2 гідроксіалкілу, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галоїдалкокси, C_1 - C_2 гідроксіалкокси та C_2 - C_4 алкінілу; і

m являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гід-

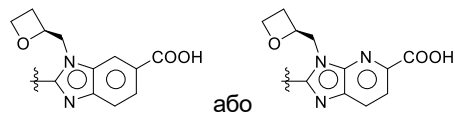


рат, яка **відрізняється** тим, що являє собою:



9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гід-

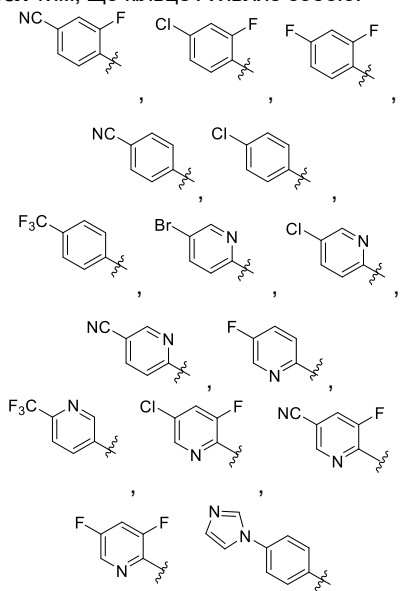
рат, яка **відрізняється** тим, що являє собою:



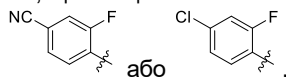
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що кожен R^2 незалежно вибирають з галогену (наприклад F) або дейтерію; і n являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2, за умови, що, коли R^2 являє собою дейтерій, кільце B є повністю заміщеним дейтерієм.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що кожен R^3 являє собою F, Cl або CH_3 ; і o дорівнює 0, 1 або 2.

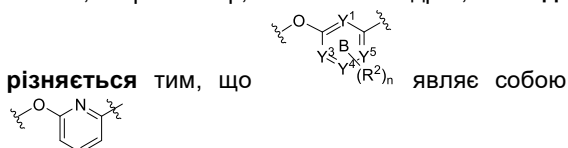
12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що кільце A являє собою:



13. Сполука за п. 12 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що кільце A являє собою:



14. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, сольват або гідрат, яка **відрізняється** тим, що



15. Фармацевтична композиція, що включає сполуку за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, сольват або гідрат та фармацевтично прийнятий експіцієнт.

16. Спосіб лікування кардіометаболічних та пов'язаних з ними захворювань, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевти-

чно ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера, сольвату або гідрату, причому захворюванням є діабет 1 типу (Д1Т), цукровий діабет 2 типу (ЦД2Т), переддіабет, ідіопатичний Д1Т, латентний аутоімунний діабет дорослих (LADA), юнацький ЦД2Т (EOD), юнацький атиповий діабет (YOAD), діабет дорослого типу у молоді (MODY), діабет, пов'язаний з недостатнім харчуванням, гестаційний діабет, гіперглікемія, інсулінорезистентність, печінкова інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, хвороби нирок, діабетична ретинопатія, дисфункція адипоцитів, відкладення вісцерального жиру, апное уві сні, ожиріння, розлади харчової поведінки, збільшення маси тіла від вживання інших засобів, надмірна тяга до цукру, дисліпідемія, гіперінсулінемія, НАЖХП, НАСГ, фіброз, цироз, гепатоцелюлярна карцинома, серцево-судинні захворювання, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних судин, гіпертензія, дисфункція ендотелію, порушена еластичність судин, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, геморагічний інсульт, ішемічний інсульт, травматичне ушкодження мозку, легенева гіпертензія, рестеноз після ангіопластики, переміжна кульгавість, постпрандіальна ліпемія, метаболічний ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, хвороба Паркінсона, гіпертрофія лівого шлуночка, захворювання периферичних артерій, дегенерація жовтої плями, катаракта, гломерулосклероз, хронічна ниркова недостатність, метаболічний синдром, синдром X, передменструальний синдром, стенокардія, тромбоз, атеросклероз, транзиторні ішемічні атаки, судинний рестеноз, порушення метаболізму глюкози, стани порушення глюкози в плазмі натще, гіперурикемія, подагра, еректильна дисфункція, порушення шкіри та сполучної тканини, псоріаз, виразки ніг, виразковий коліт, ліпопротеїнемія з підвищеним рівнем аполіпопротеїну B, хвороба Альцгеймера, шизофренія, порушення пізнавальної здатності, запальне захворювання кишечника, синдром короткої кишки, хвороба Крона, коліт, синдром подразненого кишечника, профілактика або лікування синдрому полікістозних яєчників та лікування залежностей.

17. Застосування терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомера, сольвату або гідрату у виготовленні лікарського засобу для лікування суб'єкта, що потребує цього, при кардіометаболічних та супутніх захворюваннях, причому захворюванням є Д1Т, ЦД2Т, предіабет, ідіопатичний Д1Т, латентний аутоімунний діабет дорослих (LADA), юнацький ЦД2Т (EOD), юнацький атиповий діабет (YOAD), діабет дорослого типу у молоді (MODY), цукровий діабет, пов'язаний з недостатнім харчуванням, гестаційний діабет, гіперглікемія, інсулінорезистентність, печінкова інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія, хвороби нирок, діабетична ретинопатія, дисфункція адипоцитів, відкладення вісцерального жиру, апное уві сні, ожиріння, розлади харчової поведінки, збільшення маси тіла при застосуванні інших засобів, надмірна тяга до цукру, дисліпідемія, гіперінсулінемія, НАЖХП, НАСГ,

фіброз, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома, серцево-судинні захворювання, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних судин, гіпертензія, дисфункція ендотелію, порушена еластичність судин, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, геморагічний інсульт, ішемічний інсульт, травматичне ушкодження мозку, легенева гіпертензія, рестеноз після ангіопластики, переміжна кульгавість, постпрандіальна ліпемія, метаболічний ацидоз, кетоз, артрит, остеопороз, хвороба Паркінсона, гіпертрофія лівого шлуночка, захворювання периферичних артерій, дегенерація жовтої плями, катаракта, гломерулосклероз, хронічна ниркова недостатність, метаболічний синдром, синдром Х, передменструальний синдром, стенокардія, тромбоз, атеросклероз, транзиторні ішемічні атаки, судинний рестеноз, порушення метаболізму глюкози, стани порушення глюкози в плазмі натще, гіперурикемія, подагра, еректильна дисфункція, захворювання шкіри та сполучної тканини, псоріаз, виразки стоп, виразковий коліт, ліпопротеїнемія з підвищеним рівнем аполіпопротеїну В, хвороба Альцгеймера, шизофренія, порушення пізнавальної здатності, запальне захворювання кишечника, синдром короткої кишки, хвороба Крона, коліт, синдром подразненого кишечника, профілактика або лікування синдрому полікістозних яєчників та лікування залежностей.

(11) 130417

(51) МПК (2025.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
 A61P 11/00
 A61P 11/06 (2006.01)
 A61P 35/00
 A61P 35/02 (2006.01)
 A61P 29/00
 A61P 37/00
 A61P 37/08 (2006.01)
 A61P 17/00
 A61P 17/06 (2006.01)

(21) а 2023 03173

(22) 09.12.2021

(24) 12.02.2026

(31) 63/199,160

(32) 10.12.2020

(33) US

(86) PCT/EP2021/084916, 09.12.2021

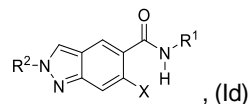
(72) Терстіге Іна (SE), Шісер Штефан (SE), Сюе Яфен (SE), Чан Хуей-Фан (SE), Бергґрен Анна Інґрід Крістіна (SE)

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

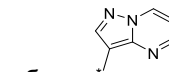
151 85 Södertälje, Sweden (SE)

(54) ПОХІДНІ N-(ІМІДАЗО[1,2-b]ПІРИДАЗИН-3-ІЛ)-1-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2Н-ІНДАЗОЛ-5-КАРБОКСАМІДУ ТА N-(ПІРАЗОЛО[1,5-a]ПІРИМІДИН-3-ІЛ)-1-ЦИКЛОГЕКСИЛ-2Н-ІНДАЗОЛ-5-КАРБОКСАМІДУ ЯК ІНГІБІТОРИ ІРАК4 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АСТМИ

(57) 1. Сполука формули (Id) або її фармацевтично прийнятна сіль:

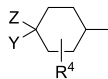


в якій:

R¹ являє собою

або

; або

R² являє собою

;

R⁴ являє собою H, Me, Et, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл або необов'язково заміщений C₃-C₆циклоалкіл;

Y являє собою N(Me)COMe, N(R⁵)COMe, N(Me)COR⁶, N(R⁵)COR⁶ або CONMe₂;

Z являє собою H;

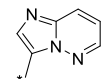
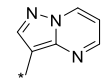
X являє собою OR⁷ або NR⁸R⁹;

R⁵ являє собою H, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл або необов'язково заміщений C₃-C₆циклоалкіл;

R⁶ являє собою необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, необов'язково заміщений C₃-C₆циклоалкіл або необов'язково заміщений 5- або 6-членний насичений N-гетероцикл;

R⁷ являє собою Me, Et, i-пропіл, n-пропіл, циклопропіл, циклобутил, необов'язково заміщений C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкільну групу або 4-, 5- або 6-членне кільце, яке містить гетероатом, вибраний з O та N; R⁸ та R⁹ є незалежно вибраними з H, Me та необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу або разом утворюють необов'язково заміщений C₃-C₆циклоалкіл або необов'язково заміщене 4-, 5- або 6-членне кільце, яке містить додатковий гетероатом, вибраний з O та N;

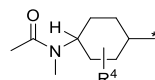
при цьому необов'язкові замісники R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ та R⁹, коли присутні, є незалежно вибраними з OH, C₁-C₃алкілу, C₁-C₃алкокси, C(O)Me, аміно, NHMe, NMe₂, F та Cl.

2. Сполука за п. 1, в якій R¹ являє собою3. Сполука за п. 1, в якій R¹ являє собою

4. Сполука за будь-яким попереднім пунктом, в якій X являє собою OR⁷, необов'язково, де R⁷ являє собою Me.

5. Сполука за будь-яким попереднім пунктом, в якій R⁵ являє собою H, C₁-C₆алкіл або C₃-C₆циклоалкіл.

6. Сполука за будь-яким попереднім пунктом, в якій R² являє собою



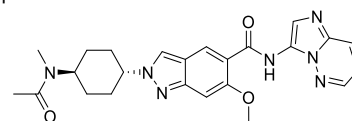
необов'язково, де R⁴ являє собою H.

7. Сполука формули (Id) за п. 1, вибрана з:

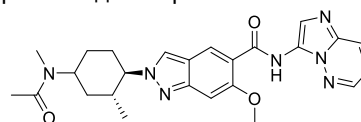
N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-2Н-індазол-5-карбоксаміду;

N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 6-метокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1r,4r)-4-(циклопропанкарбоксамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1s,4s)-4-(циклопропанкарбоксамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 6-циклопропокси-2-((1s,4s)-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 6-циклопропокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2-((1S,2S,4R*)-2-метил-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-2H-індазол-5-карбоксаміду - ізомеру 1 або ізомеру 2;
 N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2-((1R,2R,4R*)-2-метил-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-2H-індазол-5-карбоксаміду - ізомеру 1 або ізомеру 2;
 2-((1R,4r)-4-((R)-2-гідрокси-N-метилпропанамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1S,4r)-4-((S)-2-гідрокси-N-метилпропанамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 6-метокси-2-((1R,2R,4R*)-2-метил-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду - ізомеру 1 або ізомеру 2;
 6-метокси-2-((1S,2S,4R*)-2-метил-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду - ізомеру 1 або ізомеру 2;
 2-((1S,4r)-4-((S)-2-гідрокси-N-метилпропанамідо)циклогексил)-N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1R,4r)-4-((R)-2-гідрокси-N-метилпропанамідо)циклогексил)-N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилциклопропанкарбоксамідо)циклогексил)-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1R,4r)-4-((1r,3R)-3-гідрокси-N-метилциклобутан-1-карбоксамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1R,4r)-4-((1s,3S)-3-гідрокси-N-метилциклобутан-1-карбоксамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1r,4r)-4-(2-гідрокси-N,2-діметилпропанамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1S,4r)-4-((S)-3-гідрокси-N-метилбутанамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1R,4r)-4-((R)-3-гідрокси-N-метилбутанамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3R)-3-гідрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піра-

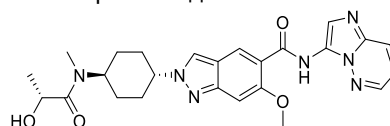
зола[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду - ізомеру 1 або ізомеру 2;
 rel-2-((1R,4r)-4-((1R,3S)-3-гідрокси-N-метилциклопентан-1-карбоксамідо)циклогексил)-6-метокси-N-(піразоло[1,5-a]піримідин-3-іл)-2H-індазол-5-карбоксаміду - ізомеру 1 або ізомеру 2;
 2-((1S,4r)-4-((S)-3-гідрокси-N-метилпіролідин-1-карбоксамідо)циклогексил)-N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 2-((1R,4r)-4-((R)-3-гідрокси-N-метилпіролідин-1-карбоксамідо)циклогексил)-N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2H-індазол-5-карбоксаміду;
 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 8. Сполука формули (Id) за п. 1, яка являє собою N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2-((1r,4r)-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-2H-індазол-5-карбоксамід



9. Сполука формули (Id) за п. 1, яка являє собою N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2-((1R,2R,4R*)-2-метил-4-(N-метилацетамідо)циклогексил)-2H-індазол-5-карбоксамід ізомер 2



10. Сполука формули (Id) за п. 1, яка являє собою 2-((1R,4r)-4-((R)-2-гідрокси-N-метилпропанамідо)циклогексил)-N-(імідазо[1,2-b]піридазин-3-іл)-6-метокси-2H-індазол-5-карбоксамід



11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (Id) за будь-яким попереднім пунктом та щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

12. Сполука формули (Id) за будь-яким з пп. 1-10 для застосування як лікарського засобу.

13. Сполука для застосування за п. 12, призначена для застосування в лікуванні респіраторних захворювань, таких як астма та хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), раку, запальних захворювань та аутозапальних/аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, міозит, синдром Шегрена, системний склероз, подагра, ендометріоз, атопічний дерматит і псоріаз.
 14. Сполука для застосування за п. 12, де застосування є призначеним для лікування для гематологічного злоякісного новоутворення, вибраного з макроглобулінемії Вальденстрема (WM), неходжкінської лімфоми (NHL), дифузійної великоклітинної В-клітинної лімфоми (DLBCL), первинної лімфоми центральної нервової системи (PCNSL), лімфоми із клітин маргінальної зони селезінки (SMZL), дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми (SLL), видів лейкозу (хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL)) і моноклональної гаммопатії невідомої етіології (MGUS-IgM+).

15. Сполука для застосування за п. 12, де застосування є призначеним для лікування астми та хронічного обструктивного захворювання легень, системного червоного вовчака, ревматоїдного артриту, міозиту, синдрому Шегрена, системного склерозу, подагри, ендометріозу, atopічного дерматиту та псоріазу.

(11) 130398

(51) МПК (2025.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00

(21) а 2019 04487

(22) 25.09.2017

(24) 12.02.2026

(31) 62/399,837

(32) 26.09.2016

(33) US

(31) 62/546,214

(32) 16.08.2017

(33) US

(86) PCT/US2017/053204, 25.09.2017

(72) Біб Емі М. (US), Чеунг Джейсон Ка Джен (US), Цзюань Вероніка (US), Фаядат-Ділман Лоренс (US), Садекова Светлана (US), Вонг Джерелін (US), Фішманн Тьеррі Олівер (US), Просізе Вініфред В. (US), ван Ененна Ханс (NL), ван Елсас Андреа (NL), Гюлен Ларс (NL)

(73) МЕРК ШАРП ЕНД ДОУМ ЕЛЕЛСІ

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, United States of America (US)

МЕРК ШАРП І ДОУМ Б.В.

Waardeweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands (NL)

(54) АНТИТІЛО ДО CD27

(57) 1. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, яке зв'язується з CD27 людини, де антитіло або антигензв'язувальний фрагмент містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить:

а) CDR1 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 1, де $X_1=M$;

б) CDR2 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 2, де $X_1=N$, $X_2=T$, $X_3=N$ і $X_4=T$;

с) CDR3 варіабельної ділянки важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 3, де $X_1=M$; і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить:

д) CDR1 варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 4, де $X_1=M$;

е) CDR2 варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 5, де $X_1=D$ і $X_2=T$; і

ф) CDR3 варіабельної ділянки легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, де $X_1=W$, $X_2=N$ і $X_3=S$.

2. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 1, вибране з групи, що складається з:

а) антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ

ID NO: 7, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 8;

б) антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 10-13, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 15-18;

с) антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 10, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 15.

3. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за п. 2, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга з будь-якої з SEQ ID NO: 10-12 і варіабельну ділянку легкого ланцюга з будь-якої з SEQ ID NO: 15-17; або містить варіабельну ділянку важкого ланцюга з SEQ ID NO: 13 і варіабельну ділянку легкого ланцюга з SEQ ID NO: 18.

4. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що зв'язується з CD27 людини, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга з SEQ ID NO: 10 і варіабельну ділянку легкого ланцюга з SEQ ID NO: 15.

5. Антитіло ізотипу IgG1 людини, яке зв'язується з CD27 людини, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга з SEQ ID NO: 10 і варіабельну ділянку легкого ланцюга з SEQ ID NO: 15.

6. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-4, що являє собою гуманізоване антитіло, що містить два важкі ланцюги і два легкі ланцюги, і являє собою IgG.

7. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-4, що являє собою антитіло ізотипу IgG1 людини.

8. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-7, що містить константний домен важкого ланцюга з SEQ ID NO: 30.

9. Антитіло, яке зв'язується з CD27 людини, що складається з двох легких ланцюгів і двох важких ланцюгів, де кожний легкий ланцюг складається з SEQ ID NO: 36; і кожний важкий ланцюг складається з SEQ ID NO: 37.

10. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-9, що експресується клітиною CHO.

11. Антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-9, де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент має патерн глікозилування, характерний для експресії клітиною CHO.

12. Полінуклеотид, що кодує будь-яке з антитіл або антигензв'язувальних фрагментів за пп. 1-9.

13. Полінуклеотид, що кодує антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, яке зв'язується з CD27 людини, що містить SEQ ID NO: 46 і SEQ ID NO: 47.

14. Вектор експресії, що містить полінуклеотид за п. 12 або 13.

15. Клітина-хазяїн, що містить антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-11.

16. Клітина-хазяїн за п. 15, яка являє собою клітину яєчника китайського хом'яка.

17. Спосіб одержання антитіла або антигензв'язувального фрагмента, що зв'язується з CD27 людини, який включає:

а) культивування клітини-хазяїна, що містить полінуклеотид за п. 13, в умовах, сприятливих для експресії полінуклеотиду; і

b) витягання антитіла або антигензв'язувального фрагмента з клітини-хазяїна і/або культурального сировища.

18. Фармацевтична композиція для лікування злоякісного новоутворення, яка містить антитіло або антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-11 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

19. Фармацевтична композиція для лікування злоякісного новоутворення, яка містить антитіло, що складається з двох легких ланцюгів і двох важких ланцюгів, де кожний легкий ланцюг складається з SEQ ID NO: 36; і кожний важкий ланцюг складається з SEQ ID NO: 37, і пембролізумаб.

20. Фармацевтична композиція для лікування злоякісного новоутворення, яка містить антитіло, що складається з двох легких ланцюгів і двох важких ланцюгів, де кожний легкий ланцюг містить варіабельну ділянку легкого ланцюга з SEQ ID NO: 15; і кожний важкий ланцюг містить варіабельну ділянку важкого ланцюга з SEQ ID NO: 10, і пембролізумаб.

21. Композиція за п. 20, де антитіло має ізотип IgG1 людини.

будь-яким із пп. 1-6 і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка додатково містить імуностимулюючий засіб, вакцину, хіміотерапевтичний засіб, протипухлинний засіб, антиангіогенний засіб, інгібітор тирозинкінази або інгібітор шляху CD73.

9. Ізольована молекула нуклеїнової кислоти, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує важкий ланцюг або його антигензв'язувальну частину, та нуклеотидну послідовність, яка кодує легкий ланцюг або його антигензв'язувальну частину антитіла до CD73 за будь-яким із пп. 1-6.

10. Ізольована молекула нуклеїнової кислоти за п. 9, де зазначена молекула нуклеїнової кислоти містить будь-яку нуклеотидну послідовність з SEQ ID NO: 1-8.

11. Вектор, який містить ізольовану молекулу нуклеїнової кислоти за п. 9 або 10, де зазначений вектор додатково містить контрольну послідовність експресії.

12. Клітина-хазяїн, яка містить нуклеотидну послідовність, що кодує важкий ланцюг або його антигензв'язувальну частину, і нуклеотидну послідовність, яка кодує легкий ланцюг або його антигензв'язувальну частину антитіла до CD73 за будь-яким із пп. 1-6.

13. Спосіб отримання антитіла до CD73 або його антигензв'язувальної частини, який включає в себе отримання клітини-хазяїна за п. 12, культивування зазначеної клітини-хазяїна в умовах, придатних для експресії антитіла або частини, і виділення отриманого антитіла або частини.

14. Біспецифічна зв'язувальна молекула, яка містить антигензв'язувальну частину антитіла до CD73 за будь-яким із пп. 1-6 і антигензв'язувальну частину іншого, відмінного, антитіла.

15. Антитіло до CD73 або антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-6 для застосування в зниженні активності CD73 у пацієнта, який цього потребує.

16. Антитіло до CD73 або антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-6 для застосування в збільшенні проліферації CD⁺ Т-клітин у пацієнта, який цього потребує.

17. Антитіло до CD73 або антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-16 для застосування в стимуляції імунної системи в пацієнта, який цього потребує.

18. Антитіло до CD73 або антигензв'язувальна частина за будь-яким із пп. 1-6 для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення в пацієнта.

19. Антитіло, антигензв'язувальна частина для застосування за п. 18, де злоякісне новоутворення виникає в тканині, вибраній із групи, що складається зі шкіри, легені, кишечника, товстої кишки, яєчників, головного мозку, передміхурової залози, нирок, м'яких тканин, кровотворної системи, голови та шиї, печінки, кісток, сечового міхура, молочної залози, шлунка, матки, шийки матки та підшлункової залози.

20. Антитіло, антигензв'язувальна частина для застосування за п. 18, де пацієнт має меланому, рак голови та шиї, рак молочної залози, рак сечового міхура, недрібноклітинний рак легені, рак підшлункової залози, рак яєчників, карцинома нирки, рак передміхурової залози, колоректальний рак, холангіокарциному, рак щитовидної залози або рак яєчок.

(11) 130408

(51) МПК (2025.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00

(21) а 2022 01023

(22) 04.09.2020

(24) 12.02.2026

(31) 62/896,908

(32) 06.09.2019

(33) US

(86) РСТ/EP2020/074804, 04.09.2020

(72) Грендел Майкл Монрад (DK), Г'еттінг Торбен (DK), Лантто Йохан (SE), Якобсен Янус Скоу (DK), Хансен Ранді Вест (DK), Фрохліх Камілла (DK)

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ

50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France (FR)

(54) АНТИТІЛА ДО CD73

(57) 1. Антитіло до CD73 або його антигензв'язувальна частина, де зазначене антитіло містить амінокислотні послідовності H-CDR1-3 і L-CDR1-3 з SEQ ID NO: 29-34.

2. Антитіло до CD73 або його антигензв'язувальна частина за п. 1, де зазначене антитіло містить варіабельний домен важкого ланцюга та варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 11 і 15.

3. Антитіло до CD73, яке містить HC, що містить амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 11 і 41, і LC, що містить амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 15 і 42.

4. Антитіло до CD73 за будь-яким з пп. 1-3, де антитіло являє собою IgG.

5. Антитіло до CD73 за п. 4, в якому антитіло являє собою IgG1.

6. Антитіло до CD73 за п. 5, де один або обидва амінокислотних залишки в позиціях 234 і 235 мутовані з Leu в Ala.

7. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло до CD73 або його антигензв'язувальну частину за

21. Антитіло, антигензв'язувальна частина для застосування за будь-яким із пп. 18-20, де лікування додатково включає в себе введення пацієнту імуностимулювального засобу, вакцини, хіміотерапевтичного засобу, протипухлинного засобу, антиангіогенного засобу, інгібітору тирозинкінази, інгібітору шляху CD73 або променевої терапії.

22. Фармацевтична композиція за п. 7 або 8 для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення в пацієнта.

23. Фармацевтична композиція за п. 22, де пацієнт має меланому, рак голови та шиї, рак молочної залози, рак сечового міхура, недрібноклітинний рак легені, рак підшлункової залози, рак яєчників, карцинома нирки, рак передміхурової залози, колоректальний рак, холангіокарциному, рак щитовидної залози або рак яєчок.

24. Біспецифічна зв'язувальна молекула за п. 14 для застосування в лікуванні злоякісного новоутворення в пацієнта.

25. Біспецифічна зв'язувальна молекула за п. 24, де пацієнт має меланому, рак голови та шиї, рак молочної залози, рак сечового міхура, недрібноклітинний рак легені, рак підшлункової залози, рак яєчників, карцинома нирки, рак передміхурової залози, колоректальний рак, холангіокарциному, рак щитовидної залози або рак яєчок.

4. Композиція за п. 1, яка містить разову дозу від 275 до 325 мг PCSK9-зв'язуючого злитого білка.

5. Композиція за п. 4, яка містить разову дозу 300 мг PCSK9-зв'язуючого злитого білка.

6. Композиція за будь-яким із пп. 1-5, в якій фармацевтично прийнятний носій містить буферний агент, ізотонічний засіб, необов'язково поверхнево-активну речовину (ПАР) і розчинник.

7. Композиція за п. 6, в якій буферний агент містить амінокислотний буфер, цитратний буфер, фосфатний буфер, ацетатний буфер, сукцинатний буфер та/або бікарбонатний буфер.

8. Композиція за п. 6 або 7, в якій буферний агент містить L-гістидин/моногідрохлорид L-гістидину.

9. Композиція за п. 8, в якій L-гістидин/моногідрохлорид L-гістидину присутній у кількості від 1 до 10 мг/мл, при цьому підтримується рН 6,8.

10. Композиція за будь-яким із пп. 6-7, в якій ізотонічний засіб містить одне або більше з хлориду натрію, глюкози, сахарози, гліцерину, маніту, сорбіту, аргініну або хлориду калію.

11. Композиція за п. 10, в якій ізотонічний засіб містить хлорид натрію.

12. Композиція за п. 11, в якій хлорид натрію присутній у кількості від 2 до 20 мг/мл.

13. Композиція за будь-яким із пп. 6-11, в якій ПАР містить полісорбатну ПАР.

14. Композиція за п. 13, в якій ПАР являє собою полісорбат-80.

15. Композиція за будь-яким із пп. 1-14, яка містить 20 мМ гістидинового буфера, 150 мМ хлориду натрію, 0,02 % (мас./об.) полісорбату-80 та має рН 6,8.

16. Композиція за будь-яким із пп. 6-11, причому композиція не містить ПАР.

17. Композиція за будь-яким із пп. 6-16, в якій розчинник являє собою воду.

18. Композиція за будь-яким із пп. 1-17, додатково містить консервант, необов'язково вибраний із фенолу, метакрезолу і бензоату натрію.

19. Композиція за будь-яким із пп. 1-18, в якій композиція міститься в шприці-ручці.

20. Композиція за п. 19, в якій шприц-ручка містить і доставляє разову дозу від 275 до 300 мг PCSK9-зв'язуючого злитого білка.

21. Композиція за п. 20, в якій шприц-ручка містить і доставляє разову дозу 300 мг PCSK9-зв'язуючого злитого білка.

22. Композиція за будь-яким із пп. 20 або 21, в якій разові дози складають не більше 1,5 мл або не більше 1 мл за об'ємом.

23. Композиція за п. 22, в якій разові дози складають не більше 0,8 мл за об'ємом.

24. Спосіб лікування порушення, пов'язаного з PCSK9, який включає підшкірне введення композиції за будь-яким із пп. 1-23 суб'єкту, який цього потребує, при цьому суб'єкт отримує разову дозу, що містить від 250 до 350 мг PCSK9-зв'язуючого злитого білка, з частотою від одного разу на тиждень до одного разу на два місяці.

25. Спосіб за п. 24, за яким суб'єктом є людина, яка має стан, вибраний із порушення ліпідного обміну, гіперхолестеринемії, дисліпідемії, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, високого артеріального тиску, цукрового діабету 2-го типу і холестатичного захворювання печінки.

(11) 130399

(51) МПК (2025.01)
C07K 19/00
C12N 15/14 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(21) а 2020 08006

(22) 16.05.2019

(24) 12.02.2026

(31) 62/672,187

(32) 16.05.2018

(33) US

(86) PCT/US2019/032710, 16.05.2019

(72) Мітчелл Трейсі С. (US), Мілі Річард (US)

(73) ЛІБ ТЕРАПЬЮТИКС, ЕЛЕЛСІ

5375 Medpace Way, Cincinnati, OH 45227, United States of America (US)

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ PCSK9-ЗВ'ЯЗУЮЧУ МОЛЕКУЛУ, ТА СПОСІБ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) 1. Композиція для лікування порушення, пов'язаного з PCSK9, яка містить одну або більше разових доз PCSK9-зв'язуючого злитого білка з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 3, при цьому разова доза містить PCSK9-зв'язуючий злитий білок, сформульований при концентрації від 250 до 350 мг/мл; і фармацевтично прийнятний носій.

2. Композиція за п. 1, яка містить від 250 до 300 мг/мл PCSK9-зв'язуючого злитого білка.

3. Композиція за п. 1, яка містить від 300 до 350 мг/мл PCSK9-зв'язуючого злитого білка.

26. Спосіб за п. 25, за яким суб'єкт має гіперхолестеринемію.
27. Спосіб за п. 26, за яким суб'єкт має сімейну гіперхолестеринемію.
28. Спосіб за п. 25, за яким суб'єкт страждає на атеросклеротичне серцево-судинне захворювання або має високий ризик атеросклеротичного серцево-судинного захворювання.
29. Спосіб за будь-яким із пп. 24-28, за яким суб'єкт не проходить терапію статинами або не проходить гіполіпідемічну пероральну терапію.
30. Спосіб за будь-яким із пп. 24-28, за яким суб'єкт проходить терапію статинами або іншу гіполіпідемічну пероральну терапію.
31. Спосіб за п. 29, за яким суб'єкт має непереносимість статинів.
32. Спосіб за п. 24, за яким суб'єкту вводять разову дозу композиції приблизно раз на місяць або приблизно раз на 4 тижні.
33. Спосіб за п. 32, за яким разова доза має об'єм від 0,7 до 1,5 мл.

C 08

- (11) **130402** (51) МПК (2025.01)
C08B 30/12 (2006.01)
C08B 30/00
C08B 31/18 (2006.01)
- (21) а **2021 04145** (22) **31.01.2020**
(24) **12.02.2026**
(31) **1950123-8**
(32) **01.02.2019**
(33) **SE**
(86) **PCT/SE2020/050083, 31.01.2020**
(72) Брюнольф Мікаель (SE), Столь Оке (SE), Самуельссон Матіас (SE)
(73) **СВЕРІГЕС СТЕРКЕЛЬСЕПРОДУСЕНТЕР, ФЕРЕНІНГ У.П.А.**
Box 45, 291 07 Fjälkinge, Sweden (SE)
(54) **СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІНГІБОВАНОГО КРОХМАЛЮ**
(57) 1. Спосіб одержання інгібованого крохмалю, який включає стадії:
а) надання суспензії, яка містить гранульований крохмаль, одержаний із крохмалю, який містить вихідний матеріал,
б) підлучування суспензії шляхом додавання аміаку або шляхом додавання однієї або декількох сполук, які мають здатність вивільняти або виробляти аміак в суспензії,
с) регулювання рН суспензії до значення вище 10,0, та
д) додавання щонайменше одного окиснювача у вигляді джерела активного хлору до суспензії для взаємодії із зазначеним аміаком, або
стадію с) замінують стадією регулювання рН суспензії до значення від 7,0 до 10,0, та де за стадією д) здійснюють стадію регулювання рН суспензії до значення вище 10,0.
2. Спосіб за п. 1, в якому рН регулюють до значення 12,0 в стадії с) за п. 1 або за стадією д) здійснюють стадію регулювання рН суспензії до значення 12,0.

3. Спосіб за п. 1 або 2, в якому щонайменше одну органічну кислоту, бісульфіт або гідрогенпероксид додають до суспензії з метою усунення будь-якого залишкового окиснювача, невластивого смаку та небажаного запаху.
4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому аміак, доданий до суспензії, або аміак, який вивільняється або виробляється в суспензії, є присутнім в суспензії крохмалю в кількості 0,01-10 % мас./мас. DM (суха речовина) крохмалю, переважно 0,03-5 % мас./мас. DM крохмалю, більш переважно 0,05-3,0 % мас./мас. DM крохмалю.
5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому крохмаль, який інгібують, являє собою нативний гранульований крохмаль або модифікований крохмаль, вибраний із групи картопляного крохмалю, маїсового (кукурудзяного) крохмалю, крохмалю тапіоки, ячмінного крохмалю, рисового крохмалю, пшеничного крохмалю, житнього крохмалю, вівсяного крохмалю, амарантного крохмалю, крохмалю кіноа, сагового крохмалю, квасолевого крохмалю, горохового крохмалю, флоридського крохмалю, воскового картопляного крохмалю, воскового кукурудзяного крохмалю, воскового крохмалю тапіоки, воскового ячмінного крохмалю, воскового рисового крохмалю, воскового крохмалю сорго, воскового пшеничного крохмалю, воскового горохового крохмалю та високоамілозних крохмалей або комбінації з двох або більше з них.
6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому зазначена одна або декілька сполук, які мають здатність вивільняти або виробляти аміак в суспензії являють собою:
і) сполуку амонію, переважно амонієву сіль кислоти, переважно амонію ацетат, хлорид або цитрат, та гідроксидну сполуку, переважно гідроксид лужного металу або лужноземельного металу, що взаємодіє з вивільненням аміаку із зазначеною сполукою амонію,
ii) фермент для вивільнення аміаку з амінокислот, вже присутніх в залишкових протеїнах в суспензії з крохмалю, що використовують,
iii) окиснювач для вивільнення аміаку з α-амінокислот, вже присутніх в залишкових протеїнах в суспензії крохмалю, що використовують, або
iv) амід та необов'язково луг або кислоту, з вивільненням аміаку із зазначеного амиду в суспензії.
7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де джерело активного хлору являє собою гіпохлорит, гіпохлоритну кислоту або розчинений у воді хлор.
8. Спосіб за п. 1, в якому рН регулюють до значення 11,0-11,5 в стадії с) за п. 1.
9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому температура реакції під час стадії d) за п. 1 становить 5-70 °C.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 7-9, в якому гіпохлорит являє собою гіпохлорит лужного металу або лужноземельного металу, переважно гіпохлорит натрію, кальцію, магнію або калію.
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому окиснювач додають в кількості 0,03-30 % мас./мас. DM крохмалю, переважно 0,05-10 % мас./мас. DM крохмалю, більш переважно 0,1-4 % мас./мас. DM крохмалю.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 7-11, в якому молярне відношення активного хлору до доданого джерелом аміаку складає від 1/4 до 4/1.

13. Спосіб за п. 3, в якому щонайменше одна органічна кислота являє собою лимонну кислоту, ериторбінову кислоту, адипінову кислоту, молочну кислоту, аскорбінову кислоту та бурштинову кислоту, та сольові форми цих кислот.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 3-13, в якому щонайменше одну органічну кислоту, бісульфіт або гідрогенпероксид додають в кількості 0,001-5 % мас./мас. DM крохмалю, переважно 0,01-3 % мас./мас. DM крохмалю, більш переважно 0,05-1 % мас./мас. DM крохмалю.

15. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому крохмаль може бути модифікований перед тим, як його надають в суспензії в стадії а) за п. 1, або може бути модифікований після інгібування, при цьому модифікують ацетилюванням, гідроксипропілюванням, хімічним перехресним зшиванням, OSA-модифікацією, ферментативною обробкою, декстринізацією, желатинізацією з метою одержати розчинним в холодній воді крохмаль, попередньою желатинізацією перед інгібуванням з метою одержати крохмаль, здатний до набухання в холодній воді, та комбінації з двох або більше з них.

(21) а 2023 01881

(22) 21.04.2023

(24) 12.02.2026

(72)*

(73)*

(54) СПОСІБ АНТИРАДАРНОГО ЗАХИСТУ

(57)*

C 09

(11) 130415

(51) МПК (2025.01)
C09D 5/30 (2006.01)
C09D 5/33 (2006.01)
H05K 9/00
 B82Y 30/00
H01Q 17/00
B64D 45/00
G01S 7/38 (2006.01)

Розділ D:**Текстиль та папір****D 06**

- (11) **130409** (51) МПК (2025.01)
D06N 3/00
D06N 3/14 (2006.01)
- (21) а **2022 02812** (22) **11.02.2021**
(24) **12.02.2026**
(31) **102020000003401**
(32) **19.02.2020**
(33) **IT**
(86) **RST/IB2021/051115, 11.02.2021**
(72) Фіданца Вірджиніо Аббондіо (IT), Вентура Емануеле (IT)
(73) **КОНДОР ТРЕЙД С.Р.Л.**
Via Kennedy, 46, I-25028 Verolanuova, Brescia, Italy (IT)
- (54) **СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ОСНОВИ ДЛЯ ШТУЧНОЇ ШКИРИ НА БАЗІ ПОЛІУРЕТАНУ БЕЗ ДИМЕТИЛФОРМАМІДУ (DMFa) АБО ІНШИХ РОЗЧИННИКІВ, АБО ВОДИ ТА ПОВ'ЯЗАНИЙ СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ШТУЧНОЇ ШКИРИ**
- (57) 1. Спосіб виготовлення основи (5) для штучної шкіри на базі поліуретану без розчинників, що включає наступні етапи:
забезпечення носія (1, 1'), що має ширину;
напилення поліуретанового шару (11) на носій (1, 1'); цей етап включає: приготування компонента (А) і компонента (В) поліуретану (11); об'єднання двох компонентів (А, В) для одержання суміші; рівномірне розпилення суміші на носій (1, 1') для утворення поліуретанового шару (11) без подальшого етапу вирівнювання за допомогою леза;
нанесення підкладки (12) на поліуретановий шар (11) для утворення основи (5);
сушіння основи (5);
де фаза рівномірного розпилення суміші на носій (1, 1') включає переміщення системи розпилення вздовж ширини носія, тоді як зазначений носій рухається з постійною швидкістю під системою розпилення.
2. Спосіб виготовлення основи (5) за п. 1, який **відрізняється** тим, що компонент (А) являє собою ізоціанат, переважно метилендіфенілдіізоціанат (MDI), який частково прореагував з поліефірами або простими поліефірами, а компонент (В) являє собою простий поліефір або поліол на основі поліефіру.
3. Спосіб виготовлення основи (5) за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що масове співвідношення компонента В (поліол) і компонента А (ізоціанат) становить від 100:30 до 100:120.
4. Спосіб виготовлення основи (5) за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що етап сушіння включає додаткове сушіння поліуретанового шару (11) перед стадією нанесення підкладки (12).
5. Спосіб виготовлення основи (5) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що підкладка (12) являє собою тканий матеріал або нетканий матеріал (NWF), виготовлений з натуральних або синтетичних волокон або їх суміші.

6. Спосіб виготовлення основи (5) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що основа містить малюнок/зернистість на стороні, призначений для контакту з поліуретановим шаром (11).
7. Спосіб виготовлення основи (5) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що основа являє собою адгезивний папір (1) або неліпку транспортну стрічку (1').
8. Спосіб виготовлення основи (5) за будь-яким із попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що передбачає етап видалення носія (1, 1'), а потім етап згортання основи (5) для формування рулону (51).
9. Спосіб виготовлення штучної шкіри (6) без розчинників, який включає наступні етапи:
приготування основи (5) для штучної шкіри на базі поліуретану без розчинників за способом за будь-яким із пп. 1-7;
видалення носія (1, 1') з основи (5).
10. Спосіб виготовлення штучної шкіри (6) без розчинників, який включає наступні етапи:
забезпечення носія (1, 1');
нанесення лезом (42) щонайменше одного поліуретанового шару (41) на носій (1, 1') і сушіння поліуретанового шару (41);
нанесення шару клею (45) на останній поліуретановий шар (41);
виготовлення основи (5) для штучної шкіри на основі поліуретану без розчинників, способом згідно з п. 8;
нанесення основи (5) на клейовий шар (45);
видалення носія (1, 1').
11. Спосіб виготовлення штучної шкіри (6) без розчинників, який включає наступні етапи:
забезпечення носія (1, 1'), що має ширину;
нанесення лезом (42) щонайменше одного поліуретанового шару (41) на носій (1, 1') і сушіння поліуретанового шару (41);
напилення, що розподіляє поліуретановий шар (11) на останній поліуретановий шар (41); цей етап включає: приготування компонента (А) і компонента (В) поліуретану (11); поєднання двох компонентів (А, В) для одержання суміші; рівномірне розпилення суміші на носій (1, 1') для утворення поліуретанового шару (11) без подальшого етапу вирівнювання за допомогою леза;
нанесення підкладки (12) на поліуретановий шар (11);
сушіння поліуретанового шару (11);
видалення носія (1, 1');
де фаза рівномірного розпилення суміші на носій (1, 1') включає переміщення системи розпилення вздовж ширини носія, тоді як зазначений носій рухається з постійною швидкістю під системою розпилення.

D 21

- (11) **130410** (51) МПК (2025.01)
D21B 1/12 (2006.01)
B27N 1/00
B27N 3/04 (2006.01)

(21) а 2022 03610 (22) 26.02.2021

(24) 12.02.2026

(31) 20160148.1

(32) 28.02.2020

(33) EP

(86) PCT/EP2021/054788, 26.02.2021

(72) Ханніг Андре (DE), Дюміхен Хрістіан (DE), Швенді Мартін (DE), Бунгерт Бернд (DE), Хайне Томас (DE)

(73) ФІБЕРБОАРД ГМБХ

An der Birkenpfuhlheide 4, 15837 Baruth, Germany (DE)

(54) СПОСІБ ТА ТЕХНОЛОГІЧНА СИСТЕМА ОБРОБКИ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ЛЕТКИХ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК З ДЕРЕВНОЇ ТРІСКИ

(57) 1. Спосіб зменшення летких органічних сполук (ЛОС) з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, в технологічній системі (1) обробки, що включає щонайменше такі послідовні етапи, при яких:

здійснюють першу термічну обробку (100) деревної тріски у першому пристрої (10) термічної обробки, налаштованому на прийом (G1) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів;

очищають (200) деревну тріску у промивному пристрої (20);

здійснюють другу термічну обробку (300) деревної тріски у другому пристрої (30) термічної обробки, який налаштовано на прийом (G2) і відділення (G3) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів;

здійснюють варіння (400) деревної тріски у варильному котлі (40), налаштованому на прийом (G4) і видалення (G5) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів; і подрібнюють (500) деревну тріску в рафінері (50), налаштованому на видалення (G6) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів.

2. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за п. 1, який **відрізняється** тим, що перший пристрій термічної обробки (10) застосовують для прийому (G1) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів, які відводять (G3) із другого пристрою термічної обробки (30), відводять (G5) із варильного котла (40) та/або відводять (G6) із рафінера (50).3. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що другий пристрій (30) термічної обробки налаштовують на прийом (G2) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів, які виводять (G5) з варильного котла (40) та/або виводять (G6) з рафінера (50).4. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що ЛОС виводять з технологічної системи (1) обробки через перший пристрій (10) термічної обробки, другий пристрій (30) термічної обробки, варильний котел (40) та/або рафінер (50).5. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що ЛОС із технологічної системи (1) обробки виводять через потік (M2X) промивного пристрою (20), та/або тим, що технологічна система (1) обробки включає в себе набивний шнек, розташований уздовж потоку матеріалу між другим пристроєм (30) термі-

чної обробки і варильним пристроєм (40), при цьому ЛОС із технологічної системи (1) обробки видаляють через (M3X) набивного шнека, та/або тим, що технологічна система (1) обробки включає в себе розвантажувальний шнек, розташований уздовж потоку матеріалу між варильним пристроєм (40) і рафінером (50), причому ЛОС із технологічної системи (1) обробки виводять через потік (M4X) розвантажувального шнека.

6. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що першу термічну обробку (100) тріски проводять при 80 градусах Цельсія протягом 5-10 хвилин; та/або другу термічну обробку (300) тріски проводять при 100 градусах Цельсія протягом 5-10 хвилин; та/або варіння (400) деревної тріски здійснюють при температурі від 140 до 180 градусів Цельсія протягом 2-5 хвилин.7. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що перший пристрій (10) термічної обробки нагрівають, принаймні частково, переважно повністю, відпрацьованими парами, що надходять з варильного котла (40).8. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що усі ЛОС-вмісні відпрацьовані гази з варильного котла (40) і рафінера (50) передають разом.9. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що вихлопні гази, що містять ЛОС, з варочного котла (40), рафінера (50) і з другого пристрою термічної обробки передають разом.10. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що варильний котел (40) застосовують для прийому (G4) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів, які відводять (G5) із варильного котла (40) та/або відводять (G6) із рафінера (50).11. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що ЛОС-вмісні відпрацьовані гази вводять у нижню секцію варильного котла (40), першого та/або другого пристрою (10, 30) термічної обробки.12. Спосіб зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що потік матеріалу деревної тріски організують як потік із першого пристрою (10) термічної обробки у потік (M1) промивного пристрою (20); з промивного пристрою (20) у потік (M2) другого пристрою (30) термічної обробки; з другого пристрою (30) термічної обробки у потік (M3) варильного котла (40); і з варильного котла (40) у потік (M4) рафінера (50).

13. Технологічна система (1) обробки для зменшення ЛОС з деревної тріски, призначеної для виробництва деревного волокна, для здійснення способу за щонайменше одним із попередніх пунктів, яка включає в себе:

перший пристрій (10) термічної обробки, налаштований на прийом (G1) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів, призначений для першої термічної обробки (100) деревної тріски;
промивний пристрій (20), призначений для очищення (200) деревної тріски;
другий пристрій (30) термічної обробки, налаштований на прийом (G2) і вилучення (G3) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів, призначений для другої термічної обробки (300) деревної тріски;

варильний котел (40), налаштований на прийом (G4) і відведення (G5) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів, призначений для варіння (400) деревної тріски; і
рафінер (50), налаштований на видалення (G6) ЛОС-вмісних відпрацьованих газів, призначений для подрібнення (500) деревної тріски.

Розділ F:

F28F 3/04 (2006.01)

F28F 3/08 (2006.01)

Машинобудування.

Освітлювання. Опалювання.

Зброя. Підривні роботи

F 04

(11) 130403

(51) МПК (2025.01)
F04B 1/20 (2020.01)
F04B 1/2014 (2020.01)
F04B 1/2007 (2020.01)
F03C 1/06 (2006.01)
F01B 3/00

(21) а 2021 04511

(22) 04.08.2021

(24) 12.02.2026

(72) Салтан Сергій Семенович (UA)

(73) САЛТАН СЕРГІЙ СЕМЕНОВИЧ

вул. Генерала Шумілова, 57, м. Кропивницький,
 25009 (UA)

(54) АКСІАЛЬНО-ПЛУНЖЕРНА ГІДРОМАШИНА

(57) 1. Аксиально-плунжерна гідромашина, що містить вал, який з'єднаний з блоком циліндрів, в розточках якого розташовані плунжери з башмаками, щонайменше один основний пружний елемент, одна опорна ділянка якого через втулку має можливість підтискання башмаків до опорної шайби, а друга опорна ділянка цього основного пружного елемента має можливість підтискання блока циліндрів до розподільника, при цьому втулка має зрізану сферичну поверхню і в цій втулці виконаний щонайменше один канал, в якому розташована щонайменше частина додаткового пружного елемента, при цьому щонайменше одна опорна ділянка додаткового пружного елемента розташована з можливістю взаємодії з валом, а його друга щонайменше одна опорна ділянка - з блоком циліндрів і підтискання його до розподільника, яка **відрізняється** тим, що щонайменше частина додаткового пружного елемента розміщена в щонайменше одному каналі втулки з боку меншого діаметра зрізаної сферичної поверхні цієї втулки, при цьому опорна ділянка додаткового пружного елемента, яка розташована з можливістю взаємодії з валом, розміщена поза межами втулки.

2. Гідромашина за п. 1, яка **відрізняється** тим, що додатковий пружний елемент оснащений щонайменше одним фіксатором повороту.

3. Гідромашина за п. 2, яка **відрізняється** тим, що фіксатор повороту додаткового пружного елемента виконаний у вигляді бурта, розташованого у западині між шліцами вала.

(21) а 2023 03418

(22) 25.11.2021

(24) 12.02.2026

(31) 20214275.8

(32) 15.12.2020

(33) EP

(86) PCT/EP2021/082951, 25.11.2021

(72) Хедберг Магнус (SE)

(73) АЛЬФА ЛАВАЛ КОРПОРЕЙТ АБ

P.O. Box 73, SE-221 00 Lund, Sweden (SE)

(54) ПЛАСТИНА ДЛЯ ТЕПЛОПЕРЕДАЧІ

(57) 1. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі, що проходить в уявній центральній площині (42) проходження та містить верхню кінцеву частину (8), центральну частину (24) та нижню кінцеву частину (16), розташовані послідовно вздовж поздовжньої центральної осі (L) пластини (2a, 2d) для теплопередачі, причому верхня кінцева частина (8) містить перший та другий прохідні отвори (10, 12) та верхню ділянку (14) розподілу, забезпечену верхнім рельєфом для розподілу, нижня кінцева частина (16) містить третій та четвертий прохідні отвори (18, 20) та нижню ділянку (22) розподілу, забезпечену нижнім рельєфом для розподілу, а центральна частина (24) містить ділянку (26) для теплопередачі, забезпечену рельєфом для теплопередачі, який відрізняється від верхнього та нижнього рельєфів для розподілу, причому верхня кінцева частина (8) примикає до центральної частини (24) вздовж верхньої граничної лінії (30), а нижня кінцева частина (16) примикає до центральної частини (24) вздовж нижньої граничної лінії (32), при цьому верхній рельєф для розподілу містить видовжені верхні гребені (50u) для розподілу та видовжені верхні западини (52u) для розподілу, причому відповідна верхня частина (50ut) верхніх гребенів (50u) для розподілу проходить в уявній верхній площині (38) та має закруглений перший, закруглений другий, закруглений третій та закруглений четвертий кути (64, 66, 68, 70), а відповідна нижня частина (52ub) верхніх западин (52u) для розподілу проходить в уявній нижній площині (40) та має закруглений перший, закруглений другий, закруглений третій та закруглений четвертий кути (74, 76, 78, 80), причому верхні гребені (50u) для розподілу поздовжньо проходять уздовж сукупності розділених уявних ліній (54u) верхніх гребенів, що проходять від верхньої граничної лінії (30) у напрямку першого прохідного отвору (10), верхні западини (52u) для розподілу поздовжньо проходять уздовж сукупності розділених уявних ліній (56u) верхніх западин, що проходять від верхньої граничної лінії (30) у напрямку другого прохідного отвору (12), яка **відрізняється** тим, що для кожного першого номера більше 1 з верхніх гребенів для розподілу, що проходять уздовж верхньої лінії (54TR) верхніх гребенів з ліній (54u) верхніх гребенів, причому верхня лінія (54TR) верхніх гребенів розташована найближче до другого прохідного отвору (12), радіус кривини першого кута (64) верхньої частини (50ut) є більшим, ніж радіус кривини другого кута (66) верхньої частини (50ut), причому перший та другий кути (64, 66) розташовані на протилежних сторонах верхньої лінії (54TR) верхніх гребенів, другий кут (66) розташований ближче до дру-

F 28

(11) 130418

(51) МПК (2025.01)
F28D 9/00

гого прохідного отвору (12), ніж перший кут (64), а перший та третій кути розташовані на одній стороні верхньої лінії верхніх гребенів.

2. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений перший номер верхніх гребенів (50u) для розподілу являє собою більшість верхніх гребенів (50u) для розподілу, що проходять уздовж верхньої лінії (54TR) верхніх гребенів.

3. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що для кожного з зазначених перших номерів верхніх гребенів (50u) для розподілу радіус кривини третього кута (68) верхньої частини (50ut) є більшим, ніж радіус кривини четвертого кута (70) верхньої частини (50ut).

4. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що для кожного з зазначених перших номерів верхніх гребенів (50u) для розподілу верхня частина (50ut) між першим та третім кутами (64, 68) виступає у напрямку лінії верхніх гребенів (54u), розташованої другою, найближчою до другого прохідного отвору (12).

5. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що верхня частина (50ut) кожного із зазначених перших номерів верхніх гребенів (50u) для розподілу містить першу кінцеву частину (65), проміжну частину (69) та другу кінцеву частину (67), розташовані послідовно вздовж верхньої лінії (54TR) верхніх гребенів, при цьому перша кінцева частина (65) містить перший та другий кути (64, 66), а друга кінцева частина містить третій та четвертий кути (68, 70), при цьому проміжна частина (69) має, по суті, постійну ширину (w), причому ширина (w) вимірюється ортогонально до верхньої лінії (54TR) верхніх гребенів.

6. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що додатково містить частину (34a) у вигляді канавки для передньої верхньої діагональної прокладки, розташовану між другим прохідним отвором (12) та верхньою ділянкою (14) розподілу, причому низ (43a) частини (34a) у вигляді канавки для передньої верхньої діагональної прокладки проходить в уявній площині (45) передньої діагональної прокладки, причому верхні гребені (50u) для розподілу, які проходять уздовж верхньої лінії (54TR) верхніх гребенів, виступають з уявної площини (45) передньої діагональної прокладки та проходять уздовж частини (34a) у вигляді канавки для передньої верхньої діагональної прокладки для утворення переривчастої бокової стінки (71) частини (34a) у вигляді канавки для передньої верхньої діагональної прокладки.

7. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за п. 6, яка **відрізняється** тим, що зазначена уявна площина (45) передньої діагональної прокладки проходить між уявною верхньою площиною (38) та уявною нижньою площиною (40).

8. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що уявні лінії (54u) верхніх гребенів та уявні лінії (56u) верхніх западин утворюють сітку всередині верхньої ділянки (14) розподілу, при цьому верхні западини (52u) для розподілу та верхні гребені (50u) для розподілу, що визначають кожну чарунку сітки, охоплюють ділянку (62), в межах якої пластина (2a, 2d) для теплопередачі

проходить в уявній першій проміжній площині (63), що проходить між уявною верхньою площиною (38) та уявною нижньою площиною (40).

9. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що виступ у першій площині (P1) виступу, паралельний зазначеній центральній площині (42) проходження пластини (2a, 2d) для теплопередачі, нижньої частини (52ub) кожної з сукупності верхніх западин (52u) для розподілу, що проходять уздовж верхньої лінії (56TV) верхніх западин з ліній (56u) верхніх западин, причому верхня лінія (56TV) верхніх западин розташована найближче до першого прохідного отвору (10), являє собою віддзеркалення, паралельне до поздовжньої центральної осі (L) пластини (2a, 2d) для теплопередачі, виступу у зазначеній першій площині (P1) виступу верхньої частини (50ut) відповідного одного з зазначених перших номерів верхніх гребенів (50u) для розподілу.

10. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що перший та третій прохідні отвори (10, 18) розташовані на тій самій стороні поздовжньої центральної осі (L) пластини (2a, 2d) для теплопередачі, і при цьому нижній рельєф для розподілу містить видовжені нижні гребені (50l) для розподілу та видовжені нижні западини (52l) для розподілу, причому нижні гребені (50l) для розподілу поздовжньо проходять уздовж сукупності розділених уявних ліній (54l) нижніх гребенів, що проходять від нижньої граничної лінії (32) у напрямку одного з третього та четвертого прохідних отворів (18), нижні западини (52l) для розподілу поздовжньо проходять уздовж сукупності розділених уявних ліній (56l) нижніх западин, що проходять від нижньої граничної лінії (32) у напрямку іншого з третього або четвертого прохідних отворів (20), при цьому виступ у другій площині (P2) виступу, паралельний зазначеній центральній площині (42) проходження пластини (2a, 2d) для теплопередачі, верхньої частини (50lt) або нижньої частини (52lb) кожного з сукупності нижніх гребенів (50l) для розподілу та нижніх западин (52l) для розподілу являє собою віддзеркалення, паралельне поперечній центральній осі (T) пластини (2a, 2d) для теплопередачі, виступу у зазначеній другій площині (P2) виступу верхньої частини (50ut) відповідного одного з зазначених перших номерів верхніх гребенів (50u) для розподілу.

11. Пластина (2a) для теплопередачі за п. 10, яка **відрізняється** тим, що зазначений один з третього та четвертого прохідних отворів (18, 20) являє собою третій прохідний отвір (18), а зазначений інший з третього та четвертого прохідних отворів (18, 20) являє собою четвертий прохідний отвір (20), і при цьому кожен із сукупності нижніх гребенів (50l) для розподілу, що проходять уздовж нижньої лінії (54BR) нижніх гребенів з ліній (54l) нижніх гребенів, причому нижня лінія (54BR) нижніх гребенів розташована найближче до четвертого прохідного отвору (20), являє собою віддзеркалення, паралельне поперечній центральній осі (T) пластини для теплопередачі (2a), відповідного одного з зазначених перших номерів верхніх гребенів (50u) для розподілу.

12. Пластина для теплопередачі (2d) за п. 10, яка **відрізняється** тим, що зазначений один з третього та четвертого прохідних отворів (18, 20) являє собою

четвертий прохідний отвір (20), а зазначений інший з третього та четвертого прохідних отворів (18, 20) являє собою третій прохідний отвір (18), і при цьому виступ у другій площині (P2) виступу нижньої частини (52lb) кожної із сукупності нижніх западин (52l) для розподілу, що проходять уздовж нижньої лінії (56BV) нижніх западин з ліній нижніх западин (56l), причому нижня лінія (56BV) нижніх западин розташована найближче до четвертого прохідного отвору (20), являє собою віддзеркалення, паралельне поперечній центральній осі (T) пластини для теплопередачі (2d), виступу у другій площині (P2) виступу верхньої частини (50out) відповідного одного з зазначених перших номерів верхніх гребенів (50u) для розподілу.

13. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що сукупність уявних ліній (54u) верхніх гребенів, розташованих найближче до другого прохідного отвору (12) вздовж щонайменше частини їхнього проходження, є вигнутою для того, щоб виступати назовні, якщо дивитися з другого прохідного отвору (12).

14. Пластина (2a, 2d) для теплопередачі за будь-яким із пп. 1-13, яка **відрізняється** тим, що верхня та нижня граничні лінії (30, 32) є вигнутими для того, щоб виступати назовні, якщо дивитися з ділянки (26) для теплопередачі.

Розділ G:

Фізика

G 01

(11) **130400** (51) МПК
G01B 9/02 (2022.01)

(21) а 2021 02011 (22) 16.04.2021
(24) 12.02.2026

(72) Ткач Михайло Романович (UA), Золотий Юрій Григорович (UA), Проскурін Аркадій Юрійович (UA), Галинкін Юрій Миколайович (UA), Жук Ірина Юріївна (UA), Довгань Дмитро Віталійович (UA), Ключник Володимир Сергійович (UA)

(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ КОРАБЛЕБУДУВАННЯ ІМЕНІ АДМІРАЛА МАКАРОВА**
просп. Героїв України, 9, м. Миколаїв, 54025 (UA)

(54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ФОРМ КОЛИВАНЬ МЕТОДОМ ЕЛЕКТРОННОЇ СПЕКЛ-ІНТЕРФЕРОМЕТ-**

РІЇ, ЩО МІСТИТЬ ОДНОВОЛОКОННИЙ БАГАТОМОДОВИЙ СВІТЛОВОД

(57) Пристрій для дослідження форм коливань методом електронної спекл-інтерферометрії, що містить джерело когерентного випромінювання, пристрій для розподілу вказаного випромінювання на предметний та опорний оптичні пучки, оснащений п'єзоактуатором, канал опорного оптичного пучка зі світловодом, канал предметного оптичного пучка, пристрій для суміщення опорного та предметного оптичних пучків, відеокамеру, з'єднану з персональним комп'ютером, який відрізняється тим, що:

канал проходження опорного оптичного пучка містить послідовно розташовані мікрооб'єктив, одноволоконний багатомодовий світловод, обладнаний пристроєм зміни системи опорних спеклів між експозиціями, збиральну лінзу, пропускний дифузор;

пристрій для зміни системи опорних спеклів між експозиціями виконаний з можливістю забезпечення трансформації спеклограми шляхом згинного деформування одноканального багатомодового світловода.

Розділ Н:

Електрика

Н 01

- (11) **130405** (51) МПК
H01M 10/052 (2010.01)
H01M 4/36 (2006.01)
H01M 4/505 (2010.01)
H01M 4/525 (2010.01)
- (21) а **2021 06342** (22) **09.11.2021**
 (24) **12.02.2026**
 (31) **20206870.6**
 (32) **11.11.2020**
 (33) EP
 (72) Херцог Марсель (DE), Ескен Даніель (DE), Таката Рьо (DE), Шмідт Франц (DE), Негі Раджендра (DE), Ельм Маттіас (DE)
 (73) **ЕВОНІК ОПЕРЕЙШНС ГМБХ**
 Rellinghauser Strasse 1-11, 45128 Essen, Germany (DE)
 (54) **ОКСИД ПЕРЕХІДНОГО МЕТАЛУ З ПОКРИТТЯМ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ВКАЗАНОГО ОКСИДУ ПЕРЕХІДНОГО МЕТАЛУ З ПОКРИТТЯМ, ЛІТІЙ-ІОННА АКУМУЛЯТОРНА БАТАРЕЯ, ЩО МІСТИТЬ ВКАЗАНІЙ ОКСИД ПЕРЕХІДНОГО МЕТАЛУ З ПОКРИТТЯМ, І МАТЕРІАЛ АКТИВНОГО ПОЗИТИВНОГО ЕЛЕКТРОДА ДЛЯ ВКАЗАНОЇ ЛІТІЙ-ІОННОЇ АКУМУЛЯТОРНОЇ БАТАРЕЇ**
 (57) 1. Спосіб одержання оксиду перехідного металу з покриттям, який **відрізняється** тим, що оксид перехідного металу та пірогенний титанат літію та/або пірогенний алюмініат літію піддають сухому змішуванню; при цьому середньочисловий розмір частинок d_{50} для пірогенного титанату літію становить 10-200 нм і/або середньочисловий розмір частинок d_{50} для пірогенного алюмініату літію становить менше ніж 20 мкм, як визначено за допомогою ТЕМ-аналізу; при цьому частка титанату літію та/або алюмініату літію становить 0,05-5 % за вагою відносно загальної ваги використуваної суміші оксиду перехідного металу та титанату літію та/або алюмініату літію.
 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сухе змішування проводять за допомогою електричної змішувальної установки, що характеризується питомою електричною потужністю 0,05-1,5 кВт на кг оксиду перехідного металу.
 3. Спосіб за будь-яким із пп. 1-2, який **відрізняється** тим, що площа поверхні за методом BET титанату літію або алюмініату літію, використуваних для

одержання оксиду перехідного металу з покриттям, становить 10-200 м²/г.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що середній діаметр частинок d_{50} для частинок титанату літію, використуваного для одержання оксиду перехідного металу з покриттям, становить 10-200 нм, як визначено за допомогою статичного світлорозсіювання (SLS) після 60 с обробки ультразвуком при 25 °C для 5 % за вагою дисперсії частинок у воді.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що середній діаметр частинок d_{50} для частинок алюмініату літію, використуваного для одержання оксиду перехідного металу з покриттям, становить менше ніж 20 мкм, як визначено за допомогою SLS після 60 с обробки ультразвуком при 25 °C для 5 % за вагою дисперсії частинок у воді.

6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який додатково включає термічну обробку оксиду перехідного металу з покриттям за температури 300-1400 °C.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що алюмініат літію являє собою сполуку формули LiAlO_2 , і титанат літію являє собою сполуку формул LiTiO_2 , Li_2TiO_3 , $\text{Li}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$, Li_4TiO_4 , $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ або їх суміш.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що оксид перехідного металу вибраний із групи, що складається з оксидів кобальту, оксидів марганцю, змішаних оксидів нікелю та кобальту, змішаних оксидів нікелю, марганцю та кобальту, змішаних оксидів нікелю, кобальту та алюмінію, змішаних оксидів нікелю та марганцю або їх суміші.

9. Оксид перехідного металу з покриттям, який містить ядро, що складається з оксиду перехідного металу, та оболонку, яка містить пірогенний титанат літію з середньочисловим розміром частинок d_{50} 10-200 нм і/або пірогенний алюмініат літію з середньочисловим розміром частинок d_{50} менше ніж 20 мкм, як визначено за допомогою ТЕМ-аналізу; при цьому частка титанату літію та/або алюмініату літію становить 0,05-5 % за вагою відносно загальної ваги використуваної суміші оксиду перехідного металу та титанату літію та/або алюмініату літію.

10. Матеріал активного позитивного електрода для літій-іонної акумуляторної батареї, що містить оксид перехідного металу з покриттям за п. 9.

11. Літій-іонна акумуляторна батарея, що містить оксид перехідного металу з покриттям за п. 9.

12. Літій-іонна акумуляторна батарея за п. 11, що містить рідкий, гелеподібний або полімерний електроліт.

13. Літій-іонна акумуляторна батарея за п. 11, де акумуляторна батарея є батареєю твердотіпного типу.

ВІДОМОСТІ ПРО ДЕРЖАВНУ РЕЄСТРАЦІЮ КОРИСНИХ МОДЕЛЕЙ

Розділ А:

Життєві потреби людини

А 01

- (11) 162075 (51) МПК (2025.01)
A01F 12/44 (2006.01)
B07B 4/00
B07B 4/02 (2006.01)
B07B 4/08 (2006.01)
- (21) u 2025 04298 (22) 04.09.2025
(24) 12.02.2026
(72) Лесюк Віктор Володимирович (UA)
(73) ЛЕСЮК ВІКТОР ВОЛОДИМИРОВИЧ
просп. Аерокосмічний, 195, кв. 61, м. Харків, 61080 (UA)
(54) АСПІРАЦІЙНА КАМЕРА СЕПАРАТОРА
(57) 1. Аспіраційна камера сепаратора, що містить живильник (1), осадову камеру (2), аспіраційну колону (3), повітропровід (4), шнеки (5, 6) та пиловий вентилятор (7), яка відрізняється тим, що у живильнику (1) послідовно розміщені два скати (8, 9) та магнітний блок (10), які розташовані під різними кутами нахилу до горизонталі, причому під першим скатом (8) розміщений регульований клапан (11) із важелями (12), у стінці живильника (1), над магнітним блоком (10), міститься перша перфорована ділянка (13), напроти якої, в стінці осадової камери (2), розміщена друга перфорована ділянка (14), осадова камера (2) містить направляючі стінки (15, 16), які виконані з радіусним заокругленням, та завіси (17, 18), крім того аспіраційна камера оснащена регульовальними заслінками (19, 20, 21), керованою заслінкою (22) подачі продукту в аспіраційну колону (3) та оглядовими вікнами (23), а кожен шнек (5, 6) обладнаний своїм приводом (24, 25) та своїм оглядовим вікном (26, 27).
2. Аспіраційна камера сепаратора за п. 1, яка відрізняється тим, що кут нахилу першого ската (8) складає 40°, кут нахилу другого ската (9) - 37°.
3. Аспіраційна камера сепаратора за будь-яким з пп. 1-2, яка відрізняється тим, що кут нахилу магнітного блока (10) складає 48°.

А 23

- (11) 162056 (51) МПК (2025.01)
A23B 2/00

- (21) u 2025 00231 (22) 20.01.2025
(24) 12.02.2026
(72) Птуха Надія Іванівна (UA), Позняк Олександр Васильович (UA), Сергієнко Оксана Володимирівна (UA)
(73) ДОСЛІДНА СТАНЦІЯ "МАЯК" ІНСТИТУТУ ОВОЧІВНИЦТВА І БАШТАННИЦТВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ
вул. Незалежності, 39, с. Крути, Ніжинський р-н, Чернігівська обл., 16645 (UA)
(54) СПОСІБ МАРИНУВАННЯ ПЛОДІВ ОГІРКА НІЖИНСЬКОГО СОРТОТИПУ ДЛЯ ПОТРЕБ ДРІБНОТОВАРНОГО ВИРОБНИЦТВА
(57) Спосіб маринування плодів огірка ніжинського сорто типу для потреб дрібнотоварного виробництва, що включає виконання таких операцій: сортування і калібрування, миття плодів, підготовка прянощів, приготування маринаду, наповнення тари огірками і прянощами, заливка маринадом, пастеризація, закупорювання і охолодження, який відрізняється тим, що плоди маринують у скляній тарі ємністю 1 л, на дно якої закладають прянощі з розрахунку на 10 кг плодів огірка: кріп пахучий - 100 г, часник - 25 г, лавровий лист - 2 г, та подрібнену зелену масу чаберу садового сорту Остер - 50 г, плоди довжиною 5-7 см щільно укладають у тару і заливають заливкою, доведеною до кипіння, яку приготують з 50 г кухонної солі, 100 г цукру, 100 мл оцту 9 %-го з розрахунку на 1 л води, тару накривають прокип'яченою кришкою, пастеризують 8-10 хвилин, герметично закупорюють і охолоджують.

- (11) 162058 (51) МПК (2025.01)
A23L 13/00
A23L 13/40 (2023.01)

- (21) u 2025 00817 (22) 24.02.2025
(24) 12.02.2026
(72) Матвійчук Вікторія Григорівна (UA)
(73) МАТВІЙЧУК ВІКТОРІЯ ГРИГОРІВНА
вул. Львівська, буд. 73, кв. 14, м. Луцьк, Волинська обл., 43018 (UA)
(54) СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА ГОТОВИХ ШВИДКОЗАМОРОЖЕНИХ СТРАВ
(57) Спосіб виробництва готових швидкозаморожених страв, при якому всю сировину, що використовують для виготовлення готових страв, обробляють до повної кулінарної готовності, при цьому сировину вибирають з круп, овочів, грибів та ягід, а також соусу, спецій, м'ясних складових та морепродуктів, при цьому м'ясні складові готують окремо з попереднім маринуванням протягом 8-10 годин, далі формують порційні готові страви у силіконові форми, зовнішній

розмір яких дорівнює 12-13 см, а глибина - 2 см, спочатку в форму викладають готові страви, потім зверху викладають м'ясо, після цього силіконові форми зі стравами відправляють на заморожування за допомогою апарата шокової заморозки і витримують за температури -18 °С на протязі 60 хвилин, після цього заморожені і сформовані у вигляді формованих дисків страви виймають з силіконової форми, фасують в упаковку.

A 61

- (11) **162076** (51) МПК
A61F 2/18 (2006.01)
A61F 11/20 (2022.01)
- (21) **u 2025 04347** (22) **05.09.2025**
(24) **12.02.2026**
(72) Березнюк Ігор Володимирович (UA)
(73) **БЕРЕЗНЮК ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ**
вул. Мандриківська, 149, кв. 18, м. Дніпро, 49094 (UA)
- (54) **ФІКСАТОР ПЕРЕДНЬОГО ТИМПАНОМЕАТАЛЬНОГО КУТА**
- (57) 1. Фіксатор переднього тимпаномеатального кута, що являє собою пластину з пружного матеріалу, який **відрізняється** тим, що пластина має L-подібний профіль з нижньою частиною, виконаною у вигляді орієнтованої в горизонтальній площині округлої лопатоподібної основи, та верхньою частиною, що має ділянку звуження у прямолинійну вертикальну кінцівку, при цьому нижня та верхня частини утворюють між собою кут 45°-60°, а ділянка звуження верхньої частини виконана у вигляді округлого вигину із радіусом кривизни 15-36 мм, спрямованого у бік нижньої частини.
2. Фіксатор за п. 1, який **відрізняється** тим, що діаметр окружності лопатоподібної основи становить 3-5 мм.
3. Фіксатор за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що виконаний із біоінертної титанової фольги.
4. Фіксатор за п. 3, який **відрізняється** тим, що товщина титанової фольги становить 0,1 мм.

- (11) **162049** (51) МПК (2025.01)
A61J 1/06 (2006.01)
A61M 5/00
- (21) **a 2022 02333** (22) **05.07.2022**
(24) **12.02.2026**
(72) Нарожний Станіслав Володимирович (UA), Мангасаров Дмитро Олександрович (UA), Розанова Катерина Дмитрівна (UA), Боброва Олена Миколаївна (UA), Нарожний Володимир Георгійович (UA), Черкашина Яна Олегівна (UA), Нардід Олег Анатолійович (UA)
- (73) **ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**
вул. Переяславська, 23, м. Харків, 61016 (UA)

(54) УСТАНОВКА ДЛЯ ІНКАПСУЛЯЦІЇ БІОЛОГІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

- (57) Установка для інкапсуляції біологічних матеріалів, що включає прилер, тримач прилера, підйомний механізм, систему управління напругою, захисний кожух, дозуючий пристрій зі шприцом, з'єднаний з прилером, та магнітну мішалку, яка **відрізняється** тим, що додатково містить охолоджуючу систему реакційного резервуара, редуктор для дозуючого пристрою, камеру з макрооб'єктивом і рідкокристалічний екран, а катод виконано у формі кільця і розташовано над реакційним резервуаром.

A 63

- (11) **162062** (51) МПК (2025.01)
A63C 19/00
- (21) **u 2025 01514** (22) **07.04.2025**
(24) **12.02.2026**
(72) Аляб'єв Олександр Олександрович (UA)
(73) **АЛЯБ'ЄВ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ**
вул. Єгора Біркуна, 8/106, м. Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50038 (UA)
- (54) **БЕТОННО-МЕТАЛЕВИЙ КІКЕР**
- (57) Бетонно-металевий кікер, що містить похиле полотно, до якого з протилежного боку також закріплене похиле полотно, який **відрізняється** тим, що бетонно-металевий кікер виконаний у вигляді з'єднаних між собою модулів похилих полотен - модуля полотна прямого похилого з'їзду та модуля полотна радіального з'їзду, які виконано під кутом один до одного, при цьому модуль полотна прямого похилого з'їзду виконаний у вигляді прямокутної рами, що складається з прямолинійних паралельних пластин та поперечної пластини, розташованої в нижній частині модуля полотна прямого з'їзду, а у пластинах виконані отвори, через які протягнуті та закріплені арматурні стрижні, при цьому пластини модуля закріплені до металевих листів, розміри якого відповідають площі конструкції модуля, утвореної металевими пластинами, при цьому простір, утворений пластинами модуля, заповнений бетонною сумішшю, що твердіє, товщина якого не менше висоти пластин модуля полотна прямого похилого з'їзду, при цьому до модуля полотна прямого похилого з'їзду під кутом закріплений модуль полотна радіального з'їзду, виконаний із взаємно паралельних радіально вигнутих пластин, а у нижній частині пластини з'єднані за допомогою зварювання із поперечною пластиною, при цьому у радіальних пластинах та поперечній пластині виконані отвори, через які протягнуті та закріплені арматурні стрижні, а простір, утворений пластинами, заповнений бетонною сумішшю, що твердіє, товщина шару якого не менше висоти поперечної і обох радіально вигнутих пластин, при цьому до торцевих частин радіально вигнутих пластин закріплені опорні планки, до яких закріплена пластина, яка виконана з можливістю контакту із землею поверхнею.

Розділ В:**Виконання операцій.
Транспортування****В 01**

- (11) **162067** (51) МПК
B01J 19/32 (2006.01)
- (21) **и 2025 03331** (22) **09.07.2025**
(24) **12.02.2026**
(72) Мікульонік Ігор Олегович (UA)
(73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ "КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМЕНІ ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО"**
просп. Берестейський, 37, м. Київ, 03056 (UA)
(54) **СПОСІБ УКЛАДАННЯ ЕЛЕМЕНТІВ НАСАДКИ В МАСООБМІННОМУ АПАРАТІ**
(57) Спосіб укладання елементів насадки в масообмінному апараті, за якого елементи насадки, кожний з яких має форму прямої правильної призми, укладають у вертикальному положенні горизонтальними шарами з контактом сусідніх елементів насадки між собою, який **відрізняється** тим, що кожний елемент насадки виконують у вигляді прямої правильної чотирикутної призми, горизонтальні шари елементів насадки формують у вигляді рядів двох типів з однаковим розташуванням елементів насадки в межах кожного шару, при цьому в рядах першого типу елементи насадки розташовують з рівномірними проміжками між сусідніми елементами насадки, а в рядах другого типу елементи насадки повертають на кут 45° з розташуванням їхніх бічних ребер у рівномірних проміжках між елементами насадки сусіднього ряду.

В 23

- (11) **162066** (51) МПК (2025.01)
B23F 19/00
- (21) **и 2025 02938** (22) **18.06.2025**
(24) **12.02.2026**
(72) Уминський Сергій Михайлович (UA), Дядюра Костянтин Олександрович (UA), Осадчук Петро Ігорович (UA), Кнауб Людмила Володимирівна (UA), Дударев Ігор Іванович (UA)
(73) **УМИНСЬКИЙ СЕРГІЙ МИХАЙЛОВИЧ**
вул. Олексія Вадатурського, 35/2, кв. 87, м. Одеса, 65063 (UA)
ДЯДЮРА КОСТЯНТИН ОЛЕКСАНДРОВИЧ
вул. Генуезська, 3г, кв. 27, м. Одеса, 65009 (UA)
ОСАДЧУК ПЕТРО ІГОРОВИЧ
вул. Корольова, 112/1, кв. 97, м. Одеса, 65028 (UA)
КНАУБ ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА
вул. Фонтанська дорога, 14/38, кв. 313, м. Одеса, 65021 (UA)

ДУДАРЕВ ІГОР ІВАНОВИЧ

вул. Люстдорфська дорога, 55/2, кв. 37, м. Одеса, 65073 (UA)

- (54) **ШЕВЕР ДЛЯ ПАРАЛЕЛЬНОГО МЕТОДУ ШЕВІНГУВАННЯ**
(57) Шевер для паралельного методу шевінгування, на бічних сторонах зубів якого розташовані ріжучі зубці, який **відрізняється** тим, що крок між ріжучими зубцями шевера виконано змінним залежно від величини припуску, що видаляється.

В 61

- (11) **162071** (51) МПК (2025.01)
B61C 3/00
- (21) **и 2025 04065** (22) **21.08.2025**
(24) **12.02.2026**
(72) Пуріс Михайло Олександрович (UA), Жданов Олексій Валерійович (UA), Удовик Віталій Миколайович (UA)
(73) **АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ХАРКІВСЬКИЙ МАШИНОБУДІВНИЙ ЗАВОД "СВІТЛО ШАХТАРЯ"**
вул. Світло Шахтаря, 4/6, м. Харків, 61001 (UA)
(54) **АКУМУЛЯТОРНИЙ ЯЩИК ЕЛЕКТРОВОЗА**
(57) Акумуляторний ящик (1) електровоза, що містить акумуляторні батареї (2), який **відрізняється** тим, що оснащений розпірним пристроєм (3), який містить розпірний елемент (4), що складається з пари систем важелів (5), кожна з яких виконана у вигляді ромба, розташованих паралельно та між якими розташований гвинт (10), при цьому опозитно розташовані вершини ромба (6) і (7) кожної системи важелів (5) шарнірно закріплені на гвинті (10) за допомогою гайки-осі (12, 13), і для кріплення вершин ромба (6) використовується гайка-вісь з лівою різьбою (13), а для кріплення вершин ромба (7) - гайка-вісь з правою різьбою (12), при цьому кожна пара опозитно розташованих вершин (8) та (9) систем важелів (5) шарнірно закріплена на осі (11), на якій перпендикулярно до систем важелів (5) закріплені паралельні стінки (14, 15).

- (11) **162050** (51) МПК
B61J 3/04 (2006.01)

- (21) **и 2023 04014** (22) **23.08.2023**
(24) **12.02.2026**
(72) Довгалюк Анатолій Володимирович (UA)
(73) **ДОВГАЛЮК АНАТОЛІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**
1 пров. Лермонтова, 8, м. Вінниця, 21020 (UA)
(54) **МАНЕВРОВИЙ ПРИСТРІЙ З ОБВІДНИМ БЛОКОМ**
(57) Маневровий пристрій з обвідним блоком, що містить тяговий барабан з приводом, обладнаним гальмом, тяговий канат у вигляді нескінченної ланки зі зчіпним пристроєм, натяжний пристрій та кінцевий блок, який **відрізняється** тим, що додатково містить обвідний блок, направляючий блок та допоміжний багатосекційний барабан, кожна секція якого виконана у вигляді канатного блока на власних підшипниках, при

цьому тяговий барабан містить півсферичні канавки, виконані з можливістю проходження в них окремих гілок канату.

B 62

(11) **162072** (51) МПК (2025.01)
B62B 7/00
B62B 7/06 (2006.01)
B62B 9/00
B62B 9/12 (2006.01)

(21) **и 2025 04229** (22) **01.09.2025**
 (24) **12.02.2026**
 (72) Прушко Іван Васильович (UA)
 (73) **АВАЛЕКС ПТЕ. ЛТД.**
 114 Lavender Street, #08-58/59, CT Hub 2, Singapore 338729 (SG)

(54) ДИТЯЧА КОЛЯСКА

(57) 1. Дитяча коляска, яка містить раму (1), що складається з опор задніх коліс (2), опор ручки (3) та опор передніх коліс (4), які сполучені у шарнірних вузлах складання (5) з можливістю зміни та фіксації положення рами (1) у складеному та розкладеному положеннях, знімний модуль розміщення дитини (6) встановлений на рамі (1) за допомогою адаптерів (7), яка **відрізняється** тим, що опори заднього колеса (2) нерухомо закріплені в корпусах (8, 9) вузлів складання (5), опори ручки (3) та опори передніх коліс (4) закріплені в корпусах (8, 9) вузлів складання (5) з можливістю двобічного повороту, кожен адаптер (7) приєднаний до корпусу (8, 9) вузла складання (5) з внутрішньої сторони рами (1), виконаний з можливістю повороту навколо осей вузлів складання (5) та оснащений посадковим карманом для відповідного фіксатора (10) змінного модуля розміщення дитини (6), який виконаний з можливістю повороту в посадковому кармані, під адаптерами (7) закріплена опора знімного модуля розміщення дитини (6), виконана з можливістю утримання модуля (6) при розкладеному положенні рами (1) та вивільнення модуля (6) при складеному положенні рами (1).
 2. Дитяча коляска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що опора знімного модуля розміщення дитини (6) закріплена до корпусів (8, 9) вузлів складання (5).
 3. Дитяча коляска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що опора знімного модуля розміщення дитини (6) закріплена до опор задніх коліс (2).
 4. Дитяча коляска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що опора знімного модуля розміщення дитини (6) виконана як два подовжених виступи (11).
 5. Дитяча коляска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що опора знімного модуля розміщення дитини (6) виконана як поперечина (12) між вузлами складання (5).
 6. Дитяча коляска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що адаптер (7) виконаний з можливістю повороту навколо осей вузлів складання (5) разом з опорами ручки (3).
 7. Дитяча коляска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що адаптер (7) виконаний з можливістю повороту

навколо осей вузлів складання (5) разом з опорами передніх коліс (4).

8. Дитяча коляска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що знімний модуль для розміщення дитини (6) являє собою сидіння, яке виконане з можливістю складання та розкладання разом з рамою (1).

9. Дитяча коляска за п. 1, яка **відрізняється** тим, що знімний модуль для розміщення дитини (6) являє собою люльку або автокрісло, або корзину.

B 63

(11) **162079** (51) МПК (2025.01)
B63G 13/00

(21) **и 2025 04723** (22) **26.09.2025**

(24) **12.02.2026**

(72)*

(73)*

(54) БЕЗПІЛОТНИЙ НАДВОДНИЙ АПАРАТ

(57)*

B 64

(57)*

(11) **162052** (51) МПК (2025.01)
B64C 25/00
B64C 25/16 (2006.01)

(21) и 2024 00228 (22) 15.01.2024
(24) 12.02.2026
(72)*
(73)*

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ РАМИ ДЛЯ БЕЗПІЛОТ-
НОГО ЛІТАЛЬНОГО АПАРАТА
(57)*

(11) **162060** (51) МПК (2025.01)
B64U 10/25 (2023.01)
B64U 20/80 (2023.01)
B64C 39/00

(21) и 2025 01205 (22) 20.03.2025
(24) 12.02.2026
(73)*

(54) СПОСІБ КЕРУВАННЯ ВІЛЬНОПАДАЮЧИМ КОН-
ТЕЙНЕРОМ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ З БЕЗПІЛОТ-
НИМ ЛІТАЛЬНИМ АПАРАТОМ
(57)*

(11) **162059** (51) МПК (2025.01)
B64U 10/00
G01S 3/46 (2006.01)
B64C 39/02 (2023.01)
G05D 1/00
H04B 17/318 (2015.01)

(21) и 2025 00991 (22) 06.03.2025
(24) 12.02.2026
(72)*
(73)*

(54) МОДУЛЬ ВИЯВЛЕННЯ ТА НАВЕДЕННЯ НА ЦІЛЬ
ДЛЯ БЕЗПІЛОТНОГО ЛІТАЛЬНОГО АПАРАТА

В 65

(11) 162053 (51) МПК (2025.01)
B65D 1/00
B65D 43/00
B65D 85/72 (2006.01)

(21) у 2024 04198 (22) 22.08.2024

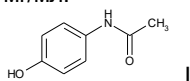
(24) 12.02.2026

(72) Литовський Даніель (UA)

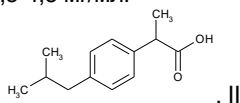
(73) МІЛІ ХЕЛСКЕРЕ ТРЕЙД ДІ.ЕМ.СІ.СІ., КОМПАНІЯ З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
Unit 1705 Armada 2, Plot JLT-PH2-P2A, Jumeirah Lakes Towers, Dubai, UAE (AE)

(54) УПАКОВКА

(57) 1. Упаковка для зберігання розчину, що містить корпус, що обумовлює внутрішній простір упаковки, яка відрізняється тим, що упаковка виконана з можливістю зберігання у внутрішньому її просторі розчину, що характеризується вмістом сполуки формули I, у кількості 7,8-12,2 мг/мл:



та вмістом сполуки формули II або її прийнятої солі, у кількості 2,5-4,5 мг/мл:



при цьому корпус має видовжену форму, а упаковка додатково містить знімну кришку, де корпус герметично закупорений знімною кришкою, та упаковка є жорсткою і повітронепроникною і виконана з можливістю забезпечення при зберіганні вмісту розчиненого в розчині азоту на рівні до 200 мг/мл, причому упаковка виготовлена з матеріалу, що виконаний з можливістю вивільнення при зберіганні розчину механічних включень розміром до 100 мкм у кількості, не більшій 6600 частинок на 100 мл розчину, та у кількості, що забезпечує значення показника опалесценції розчину, що не перевищує 3 НОК, крім того упаковка виконана з можливістю зберігати вміст розчиненого в розчині азоту, вміст в розчині сполуки формули I та сполуки формули II у вказаних діапазонах принаймні протягом 2 років при температурі навколишнього середовища до 25 °C.

2. Упаковка за п. 1, яка відрізняється тим, що корпус виконаний в формі флакона, балона, банки, туби або пляшки.

3. Упаковка за п. 1, яка відрізняється тим, що знімна кришка виконана в формі пробки, кришки, бушона, пробки-кришки або ковпачка.

4. Упаковка за п. 1, яка відрізняється тим, що є світлозахисною.

5. Упаковка за п. 1, яка відрізняється тим, що виготовлена з матеріалу, який вибраний з групи, що містить скло, полімерні матеріали, еластомерні матеріали, метал.

6. Упаковка за п. 5, яка відрізняється тим, що корпус виготовлений з матеріалу, який вибраний з групи, що містить боросилікатне скло I типу, поліетилен, поліпропілен, полівінілхлорид, циклічний олефіновий співполімер, циклічний олефіновий полімер.

(11) 162073 (51) МПК
B65D 81/18 (2006.01)
B65D 81/38 (2006.01)

(21) у 2025 04233 (22) 01.09.2025

(24) 12.02.2026

(72) Черевко Лариса Юріївна (UA)

(73) ЧЕРЕВКО ЛАРИСА ЮРІЙВНА

вул. Едмунда Бачинського, 12, с. Калини, Тячівський р-н, Закарпатська обл., 90532 (UA)

(54) УПАКОВКА ДЛЯ ТРАНСПОРТУВАННЯ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ

(57) 1. Упаковка для транспортування харчових продуктів, що виконана як зовнішня оболонка з можливістю розміщення всередині продукту та холодоагенту, яка відрізняється тим, що має внутрішню оболонку, при цьому зовнішня оболонка виконана як основа (1) з кришкою (2), внутрішня оболонка складається з принаймні одного лотка (3) для розміщення харчових продуктів та принаймні одного лотка (4) для розміщення холодоагенту (5), лоток (3) для розміщення харчових продуктів розташований в основі (1) зовнішньої оболонки, лоток (4) для розміщення холодоагенту (5) розташований під кришкою (2) зовнішньої оболонки, упаковка виконана з можливістю утримання лотка (4) для розміщення холодоагенту (5) над лотком (3) для розміщення харчових продуктів з утворенням зазору між ними

2. Упаковка за п. 1, яка відрізняється тим, що лоток (3) для харчових продуктів містить принаймні дві комірки (6).

3. Упаковка за п. 1, яка відрізняється тим, що між зовнішньою та внутрішньою оболонками розміщений принаймні шар термоізоляційного матеріалу.

4. Упаковка за п. 1, яка відрізняється тим, що лоток (3) для харчових продуктів має наскрізні отвори.

5. Упаковка за п. 1, яка відрізняється тим, що основа (1) та кришка (2) виконані як суцільна конструкція з можливістю відкривання кришки відносно основи.

Розділ С:

Хімія. Металургія

С 02

- (11) **162068** (51) МПК
C02F 3/32 (2023.01)
E02B 3/02 (2006.01)
- (21) и **2025 03654** (22) **25.07.2025**
(24) 12.02.2026
(72) Катков Михайло Васильович (UA), Нурмакова Сауле Муқановна (KZ), Бекмуханбетова Шолпан Ахметбаевна (KZ), Жумагулов Алмас Серікбаєвич (KZ), Сарсембін Умбеталі Куандіковіч (KZ), Тусупова Баян Халелевна (KZ), Нугманов Даніяр Курмангалієвич (KZ)

- (73) **КАТКОВ МИХАЙЛО ВАСИЛЬОВИЧ**
 просп. Науки, 72, кв. 40, м. Харків, 61103 (UA)
НУРМАКОВА САУЛЕ МУКАНОВНА
 ул. Жамбила, 162, кв. 36, г. Алматы, 050008, Республика Казахстан (KZ)
- (54) **СИСТЕМА ДЛЯ БІОЛОГІЧНОЇ ОЧИСТКИ ВОДНИХ ПОТОКІВ**
- (57) Система для біологічної очистки водних потоків, яка містить біоплато, розташоване неподалік від русла річки, від якої виконано канал для подачі води в біоплато, причому біоплато має вихідний канал, яка **відрізняється** тим, що в руслі річки перед входом в біоплато встановлений регулятор для поділу потоку для спрямування в біоплато та по руслу річки, причому вихід з біоплато виконаний відкритим для подачі води споживачам.

Розділ D:

Текстиль та папір

D 03

(11) **162057** (51) МПК (2025.01)
D03D 11/00

(21) u 2025 00721 (22) 18.02.2025
(24) 12.02.2026
(72)*

(73)*

(54) МАТЕРІАЛ БАГАТОШАРОВИЙ, ЩО ЕКРАНУЄ ВІД
ВЛАСНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ОБ'ЄКТА

(57)*

Розділ Е:

Будівництво

Е 01

- (11) **162055** (51) МПК
E01D 19/16 (2006.01)
E01D 11/04 (2006.01)
- (21) **и 2024 06005** (22) **17.12.2024**
(24) **12.02.2026**
- (72) Бельмас Иван Васильович (UA), Колосов Дмитро Леонідович (UA), Онищенко Сергій Валерійович (UA), Білоус Олена Іванівна (UA), Танцура Ганна Іванівна (UA), Антонова Катерина Вікторівна (UA)
- (73) **НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ДНІПРОВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"**
просп. Д. Яворницького, 19, м. Дніпро, 49005 (UA)
- (54) **ВУЗОЛ ПРИЄДНАННЯ БАГАТОТРОСОВИХ ГУМОВАНИХ ВАНТ**
- (57) Вузол приєднання багатотросових гумованих вант, що містить опорний елемент, виконаний з поздовжнім вирізом, паралельним ванті, та анкери кріплення троса ванти, у вирізі розміщено повзун, на який, через пружину, спирається анкер кріплення троса ванти і який встановлений з можливістю переміщення вздовж вирізу та фіксації, який **відрізняється** тим, що кількість опорних елементів, виконаних з поздовжніми вирізами, паралельними ванті, з повзунами, на які, через пружини, спираються анкери кріплення тросів ванти і які встановлені з можливістю переміщення вздовж вирізів та фіксації, дорівнює кількості тросів багатотросової гумованої ванти, а опорні елементи суміжних тросів, через один, зміщені вздовж багатотросової гумованої ванти не менш, ніж на власну довжину.

Е 02

- (11) **162069** (51) МПК (2025.01)
E02B 7/06 (2006.01)
E21C 41/00
- (21) **и 2025 03659** (22) **28.07.2025**
(24) **12.02.2026**
- (72) Семененко Євген Володимирович (UA), Медведєва Ольга Олексіївна (UA), Тепла Тетяна Дмитрівна (UA), Гальченко Заряна Сергіївна (UA)
- (73) **ІНСТИТУТ ГЕОТЕХНІЧНОЇ МЕХАНІКИ ІМЕНІ М.С. ПОЛЯКОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**
вул. Сімферопольська, 2а, м. Дніпро, 49005 (UA)
- (54) **СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ОСВІТЛЕННЯ ЗВОРОТНОЇ ВОДИ ВІД ТОНКИХ ДРІБНОДИСПЕРСНИХ ЧАСТИНОК ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ EICHORNIA CRASSIPES**
- (57) Спосіб підвищення ефективності освітлення зворотної води від тонких дрібнодисперсних частинок, що включає зведення огорожувальних дамб і дамби переливу, монтаж на огорожувальній дамбі розподільного трубопроводу з декількома точками зливу відходів збагачення для зниження швидкісного режиму руху гідропотоку, на ділянці, захищеній огорожувальною дамбою і дамбою переливу, гідропотоку, що перетікає дамбу переливу, у ставку-освітлювачі шляхом формування зигзагоподібного в плані приповерхневого потоку гідросуміші низької концентрації за допомогою плаваючих бонових загороджень, який **відрізняється** тим, що в ставку-освітлювачі додатково розміщують вищі водні рослини, а саме *Eichhornia crassipes*, які перебувають на поверхні води.

Розділ F:

Машинобудування.

Освітлювання. Опалювання.

Зброя. Підrivні роботи

F 01

- (11) **162061** (51) МПК
F01D 5/14 (2006.01)
F03B 3/04 (2006.01)
F03B 13/10 (2006.01)
- (21) **и 2025 01373** (22) **28.03.2025**
(24) **12.02.2026**
- (72) Кривошей Віктор Якович (UA), Кривошей Любов Олексіївна (UA), Кривошей Оксана Вікторівна (UA)
- (73) **КРИВОШЕЙ ВІКТОР ЯКОВИЧ**
просп. Героїв Національної Гвардії України, 57, кв. 162, м. Запоріжжя, 69003 (UA)
- КРИВОШЕЙ ЛЮБОВ ОЛЕКСІЇВНА**
просп. Героїв Національної Гвардії України, 57, кв. 162, м. Запоріжжя, 69003 (UA)
- КРИВОШЕЙ ОКСАНА ВІКТОРІВНА**
вул. Автозаводська, 8, кв. 37, м. Запоріжжя, 69118 (UA)
- (54) **КОЛЕСО ТУРБОМАШИНИ**
- (57) 1. Колесо турбомашини, яке має диск та аеродинамічні лопаті, яке **відрізняється** тим, що аеродинамічні лопаті виготовлені у формі трикутника, який має вершину та розміщені у основі трикутника два кути, причому вершина трикутника лопаті з'єднана з диском по радіусу в напрямку до осі диска, в той же час один із кутів трикутника лопаті теж по радіусу і теж в напрямку до осі диска також з'єднаний з диском, причому саме в результаті зазначених з'єднань, як вершини трикутника лопаті з диском, так і з'єднання одного із кутів трикутника лопаті з диском, зазначений трикутник лопаті перетворюється в аеродинамічний профіль лопаті.
2. Колесо турбомашини за п. 1, яке **відрізняється** тим, що вершина трикутника лопаті виготовлена зрізаною.
3. Колесо турбомашини будь-яким за пп. 1, 2, яке **відрізняється** тим, що до диска приєднаний приставний диск з можливістю приєднання до зазначеного приставного диска одного із кутів трикутника лопаті.

F 16

- (11) **162074** (51) МПК (2025.01)
F16H 7/00
- (21) **и 2025 04258** (22) **02.09.2025**
(24) **12.02.2026**
- (72) Червоноштан Андрій Леонідович (UA), Чуприна Володимир Леонідович (UA), Шевченко Андрій Федорович (UA)

(73) **УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ**

вул. Лазаряна, буд. 2, м. Дніпро, 49010 (UA)

(54) **ПАСОВА ПЕРЕДАЧА**

(57) Пасова передача, яка містить ведучий і ведений шків, що розміщені на осях, напрямні ролики та приводний пас, яка **відрізняється** тим, що на осі з ведучим шківом додатково розміщено напрямний ролик з можливістю вільного обертання, а на осі з веденим шківом також додатково розміщено напрямний ролик з можливістю вільного обертання, при цьому осі розташовані перпендикулярно одна до одної з певним зміщенням у просторі.

F 42

- (11) **162051** (51) МПК (2025.01)
F42B 1/00
- (21) **и 2023 05533** (22) **20.11.2023**
(24) **12.02.2026**
(72)*
(73)*
- (54) **БОЄПРИПАС**
- (57)*

- (11) **162063** (51) МПК (2025.01)
F42D 1/00

- (21) **и 2025 01583** (22) **09.04.2025**
(24) **12.02.2026**
- (72) Гапоненко Анатолій Леонідович (UA), Бобров Євген Юрійович (UA), Гапоненко Костянтин Анатолійович (UA)
- (73) **ГАПОНЕНКО АНАТОЛІЙ ЛЕОНІДОВИЧ**
м-н 5-й Зарічний, 40, кв. 56, м. Кривий Ріг, 50081 (UA)
- (54) **СВЕРДЛОВИННИЙ ЗАРЯД**
- (57) 1. Свердловинний заряд, який містить свердловину на вибуховому блоці кар'єру, а також розміщені в порожнині свердловини засоби ініціювання, заряд вибухової речовини та набійку з подрібненої гірської ма-

си, який **відрізняється** тим, що в свердловині розміщені засоби ініціювання у вигляді бойовиків, які з'єднані з вибуховою мережею, при цьому в свердловині розміщений рукав із полімерного матеріалу, ізольований у донній частині, а в рукаві розміщений патрубок із полімерного матеріалу, діаметр якого становить 0,2-0,5 діаметра свердловини, а довжина менше довжини свердловинного заряду, при цьому порожнину рукава з полімерного матеріалу заповнено вибуховою речовиною до розрахункового рівня, а вільний від вибухової речовини простір свердловини заповнений набійкою.

2. Свердловинний заряд за п. 1, який **відрізняється** тим, що патрубок з полімерного матеріалу заповнений низькоенергетичною вибуховою речовиною.

3. Свердловинний заряд за п. 1, який **відрізняється** тим, що патрубок заповнений продуктами нафтопереробки.

4. Свердловинний заряд п. 1, який **відрізняється** тим, що патрубок заповнений інертним матеріалом у вигляді подрібнених частинок гірської маси.

(72) Гапоненко Анатолій Леонідович (UA), Бобров Євген Юрійович (UA)

(73) **ГАПОНЕНКО АНАТОЛІЙ ЛЕОНІДОВИЧ**
мкрн 5-й Зарічний, 40, кв. 56, м. Кривий Ріг, 50081 (UA)

(54) **СПОСІБ ПІДГОТОВКИ СВЕРДЛОВИННОГО ЗАРЯДУ**

(57) 1. Спосіб підготовки свердловинного заряду, що включає вибурювання свердловини на вибуховому блоці кар'єру і вимірювання її фактичної глибини, який **відрізняється** тим, що попередньо формують рукав з полімерного матеріалу, діаметр якого не перевищує діаметр свердловини, а довжина перевищує глибину свердловини, при цьому на поверхні рукава наносять мірні мітки з кроком 0,1-1,0 м, після чого до нижньої частини рукава з мірними мітками закріплюють обтяжувач і опускають рукав з обтяжувачем в порожнину свердловини до її донної частини, після чого по мітках на рукаві визначають фактичну глибину вибухової свердловини і заповнюють рукав розрахунковим об'ємом вибухової речовини.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що рукав перед подачею вибухової речовини фіксують на верхній уступу.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що рукав виконаний з можливістю розміщення в ньому зарядного шланга зарядної машини, що подає вибухову речовину.

(11) **162077** (51) МПК (2025.01)
F42D 1/00

(21) у 2025 04500 (22) 15.09.2025
(24) 12.02.2026

Розділ G:

Фізика

G 01

(11) **162064** (51) МПК
G01K 13/08 (2006.01)

(21) **u 2025 02033** (22) **01.05.2025**
(24) **12.02.2026**

(72) Грабко Володимир Віталійович (UA), Грабко Валентин Володимирович (UA), Мошноріз Микола Миколайович (UA), Земелев Вадим Сергійович (UA)

(73) **ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

вул. Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця, 21021 (UA)

(54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ТЕПЛОВІЗІЙНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ОБМОТОК РОТОРА ГІДРОГЕНЕРАТОРА**

(57) Пристрій для тепловізійного діагностування обмоток ротора гідрогенератора, що містить об'єктив, дільник частоти, буферний регістр, відеоконтрольний блок, два керованих підсилювачі, генератор напруги, блок пам'яті, перший лічильник, блок підготовки даних, комутатор, п окремих інфрачервоних сенсорів інфрачервоного приймача, блок задання положення, три цифрових компаратори, два регістри, датчик положення, п'ять елементів І, п'ять тригерів, два генератори імпульсів, блок задання швидкості, розподільувач тактів, цифровий суматор, причому вихід дільника частоти підключений до входу буферного регістра та до першого входу відеоконтрольного блока, другий та третій входи якого з'єднані з виходами першого та другого керованих підсилювачів, перші входи яких підключені до виходу генератора напруги, а другі входи з'єднані, відповідно, з першим та другим виходами блока пам'яті, вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини першого лічильника, четвертий вхід відеоконтрольного блока разом з першим виходом блока підготовки даних з'єднані з виходом комутатора, вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини буферного регістра, вхідна цифрова шина якого з'єднана з виходами п окремих інфрачервоних сенсорів інфрачервоного приймача, вихід блока підготовки даних підключений в кола ЕОМ, вихідна цифрова шина блока задання положення з'єднана з першою вхідною цифровою шиною першого цифрового компаратора, друга вхідна цифрова шина якого разом з вхідними цифровими шинами першого та другого регістрів підключені до вихідної цифрової шини датчика положення, вихід першого цифрового компаратора з'єднаний з першим входом першого елемента І, другий вхід якого підключений до першого виходу другого тригера, а вихід з'єднаний з першим входом першого тригера, другий вхід якого підключений до другого виходу другого тригера, перший вхід якого з'єднаний з виходом другого цифрового компаратора, друга вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини блока задання швидкості, а перша вхідна цифрова шина з'єднана з вихідною цифровою шиною цифрового суматора, пе-

рша і друга вхідні цифрові шини якого підключені, відповідно, до вихідних цифрових шин першого та другого регістрів, входи яких з'єднані, відповідно, з першим та другим виходами розподільувача тактів, третій вихід якого підключений до другого входу другого тригера, вихід другого елемента І з'єднаний з другим входом блока підготовки даних, вихід першого тригера підключений до першого входу другого елемента І, другий вхід якого з'єднаний з виходом першого генератора імпульсів, а вихід підключений до входів дільника частоти, генератора напруги та комутатора, вихідні цифрові шини першого та другого регістрів з'єднані, відповідно, з першою і другою вхідними цифровими шинами третього цифрового компаратора, перший і другий входи якого підключені, відповідно, до перших входів четвертого і п'ятого тригерів, другі входи яких з'єднані з третім виходом розподільувача тактів, а виходи підключені, відповідно, до перших входів четвертого і п'ятого елементів І, другі входи яких з'єднані, відповідно, з виходом дільника частоти, а виходи підключені, відповідно, до першого і другого входів першого лічильника, вихід першого цифрового компаратора з'єднаний з першим входом третього тригера, другий вхід якого підключений до четвертого виходу розподільувача тактів, а вихід з'єднаний з першим входом третього елемента І, другий вхід якого підключений до виходу другого генератора імпульсів, а вихід з'єднаний з виходом розподільувача тактів, який **відрізняється** тим, що в нього введено три лічильники, три регістри, три елементи І, елемент АБО, шостий тригер, компаратор, четвертий цифровий компаратор, формувач імпульсів та цифровий індикатор, причому вихід дільника частоти з'єднаний зі входом шостого тригера, перший та другий входи якого підключені, відповідно, до перших входів шостого та сьомого елементів І, виходи яких з'єднані з першими виходами третього та четвертого регістрів, а другі входи разом з другим входом восьмого елемента І підключені до виходу компаратора, вхід якого з'єднаний з виходом комутатора, перший вхід восьмого елемента І підключений до виходу четвертого цифрового компаратора, перша та друга вхідні цифрові шини якого з'єднані, відповідно, з вихідними цифровими шинами третього та четвертого регістрів, вхідні цифрові шини яких підключені до вихідної цифрової шини другого лічильника, а другі входи яких разом з входом формувача імпульсів та входом п'ятого регістра з'єднані з виходом елемента АБО, перший вхід якого підключений до виходу третього лічильника, перший вхід якого з'єднаний з виходом другого лічильника, а другий вхід разом з другими виходами другого лічильника та елемента АБО підключені до виходу першого цифрового компаратора, вихід формувача імпульсів з'єднаний з другим входом четвертого лічильника, перший вхід якого підключений до виходу восьмого елемента І, а вихідна цифрова шина з'єднана зі вхідною цифровою шиною п'ятого регістра, вихідна цифрова шина якого підключена до вхідної цифрової шини цифрового індикатора, перший вхід другого лічильника з'єднаний з виходом другого елемента І.

- (11) **162070** (51) МПК
G01K 13/08 (2006.01)
- (21) **u 2025 03898** (22) **12.08.2025**
(24) **12.02.2026**
- (72) Грабко Володимир Віталійович (UA), Грабко Валентин Володимирович (UA), Чорний Олексій Петрович (UA), Постернак Микола Володимирович (UA)
- (73) **ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**
вул. Хмельницьке шосе, 95, м. Вінниця, 21021 (UA)
- (54) **ПРИСТРІЙ ДЛЯ ТЕПЛОВІЗІЙНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ОБМОТОК РОТОРА ГІДРОГЕНЕРАТОРА**
- (57) Пристрій для тепловізійного діагностування обмоток ротора гідрогенератора, що містить об'єкти, інфрачервоний приймач, що містить п окремих інфрачервоних сенсорів, дільник частоти, буферний регістр, комутатор, блок підготовки даних, два генератори імпульсів, два керовані підсилювачі, відеоконтрольний блок, два лічильники, генератор напруги, блок пам'яті, датчик положення, блок задання положення, блок задання швидкості, розподільвач тактів, два регістри, два цифрові компаратори, цифровий суматор, два тригери, два елементи І, аналого-цифровий перетворювач, цифро-аналоговий перетворювач, буфер даних та блок запуску, причому вихід дільника частоти підключений до входів буферного регістра, першого лічильника та до першого входу відеоконтрольного блока, другий та третій входи якого з'єднані з виходами першого та другого керованих підсилювачів, перші входи яких підключені до виходу генератора напруги, а другі входи з'єднані, відповідно, з першим та другим виходами блока пам'яті, вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини першого лічильника, перший вхід блока підготовки даних з'єднаний з виходом комутатора, вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини буферного регістра, вхідна цифрова шина якого з'єднана з виходами п окремих інфрачервоних сенсорів інфрачервоного приймача, вихід блока підготовки даних підключений в кола ЕОМ, вихідна цифрова шина блока задання положення з'єднана з першою вхідною цифровою шиною першого цифрового компаратора, друга вхідна цифрова шина якого разом з вхідними цифровими шинами першого та другого регістрів підключені до вихідної цифрової шини датчика положення, вихід першого цифрового компаратора з'єднаний з першим входом першого елемента І, другий вхід якого підключений до першого виходу другого тригера, а вихід з'єднаний з першим входом першого тригера, другий вхід якого підключений до другого виходу другого тригера, перший вхід якого з'єднаний з виходом другого цифрового компаратора, друга вхідна цифрова шина якого підключена до вихідної цифрової шини блока задання швидкості, а перша вхідна цифрова шина з'єднана з вихідною цифровою шиною цифрового суматора, перша і друга вхідні цифрові шини якого підключені, відповідно, до вихідних цифрових шин першого та другого регістрів, входи яких з'єднані, відповідно, з першим та другим виходами розподільвача тактів, третій вхід якого підключений до другого входу другого тригера, вихід другого генератора імпульсів з'єднаний зі входом роз-

подільвача тактів, вихід першого тригера підключений до першого входу другого елемента І, другий вхід якого з'єднаний з виходом першого генератора імпульсів, а вихід підключений до входів дільника частоти, генератора напруги, комутатора та до другого входу блока підготовки даних, вихід комутатора з'єднано з першим входом аналого-цифрового перетворювача, другий вхід якого разом зі входом другого лічильника імпульсів підключені до виходу другого елемента І, вихід блока запуску з'єднаний зі входом буфера даних, вихідна цифрова шина якого підключена до вхідної цифрової шини цифро-аналогового перетворювача, вихід якого з'єднаний з четвертим входом відеоконтрольного блока, вихідна цифрова шина другого лічильника підключена до другої вхідної цифрової шини буфера даних, перша вхідна цифрова шина якого з'єднана з вихідною цифровою шиною аналого-цифрового перетворювача, який **відрізняється** тим, що в нього введено три лічильники, три регістри, три елементи І, елемент АБО, третій тригер, компаратор, третій цифровий компаратор, формувач імпульсів та цифровий індикатор, причому вихід дільника частоти з'єднаний зі входом третього тригера, перший та другий виходи якого підключені, відповідно, до перших входів третього та четвертого елементів І, виходи яких з'єднані з першими входами третього та четвертого регістрів, а другі входи разом з другим входом п'ятого елемента І підключені до виходу компаратора, вхід якого з'єднаний з виходом цифро-аналогового перетворювача, перший вхід п'ятого елемента І підключений до виходу третього лічильника, перший та друга вхідні цифрові шини якого з'єднані, відповідно, з вихідними цифровими шинами третього та четвертого регістрів, вхідні цифрові шини яких підключені до вихідної цифрової шини третього лічильника, а другі входи яких разом з входом формувача імпульсів та входом п'ятого регістра з'єднані з виходом елемента АБО, перший вхід якого підключений до виходу четвертого лічильника, перший вхід якого з'єднаний з виходом третього лічильника, а другий вхід разом з другими входами третього лічильника та елемента АБО підключені до виходу першого цифрового компаратора, вихід формувача імпульсів з'єднаний з другим входом п'ятого лічильника, перший вхід якого підключений до виходу п'ятого елемента І, а вихідна цифрова шина з'єднана зі вхідною цифровою шиною п'ятого регістра, вихідна цифрова шина якого підключена до вхідної цифрової шини цифрового індикатора, перший вхід третього лічильника з'єднаний з виходом другого еле-

- (11) **162054** (51) МПК (2025.01)
G01S 3/46 (2006.01)
B64C 39/02 (2023.01)
B64U 10/00
G05D 1/00
H04B 17/318 (2015.01)
- (21) **u 2024 04516** (22) **17.09.2024**
(24) **12.02.2026**

(72)*
(73)*

(54) МОДУЛЬ ВИЯВЛЕННЯ ТА НАВЕДЕННЯ НА ЦІЛЬ
ДЛЯ БЕЗПІЛОТНОГО ЛІТАЛЬНОГО АПАРАТА

(57)*

(11) 162081

(51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)

(21) u 2025 04952
(24) 12.02.2026
(72)*

(22) 10.10.2025

(73)*

(54) КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ КУТОВИХ ШВИДКОСТЕЙ
БЕЗПІЛОТНИХ ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ У СКЛАДІ
РОЮ З КІБЕРНЕТИЧНИМ ЗАХИСТОМ ІНФОРМАЦІЇ,
ЩО ОТРИМАНА, ТА ПРИВ'ЯЗКОЮ ДО СИСТЕМИ
ЄДИНОГО ЧАСУ

(57)*

(11) 162078

(51) МПК
G01S 3/74 (2006.01)
G01S 3/72 (2006.01)
G01S 5/06 (2006.01)

(21) u 2025 04630
(24) 12.02.2026
(72)*

(22) 22.09.2025

(73)*

(54) ВЕЛИКОБАЗОВА СИСТЕМА ВИЗНАЧЕННЯ МІСЦЯ
РОЗТАШУВАННЯ НАЗЕМНИХ ДЖЕРЕЛ РАДІО-
ВИПРОМІНЮВАННЯ ЗІ СКАНУЮЧИМИ ГОСТРО-
СПРЯМОВАНИМИ АНТЕНАМИ

(57)*

(11) 162082

(51) МПК (2025.01)
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)
G06F 21/00

(21) u 2025 05092
(24) 12.02.2026
(72)*

(22) 20.10.2025

(57)*

(73)*

(54) КАНАЛ ВИМІРЮВАННЯ КУТОВИХ ШВИДКОСТЕЙ
ЛІТАЛЬНИХ АПАРАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ АПА-
РАТУРИ ЗВ'ЯЗКУ, КІБЕРНЕТИЧНИМ ЗАХИСТОМ
ІНФОРМАЦІЇ ТА ПРИВ'ЯЗКОЮ ДО СИСТЕМИ ЄДИ-
НОГО ЧАСУ

(57)*

G 09

(11) **162083** (51) МПК
G01S 17/42 (2006.01)
G01S 17/66 (2006.01)

(21) u 2025 05093 (22) 20.10.2025
(24) 12.02.2026
(72)*

(73)*

(54) КАНАЛ АВТОМАТИЧНОГО СУПРОВОДЖЕННЯ ЛІ-
ТАЛЬНИХ АПАРАТІВ ЗА НАПРЯМКОМ З ВИКО-
РИСТАННЯМ АПАРАТУРИ ЗВ'ЯЗКУ, КІБЕРНЕ-
ТИЧНИМ ЗАХИСТОМ ІНФОРМАЦІЇ ТА ПРИВ'ЯЗ-
КОЮ ДО СИСТЕМИ ЄДИНОГО ЧАСУ

(11) **162065** (51) МПК
G09B 21/02 (2006.01)

(21) u 2025 02451 (22) 26.05.2025
(24) 12.02.2026

(72) Карпа Олег Миронович (UA)

(73) **КАРПА ОЛЕГ МИРОНОВИЧ**

вул. Білогорща, 28, м. Львів, 79052 (UA)

(54) СПОСІБ ВІДТВОРЕННЯ ТАКТИЛЬНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ШРИФТОМ БРАЙЛЯ

(57) 1. Спосіб відтворення тактильної інформації шриф-
том Брайля, що включає формування елементів
шрифту Брайля на основі, який **відрізняється** тим,
що заздалегідь сформовані елементи шрифту Брай-
ля, які виконані з металу та мають округлу поверх-
ню, розміщують у попередньо створених в основі
посадкових заглибленнях механічним способом, та-
ким чином, що вони частково виступають над пове-
рхнею основи, забезпечуючи тактильне сприйняття.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що розмі-
щення елементів шрифту Брайля в посадкових за-
глибленнях здійснюють шляхом ударного впливу,
при якому використовують молоток.
3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що розмі-
щення елементів шрифту Брайля в посадкових за-
глибленнях здійснюють шляхом ударного впливу че-
рез штовхач-подовжувач у вигляді металевого стри-
жня, що має форму видовженого металевого тіла з
торцевою частиною, яка служить ударною поверх-
нею, по якій здійснюють ударний вплив робочим
краєм, який є плоским.
4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що ударний
вплив здійснюють на групу елементів шрифту Брай-
ля одночасно.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що розміщення елементів шрифту Брайля у посадкових заглибленнях здійснюють шляхом запресовування.
6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що, перед розміщенням елементів шрифту Брайля у ос-

нову, на дно посадкових заглиблень наносять шар клею.

Розділ Н:

Н 05

Електрика

(11) 162084

**(51) МПК (2025.01)
H05K 1/00**

Н 01

**(21) u 2025 05130
(24) 12.02.2026
(72)***

(22) 21.10.2025

(11) 162080

**(51) МПК
H01Q 9/16 (2006.01)
H01Q 5/25 (2015.01)**

(73)*

**(21) u 2025 04874
(24) 12.02.2026
(72)*
(73)***

(22) 08.10.2025

**(54) ПРИСТРІЙ РЕЄСТРАЦІЇ УДАРУ
(57)***

**(54) АСИМЕТРИЧНА ШИРОКОСМУГОВА АНТЕНА КУ-
ПОЛЬНОГО ТИПУ
(57)***

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
129447	Інтернешнл Ен енд Ейч Денмарк АпС, Parallelvej 16 DK-2800 Kongens Lyngby, Denmark (DK), Парротт Теппі, 704 N Reformatory Road, El Reno, Oklahoma 73036, 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
77616	03.02.2026	89980	02.02.2026
88045	02.02.2026	92480	30.01.2026
89813	01.02.2026		

Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на винахід

(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
111185, 113730	КЛААС ХУНГАРІА КФТ., Torokszenmiklos, Hungary (HU)	КЛААС Зельбстфаренде Ернтемашінен ГмбХ, Münlénwinkel 1, 33428 Harsewinkel, Germany (DE)	5150
115972	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)	СінКор Фарма, Інк., 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850, USA (US)	5151

Виправлення очевидних помилок у публікаціях відомостей щодо державної реєстрації

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата публікації та номер бюлетеня	Слід читати
127688	29.11.2023, Бюл. № 48	(73) CBICC КРОНО ТЕК АГ, Museggstrasse 14, 6004 Luzern, Switzerland (CH)
130051	29.10.2025, Бюл. № 44	(57) ... 3. Рослинна клітина за п. 1 або 2, де олігопептидний лінкер має довжину від 8 до 50 амінокислот. 14. Рослинна клітина за будь-яким з пп. 1-13, де один або більше екзогенних полінуклеотидів, які кодують один або більше злитих поліпептидів, інтегровано у ядерний геном клітини. ...

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата публікації та номер бюлетеня	Слід читати
		... 16. Злитий поліпептид, що містить: (i) мітохондріальний націлюючий пептид (МНП), який має С-кінець, (ii) поліпептид NifD (ND), який має N-кінець і С-кінець, (iii) олігопептидний лінкер і (iv) поліпептид NifK (NK), який має N-кінець, де С-кінець МНП трансляційно злитий з N-кінцем ND, де лінкер трансляційно злитий з С-кінцем ND і N-кінцем NK. ...

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
107339	04.02.2026
108360	02.02.2026

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель
108997	02.02.2026
123684	29.01.2026

Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель у разі несплати річного збору

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель
144630	04.06.2021
144631	13.10.2020
144638	15.06.2021
144641	13.10.2020
144642	13.10.2020
144644	13.10.2020
144647	13.10.2020
144648	13.10.2020
144653	08.07.2021
144654	13.10.2020
144659	29.07.2021
144679	27.10.2020
144686	27.10.2020
144687	27.10.2020
144690	09.10.2021
144694	22.11.2020
144695	27.10.2020
144696	02.12.2021
144699	27.10.2020
144712	17.02.2022
144713	19.02.2022
144714	27.10.2020
144715	27.10.2020
144716	27.10.2020
144717	27.10.2020
144720	27.10.2020
144722	27.10.2020
144725	27.10.2020
144729	12.03.2021
144731	27.10.2020
144738	27.10.2020
144739	27.10.2020
144740	27.10.2020

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель
144744	27.10.2020
144749	27.10.2020
144752	27.10.2020
144753	27.10.2020
144754	04.05.2021
144755	04.05.2021
144758	27.10.2020
144768	27.10.2020
144769	27.10.2020
144770	12.05.2021
144772	27.10.2020
144775	13.05.2021
144776	13.05.2021
144777	27.10.2020
144782	27.10.2020
144789	27.10.2020
144790	21.05.2021
144791	27.10.2020
144797	27.10.2020
144798	25.05.2021
144799	25.05.2021
144803	27.10.2020
144804	27.10.2020
144805	27.10.2020
144806	27.10.2020
144807	27.10.2020
144808	26.05.2021
144810	27.10.2020
144814	27.10.2020
144815	27.10.2020
144816	27.10.2020
144817	27.10.2020
144818	27.10.2020

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель
144820	27.10.2020
144822	27.10.2020
144823	27.10.2020
144824	27.10.2020

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель
144827	01.06.2021
144831	03.06.2021
144833	27.10.2020
144835	27.10.2020

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
131209	ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "РЕМКРАН", вул. Весніна, 5, м. Харків, 61023	Дикий Олександр Леонідович, вул. Полтавський шлях, буд. 1/3, кв. 2, м. Харків, 61052	2761

Виправлення очевидних помилок у публікаціях відомостей щодо державної реєстрації

(11) Номер реєстрації, що є номером патенту	Дата публікації та номер бюлетеня	Слід читати
161205	19.11.2025, Бюл. № 47	(72) Козін Віктор Миколайович, Звягінцев Володимир Леонідович, Звягінцев Михайло Володимирович, Івченко Олександр Володимирович (73) Козін Віктор Миколайович, вул. Збройних Сил України, 43А, кв. 26, м. Суми, 40005, Звягінцев Володимир Леонідович, вул. Герасима Кондратьєва, 134/4, кв. 28, м. Суми, 40021, Звягінцев Михайло Володимирович, вул. Герасима Кондратьєва, 134/4, кв. 28, м. Суми, 40021, Івченко Олександр Володимирович, пр-т ім. М. Луши, 57, кв. 64, м. Суми, 40033

ЗМІСТ

Відомості про заявки на державну реєстрацію винаходів	2.1
Розділ А: Життєві потреби людини	2.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	2.20
Розділ С: Хімія. Металургія	2.25
Розділ Е: Будівництво	2.126
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	2.129
Розділ G: Фізика	2.130
Розділ H: Електрика	2.137
 Відомості про державну реєстрацію винаходів	 3.1
Розділ А: Життєві потреби людини	3.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	3.4
Розділ С: Хімія. Металургія	3.8
Розділ D: Текстиль та папір	3.27
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	3.30
Розділ G: Фізика	3.33
Розділ H: Електрика	3.34
 Відомості про державну реєстрацію корисних моделей	 4.1
Розділ А: Життєві потреби людини	4.1
Розділ В: Виконання операцій. Транспортування	4.3
Розділ С: Хімія. Металургія	4.7
Розділ D: Текстиль та папір	4.8
Розділ Е: Будівництво	4.9
Розділ F: Машинобудування. Освітлювання. Опалювання. Зброя. Підривні роботи	4.10
Розділ G: Фізика	4.12
Розділ H: Електрика	4.17

Сповіщення	7.1.1
Винаходи	7.1.1
Зміна імені або повного найменування і/або адреси володільця патенту, чи зміна особи володільця патенту	7.1.1
Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на винахід у зв'язку із закінченням строку чинності	7.1.1
Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на винахід	7.1.1
Виправлення очевидних помилок у публікаціях відомостей щодо державної реєстрації	7.1.1
Корисні моделі	7.2.1
Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель у зв'язку із закінченням строку чинності	7.2.1
Припинення чинності майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель у разі несплати річного збору	7.2.1
Передача виключних майнових прав інтелектуальної власності на корисну модель	7.2.2
Виправлення очевидних помилок у публікаціях відомостей щодо державної реєстрації	7.2.2

ПРОМИСЛОВА ВЛАСНІСТЬ

ВИНАХОДИ

КОРИСНІ МОДЕЛІ

КОМПОНУВАННЯ НАПІВПРОВІДНИКОВИХ ВИРОБІВ

ДОДАТКОВА ОХОРОНА ПРАВ НА ВИНАХОДИ

Бюлетень № 6, 2026

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.



nipo.gov.ua



office@nipo.gov.ua



вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ, Україна, 01601