



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË  
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



# BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr.10/2020  
Tiranë më, 21 Prill 2020

<b>Kodet e përdorura në gazette.....</b>	<b>3</b>
INID Codes used in gazette	
<b>Kodet e shteteve.....</b>	<b>4</b>
States codes	
<b>Patenta të lëshuara.....</b>	<b>9</b>
Granted Patents	
<b>Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....</b>	<b>177</b>
Change of address	
<b>Korrigjime (grant).....</b>	<b>179</b>
Correction	

Kodet INID dhe minimumi i kërkuar për identifikimin e të dhënave bibliografike lidhur me:

**Patentat.**

- (11) Numri i patentës
- (21) Numri kombëtar i aplikimit
- (22) Data e depozitimit në Shqipëri
- (30) Prioriteti
- (54) Titulli i shpikjes
- (57) Pretendimet
- (71) Emri dhe adresa e aplikuesit
- (72) Emri/ Adresa e Shpikësit
- (73) Emri dhe adresa dhe pronarit të patentës
- (96) Numri dhe data ndërkombëtare e aplikimit
- (97) Numri dhe data Nderkombëtare e publikimit

**Kodet e shteteve**

Afghanistan / Afganistani	AF
Albania / Shqipëria	AL
Algeria / Algjeria	DZ
Angola / Anguila	AI
Antigua and Barbuda / Antigua dhe Barbud	AG
Argentina / Argjentina	AR
Aruba / Aruba	AW
Australia / Australia	AU
Austria / Austria	AT
Bahamas / Bahamas	BS
Bahrain / Bahrein	BH
Bangladesh / Bangladeshi	BD
Barbados / Barbados	BB
Belarus / Bjellorusia	BY
Belgium / Belgjika	BE
Belize / Belice	BZ
Benin / Benin	BJ
Bermuda / Bermuda	BM
Bhutan / Bhutan	BT
Bolivia / Bolivia	BO
Bosnia Herzegovina / Bosnja Hercegovina	BA
Botswana / Botsvana	BW
Bouvet Islands / Ishujt Buver	BV
Brazil / Brazili	BR
Brunei Darussalam/Brunei Darusalem	BN
Bulgaria / Bullgaria	BG
Burkina Faso / Burkina Faso	BF
Burma / Burma	MM
Burundi / Burundi	BI
Cambodia / Kamboxhia	KH
Cameroon / Kameruni	CM
Canada / Kanada	CA
Cape Verde / Kepi i Gjellbër	CV
Cayman Islands / Ishujt Kaiman	KY
Central African Republic / Republika e Afrikës Qendrore	CF
Chad/ Cadi	TD
Chile / Kili	CL
China / Kina	CN
Colombia / Kolumbia	CO
Comoros / Komoros	KM
Congo / Kongo	CG
Cook Islands / Ishujt Kuk	
Costa Rica / Kosta Rika	CR
Cote d'Ivoire / Bregu I Fildishte	CI
Croatia / Kroacia	HR
Cuba / Kuba	CU
Cyprus / Qipro	CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ

Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Gibllartar / Gjibraltari	GI
Greece / Greqia	GR
Grenada / Granada	GD
Guatemala / Guatemala	GT
Guinea / Guinea	GN
Guinea Bissau / Guinea Bisao	GW
Guyana / Guajana	GY
Haiti / Haiti	HT
Honduras / Hondurasi	HN
Hong Kong / Hong Kongu	HK
Hungary / Hungaria	HU
Iceland / Islanda	IS
India / India	IN
Indonezia / Indonezia	ID
Iran / Irani	IR
Iraq / Iraku	IQ
Ireland / Irlanda	IE
Israel / Israeli	IL
Italy / Italia	IT
Jamaica / Xhamaika	JM
Japan / Japonia	JP
Jordan / Jordania	JO
Kazakhstan / Kazakistani	KZ
Kenya / Kenia	KE
Kiribati / Kiribati	KI
Korea / Korea	KR
Kyrgyzstan / Kirgistan	KG
Kwait / Kuvaiti	KW
Laos / Laosi	LA
Latvia / Letonia	LV
Lebanon / Libani	LB

Lesotho / Lesoto	LS
Liberia / Liberia	LR
Macau / Makau	MO
Madagascar / Madagaskari	MG
Malawi / Malavi	MW
Malaysia / Malaizia	MY
Maldives / Maldives	MV
Mali / Mali	ML
Malta / Malta	MT
Marshall Islands / Ishujt Marshall	MH
Mauritania / Mauritania	MR
Mauritius / Mauritius	MU
Mexico / Meksika	MX
Monaco / Monako	MC
Mongalia / Mongolia	MN
Montserrat / Montserrati	MS
Morocco / Maroku	MA
Mozambique / Mozambiku	MZ
Myanmar / Myanmar	MM
Namibia / Namibia	NA
Nauru / Nauru	NR
Nepal / Nepal	NP
Netherlands / Hollanda	NL
Netherlands Andilles /Antilet Hollandeze	AN
New Zealand / Zelanda e Re	NZ
Nicaragua / Nikaragua	NI
Niger / Nigeri	NE
Nigeria / Nigeria	NG
Norway / Norvegjia	NO
Oman / Omani	OM
Pakistan / Pakistani	PK
Palau / Palau	PW
Panama / Panamaja	PA
Papua New Guinea / Papua Guinea e Re	PG
Paraguay / Paraguai	PY
Peru / Peruja	PE
Philippines / Filipine	PH
Poland / Polonia	PL
Portugal / Portugalia	PT
Qatar / Katari	QA
Republik Of Moldova / Republika e Moldavise	MD
Romania / Rumania	RO
Russian Federation/Federata Ruse	RU
Rwanda / Ruanda	RW
Saint Helena / Shen Helena	SH
Saint Kitts and Nevis / Shen Kits dhe Nevis	KN
Saint Lucia / Shen Lucia	LC
Saint Vincent and the Grenadines / Shen Vinsenti dhe Grenadinet	VC
Samoa / Samoa	WS
San Marino / San Marino	SM
Sao Tome and Principe /Sao Tome dhe Principe	ST

Saudi Arabia / Arabia Saudite	SA
Senagal / Senegali	SN
Seychelles / Sejshellet	SC
Sierra Leone / Sierra Leone	SL
Singapore / Singapori	SG
Slovakia / Sllovakia	SK
Slovenia / Sllovenia	SI
Solomon Islans / Ishujt Solomone	SB
Somalia / Somalia	SO
South Africa / Afrika e Jugut	ZA
Spain / Spanja	ES
Sri Lanka / Sri Lanka	LK
Sudan / Sudani	SD
Suriname / Surinami	SR
Swaziland / Shvacilandi	SZ
Sweden / Suedia	SE
Switzerland / Zvicra	CH
Syria / Siria	SY
Taiwan / Taivani	TW
Thailand / Tailanda	TH
Togo / Togo	TG
Tonga / Tonga	TO
Trinidad and Tobago / Trinidad dhe Tobako	TT
Tinisia / Tunizia	TN
Turkey / Turqia	TR
Turkmenistan / Turkmenistani	TM
Turks and Caicis Islands / Ishujt Turk dhe Kaiko	TC
Tuvalu / Tuvalu	TV
Uganda / Uganda	UG
Ukraine / Ukraina	UA
United Arab Emirates /Emiratet e Bashkuara Arabe	AE
United Kingdom/ Mbreteria e Bashkuar	GB
United Republic of Tanzania / Republika e Bashkuar e Tanzanise	TZ
United States of America / Shtetet e Bashkuara te Amerikes	US
Uruguay / Uruguai	UY
Uzbekistan / Uzbekistani	UZ
Vanuatu / Vanuatu	VU
Vatican / Vatikani	VA
Venezuela / Venezuela	VE
Vietnam / Vietnami	VN
Virgin Islands / Ishujt Virxhin	VG
Yemen / Jemeni	YE
Yugoslavia / Jugosllavia	YU
Zaire / Zaireja	ZR
Zambia / Zambia	ZM
Zimbabwe / Zimbabve	ZW

# **PATENTA TË LËSHUARA**



(11) **8941**

(97) EP3243826 / 30/10/2019

(96) 17172927.0 / 24/04/2013

(22) 21/11/2019

(21) AL/P/ 2019/821

(54) **PREJARDHËS TË IMIDAZOTIADIAZOLIT DHE IMIDAZOPIRAZINËS QË PËRDORET SI FRENUES TË RECEPTORIT 4 TË AKTIVIZUAR ME NJË PROTEAZË (PAR4) PËR MJEKIMIN E GRUMBULLIT TË TROMBOCIDEVE**

06/04/2020

(30) 201261638577 P 26/04/2012 US and 201361787680 P 15/03/2013 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company and Université de Montréal

Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US ;2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal QC H3T 1J4, CA

(72) BANVILLE, Jacques (c/o Université de Montréal2900 Édouard-Montpetit Boulevard, Montréal, Québec H3T 1J4); RÉMILLARD, Roger (13 Des cèdres Avenue, Napierville, Québec J0J 1L0);

RUEDIGER, Edward H. (c/o Université de Montréal2900 Édouard-Montpetit Boulevard, Montréal, Québec H3T 1J4); DEON, Daniel H. (655 Trenton Street, Denver, CO 80230); GAGNON, Marc (c/o

Université de Montréal2900 Édouard-Montpetit Boulevard, Montréal, Québec H3T 1J4); DUBÉ, Laurence (c/o Université de Montréal2900 Édouard-Montpetit Boulevard, Montréal, Québec H3T 1J4);

GUY, Julia (c/o Université de Montréal2900 Édouard-Montpetit Boulevard, Montréal, Québec H3T 1J4); PRIESTLEY, Eldon Scott (c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road,

Pennington, NJ 08534); POSY, Shoshana L. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543); MAXWELL, Brad D. (3902 West Barndon Way, Doylestown, PA 18902); WONG, Pancras C. (c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road,

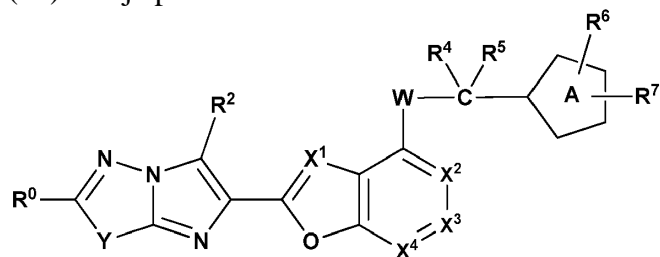
Pennington, NJ 08534); LAWRENCE, Michael R. (c/o Bristol-Myers Squibb Company311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, NJ 08534) ;MILLER, Michael M. (c/o Bristol-Myers Squibb

CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543)

(74) Fatos DEGA

Rr."Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

(57) **1.** Një përbërës me Formulë I:



I

ose një stereozomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i tij, ku:

W është O;

R<sup>0</sup> është R<sup>1</sup>;

Y është S ose -CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>-;

R<sup>1</sup> përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga:

H,

halo,

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil,

ciklopropil,

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoksi,

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkiltio,

halo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkil, që përmban 1 deri 5 halogjene, ku halo është F ose Cl, dhe

halo-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cikloalkil;

R<sup>8</sup> dhe R<sup>9</sup> përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga:

H,  
fluor,  
klor,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil,  
C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoksi, dhe  
halo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil;

me kusht që të paktën një prej R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> dhe R<sup>9</sup> është i ndryshëm nga H;

R<sup>2</sup> është H;

X<sup>1</sup> përzgjidhet nga grupi i përbërë nga CH ose N;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> dhe X<sup>4</sup> përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga CR<sup>3</sup>;

R<sup>3</sup> përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksi, fluor, klor, OCF<sub>3</sub>, dhe halo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkil, që përmban 1 deri 5 halogjene;

R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H dhe metil;



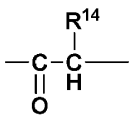
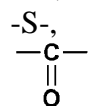
është një unazë heteroarile 5-anëtarëshe e përzgjedhur nga tiazol, tiadiazol, oksazol, oksadiazol, dhe triazol;

R<sup>6</sup> përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, halo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksikarbonil, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> dhe C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkil i zëvendësuar me 0 deri 7 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilaminofenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, (di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkiltio, ose

R<sup>6</sup> është B-D-, ku D është një linker, që përzgjidhet nga:

një lidhje njëshe,

-O-,



C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkilen i zëvendësuar me 0 deri 4 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo ose OH,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkilenoksi,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenilen, dhe

B përzgjidhet nga grupi i përbërë nga:

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarboniloksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, dhe heteroaril 5-6-anëtarësh,

heteroaril 5- deri 10-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarboniloksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroaril 5-6-anëtarësh, dhe (CH<sub>2</sub>)fenil,

heterociklil 4- deri 10-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1 deri 2 atome shtesë të përzgjedhur nga N, O, dhe S, dhe të zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, okso,  $-(CHR^{13})_n^1$ - 5- ose 6-anëtarësh heteroaril i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ciklopropil, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, dhe CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  $-(CHR^{13})_n^1$ - heterociklil-4- deri 10-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ciklopropil, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, dhe CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarbonil, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilkarbonil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarboniloksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, dhe C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ciklopropil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, dhe CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil që mund të përmbajë pangopje, i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, okso, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril, COOH, okso, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil; dhe

C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub> spirocikloalkil që mund të përmbajë pangopje dhe që jodetyrimisht përmban 1 deri 3 heteroatome të përzgjedhur nga O, N ose S dhe të zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil;

R<sup>11</sup> dhe R<sup>12</sup> në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhen nga grupi i përbërë nga:

H,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil,

halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenil,

$-(CR^{14}R^{14})_n^1$ -fenil i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ciklopropil, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino, dhe ciano,

$-(CHR^{13})_n^1$ -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil,

$-(CHR^{13})_n^1$ - heterociklil-4- deri 10-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, okso, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil,

$-(CHR^{13})_n^1$ -heteroaril-5- deri 10-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil,

di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarbonil,

fenilkarbonil;

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarbonil, dhe

di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarbonil,

këmbyeshmërisht,  $R^{11}$  dhe  $R^{12}$ , kur fqinjëzohen te i njëjti azot, kombinohen për të formuar një unazë heterociklike 4- deri 8-anëtarëshe që përmban atome karboni, të zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ , heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, okso, hidroksi- $C_1$ - $C_4$ -alkil,  $C_1$ - $C_4$  alkil dhe  $C_1$ - $C_4$  alkoksi, dhe 0 deri 2 atome shtesë të përzgjedhur nga N,  $NR^{13}$ , O dhe  $S(O)_p$ ;

$R^{13}$  në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H,  $C_1$ - $C_6$  alkil dhe - $(CH_2)$ fenil;

$R^{14}$  në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H,  $C_1$ - $C_6$  alkil, halo- $C_1$ - $C_4$ -alkil,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksikarbonilamino dhe  $-(CH_2)_n$ fenil i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo,  $C_1$ - $C_4$  alkoksi,  $C_1$ - $C_4$  alkil, ciklopropil,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH,  $OCHF_2$ , di- $C_1$ - $C_4$ -alkilamino, dhe ciano,  $R^7$  përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, halo, hidroksil, okso,  $C_1$ - $C_3$  alkil, hidroksi- $C_1$ - $C_3$ -alkil, dhe halo- $C_1$ - $C_2$ -alkil, që përmban 1 deri 5 halogjene;

$n^1$ , në çdo shfaqje, përzgjidhet nga 0, 1, 2 ose 3; dhe

p, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga 0, 1 dhe 2.

2. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një stereioizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i tij, ku:

W është O;

$R^0$  është  $R^1$ ;

Y është S ose  $-CR^8=CR^9-$ ;

$R^1$  përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga:

H,

fluor,

klor,

$C_1$ - $C_2$  alkil,

$C_1$ - $C_2$  alkoksi,

$C_1$ - $C_2$  alkiltio, dhe

halo- $C_1$ - $C_2$ -alkil, që përmban 1 deri 5 halogjene, ku halo është F ose Cl;

$R^8$  dhe  $R^9$  përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga:

H,

fluor,

klor,

$CH_3$ ,

$OCH_3$ ,

$CF_3$ , dhe

$CHF_2$ ;

me kusht që të paktën një prej  $R^1$ ,  $R^8$  dhe  $R^9$  është i ndryshëm nga H;

$R^2$  është H;

$X^1$  përzgjidhet nga grupi i përbërë nga CH ose N;

$X^2$  dhe  $X^4$  janë CH;

$X^3$  është  $CR^3$ ;

$R^3$  përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H,  $C_1$ - $C_3$  alkil,  $C_1$ - $C_3$  alkoksi, fluor, klor,  $OCF_3$ , dhe halo- $C_1$ - $C_2$ -alkil, që përmban 1 deri 5 halogjene;

$R^4$  dhe  $R^5$  përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H dhe metil;



është një unazë heteroarile 5-anëtarëshe e përzgjedhur nga tiazol, tiadiazol, oksazol, oksadiazol, dhe triazol;

$R^6$  përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, halo,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , OH,  $NR^{11}R^{12}$ ,  $C_1$ -

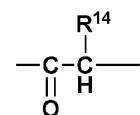
$C_4$  alkoksikarbonil,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$  dhe  $C_1$ - $C_5$  alkil i zëvendësuar me 0 deri 7 grupe të përzgjedhur

në mënyrë të pavarur nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilaminofenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, (di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkiltio, ose R<sup>6</sup> është B-D-, ku D është një linker, që përzgjidhet nga:

një lidhje njëshe,

-O-,

-S-,



C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkilen i zëvendësuar me 0 deri 4 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo ose OH, dhe

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenilen, dhe

B përzgjidhet nga grupi i përbërë nga:

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarboniloksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, dhe heteroaril 5-6-anëtarësh,

heteroaril 5- deri 10-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, ciano, nitro, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarboniloksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, heteroaril 5-6-anëtarësh, dhe (CH<sub>2</sub>)fenil,

heterociklil 4- deri 10-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1 deri 2 atome shtesë të përzgjedhur nga N, O, dhe S, dhe i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, okso, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroaril 5- ose 6-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ciklopropil, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, dhe CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; NR<sup>13</sup>S(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>13</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-

heterociklil-4- deri 10- anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ciklopropil, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, dhe CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarbonil, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilkarbonil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarboniloksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, COOR<sup>14</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)OR<sup>14</sup>, N(R<sup>13</sup>)(C=O)R<sup>14</sup>, O(C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, O(C=O)OR<sup>14</sup>, O(C=O)R<sup>14</sup>, (C=O)OR<sup>14</sup>, dhe C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ciklopropil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, dhe CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; dhe

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil që mund të përmbajë pangopje, i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, okso, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril, COOH, okso, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil, (C=O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil;

R<sup>11</sup> dhe R<sup>12</sup> në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhen nga grupi i përbërë nga:

H,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil,

halo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenil,

-(CR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-fenil i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, ciklopropil, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, OCHF<sub>2</sub>, di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino, dhe ciano,

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkil i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil,

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heterociklil-4- deri 10-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, okso, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil,

-(CHR<sup>13</sup>)<sub>n</sub><sup>1</sup>-heteroaril-5- deri 10- anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil,

di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

ciano-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilkarbonil, dhe

fenilkarbonil;

këmbyeshmërisht, R<sup>11</sup> dhe R<sup>12</sup>, kur fqinjëzohen te i njëjti azot, kombinohen për të formuar një unazë heterociklike 4- deri 8-anëtarëshe që përmban atome karboni, të zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, okso, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, dhe 0 deri 2 atome shtesë të përzgjedhur nga N, NR<sup>13</sup>, O dhe S(O)<sub>p</sub>;

R<sup>13</sup> në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil;

R<sup>14</sup> në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, dhe halo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkil;

R<sup>7</sup> përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, fluor, klor, okso, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil, dhe halo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkil, që përmban 1 deri 5 halogjene;

n<sup>1</sup>, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga 0, 1, 2 ose 3; dhe

p, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga 0, 1 dhe 2.

**3.** Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një stereoisomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një solvat i tij, ku:

W është O;

R<sup>0</sup> është R<sup>1</sup>;

Y është S ose -CH=CH-;

R<sup>1</sup> përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga:

klor,

CH<sub>3</sub>,

OCH<sub>3</sub>,

SCH<sub>3</sub>,

CHFCH<sub>3</sub>, dhe

CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> është H;

X<sup>1</sup> është CH;

X<sup>2</sup> dhe X<sup>4</sup> janë CH;

$X^3$  është  $CR^3$ ;

$R^3$  përzgjidhet nga grupi i përbërë nga  $OCH_3$ , fluor, dhe klor;

$R^4$  dhe  $R^5$  përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H dhe  $CH_3$ ;



është një unazë heteroarile 5-anëtarëshe e përzgjedhur nga tiazol dhe oksazol;

$R^6$  përzgjidhet nga grupi i përbërë nga,  $NR^{11}R^{12}$ , dhe  $C_1-C_5$  alkil i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , OH, hidroksi- $C_1-C_4$ -alkil,  $C_1-C_4$  alkoksi,  $C_1-C_4$  alkoksi- $C_1-C_4$  alkoksi, di- $C_1-C_4$ -alkilamino-fenil- $C_1-C_4$ -alkil, (di- $C_1-C_4$ -alkoksi- $C_1-C_4$ -alkil)- $C_1-C_4$ -alkil, di- $C_1-C_4$ -alkilamino,  $C_3-C_6$ -cikloalkil, dhe  $C_1-C_4$  alkiltio, ose

$R^6$  është B-D-, ku D është një lidhje njëshe;

B përzgjidhet nga grupi i përbërë nga:

$C_6-C_{10}$  aril i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo,  $C_1-C_4$  alkoksi, halo- $C_1-C_4$  alkoksi,  $C_1-C_4$  alkil, halo- $C_1-C_4$  alkil,  $C_3-C_6$  cikloalkil, ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH,  $C_1-C_4$ -alkilkarboniloksi- $C_1-C_4$ -alkil, hidroksi- $C_1-C_4$ -alkil,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$ , dhe heteroaril 5-6-anëtarësh,

heteroaril 5- deri 10-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo,  $C_1-C_4$  alkoksi, halo- $C_1-C_4$  alkoksi,  $C_1-C_4$  alkil, halo- $C_1-C_4$  alkil,  $C_3-C_6$  cikloalkil, ciano, nitro,  $NR^{11}R^{12}$ , OH,  $C_1-C_4$ -alkilkarboniloksi- $C_1-C_4$ -alkil, hidroksi- $C_1-C_4$ -alkil,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$ , heteroaril 5-6-anëtarësh, dhe  $(CH_2)$ fenil,

heterociklil 4- deri 10-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1 deri 2 atome shtesë të përzgjedhur nga N, O, dhe S, dhe të zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, okso,  $-(CHR^{13})_n^1$ -heteroaril 5- ose 6-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo,  $C_1-C_4$  alkoksi,  $C_1-C_4$  alkil, ciklopropil,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , dhe  $CF_2CH_3$ ;  $NR^{13}S(O)R^{14}$ ,  $NR^{13}SO_2R^{14}$ ,  $-(CHR^{13})_n^1$ -

heterociklil-4- deri 10-anëtarësh i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo,  $C_1-C_4$  alkoksi,  $C_1-C_4$  alkil, ciklopropil,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , dhe  $CF_2CH_3$ ; OH, hidroksi- $C_1-C_4$ -alkil,  $C_1-C_4$  alkoksi, halo- $C_1-C_4$  alkoksi, di- $C_1-C_4$ -alkilamino- $C_1-C_4$ -alkil,  $NR^{11}R^{12}$ , ciano,  $C_1-C_4$  alkil, halo- $C_1-C_4$  alkil,  $C_3-C_6$  cikloalkil,  $C_1-C_4$ -alkoksi- $C_1-C_4$ -alkil,  $C_3-C_6$  cikloalkil- $C_1-C_4$ -alkilkarbonil,  $C_6-C_{10}$  arilkarbonil,  $C_1-C_4$ -alkilkarboniloksi- $C_1-C_4$ -alkil,  $COOR^{14}$ ,  $SO_2R^{14}$ ,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ,  $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ,  $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $O(C=O)OR^{14}$ ,  $O(C=O)R^{14}$ ,  $(C=O)OR^{14}$ , dhe  $C_6-C_{10}$  aril i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo,  $C_1-C_4$  alkoksi,  $C_1-C_4$  alkil, ciklopropil,  $C_1-C_4$ -alkoksikarbonil,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , dhe  $CF_2CH_3$ ; dhe

$C_3-C_6$  cikloalkil që mund të përmbajë pangopje, i zëvendësuar me 0 deri 3 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , heteroaril 5- ose 6-anëtarësh, OH, okso, hidroksi- $C_1-C_4$ -alkil,  $C_6-C_{10}$  aril,  $COOH$ , okso,  $C_1-C_4$ -alkoksikarbonil,  $(C=O)NR^{11}R^{12}$ , dhe  $C_1-C_4$  alkil;

$R^{11}$  dhe  $R^{12}$  në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhen nga grupi i përbërë nga:

H,

$C_1-C_4$  alkil,

halo- $C_1-C_4$ -alkil,

di- $C_1-C_4$ -alkilamino- $C_1-C_4$ -alkil,

di- $C_1-C_4$ -alkoksi- $C_1-C_4$ -alkil,

hidroksi- $C_1-C_4$ -alkil,

ciano- $C_1-C_4$ -alkil,

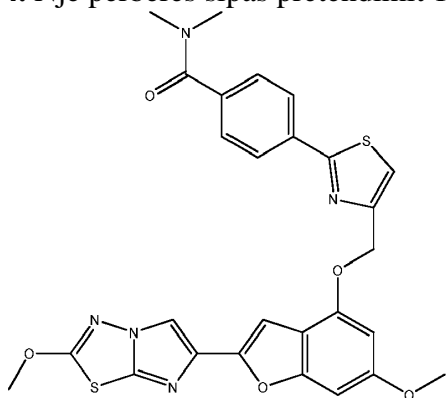
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkil, dhe  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksikarbonil;

këmbyeshmërisht, R<sup>11</sup> dhe R<sup>12</sup>, kur fqinjëzohen te i njëjti azot, kombinohen për të formuar një unazë heterociklike 4- deri 7-anëtarëshe që përmban atome karboni, të zëvendësuar me 0 deri 2 grupe të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OH, okso, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil dhe C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksi, dhe 0 deri 2 atome shtesë të përzgjedhur nga N, NR<sup>13</sup>, O dhe S(O)<sub>p</sub>;

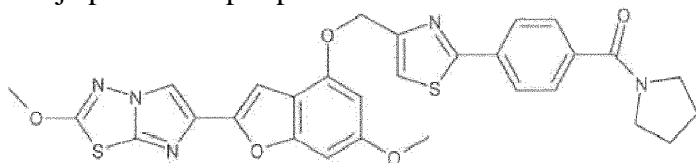
R<sup>13</sup> në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil;  
 R<sup>14</sup> në mënyrë të pavarur, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil  
 R<sup>7</sup> përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, fluor, klor, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil, hidroksi-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkil, dhe halo-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkil, që përmban 1 deri 5 halogjene;

n<sup>1</sup>, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga 0, 1, 2 ose 3; dhe  
 p, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga 0, 1 dhe 2.

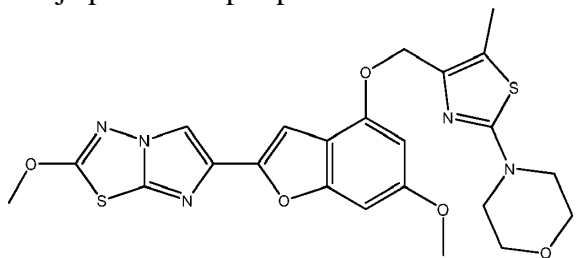
4. Një përbërës sipas pretendimit 1 me Formulë:



5. Një përbërës sipas pretendimit 1 me Formulë:

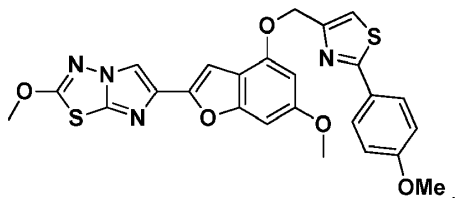


6. Një përbërës sipas pretendimit 1 me Formulë:



7. Një përbërës sipas pretendimit 1 me Formulë:





8. Një përbërje farmaceutike që përmban një transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm dhe një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ose stereoizomerë, tautomerë, kripëra farmaceutikisht të pranueshme, ose solvate të tij, vetëm ose në kombinim me një agjent terapeutik tjetër.

9. Një përbërje farmaceutike që përmban një transportues farmaceutikisht të pranueshëm dhe një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 4 deri 7, vetëm ose në kombinim me një agjent terapeutik tjetër.

10. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ose stereoizomerë, tautomerë, kripëra farmaceutikisht të pranueshme, ose solvate të tij, për përdorim në terapi.

11. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ose stereoizomerë, tautomerë, kripëra farmaceutikisht të pranueshme, ose solvate të tij, për përdorim në mjekimin e një çrregullimi tromboembolik ose për parandalimin (profilaksinë) parësor ose dytësor të një çrregullimi tromboembolik.

12. Një përbërës sipas pretendimit 11, ku çrregullimi tromboembolik përzgjidhet nga grupi i përbërë nga çrregullimet tromboembolike kardiovaskulare arteriale, çrregullimet tromboembolike kardiovaskulare venoze, çrregullimet tromboembolike cerebrovaskulare, dhe çrregullimet tromboembolike në dhomat e zemrës ose në qarkullimin periferik.

13. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 4 deri 7 për përdorim në terapi.

14. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 4 deri 7 për përdorim në mjekimin e një çrregullimi tromboembolik ose për parandalimin (profilaksinë) parësor ose dytësor të një çrregullimi tromboembolik.

15. Një përbërës sipas pretendimit 14, ku çrregullimi tromboembolik përzgjidhet nga grupi i përbërë nga çrregullimet tromboembolike kardiovaskulare arteriale, çrregullimet tromboembolike kardiovaskulare venoze, çrregullimet tromboembolike cerebrovaskulare, dhe çrregullimet tromboembolike në dhomat e zemrës ose në qarkullimin periferik.

(11) **8942**

(97) EP3102189 / 04/09/2019

(96) 15746152.6 / 04/02/2015

(22) 25/11/2019

(21) AL/P/ 2019/825

(54) **KOMPOZIM DHE METODË PËR TË NDIHMUAR GJUMIN**

06/04/2020

(30) US 201461936566 P 06/02/2014 US

(71) Chen, Lan Bo and Sequential Medicine Limited

184 East Emerson Road, Lexington, MA 02420, US ;The Grand Pavilion Commercial Centre Oleander Way 802 West Bay Road P.O. Box 32052, Grand Cayman West Bay, KY1-1208, KY

(72) CHEN, Lan Bo (184 E. Emmerson Road, Lexington, Massachusetts 02420)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

- (57) **1.** Një formulim çlirimi i kontrolluar, që përfshin përbërje për të ndihmuar gjumin, përbërjet e të cilit janë një antihistamine, një benzodiazepine dhe një qetësues jo-benzodiazepine, ku formulimi është formuluar për një fazë të parë të çlirimit të menjëhershëm të një antihistamine, një fazë të dytë të çlirimit të një benzodiazepine që nis 2-3 orë pas fillimit të fazës së parë, dhe një fazë e tretë e çlirimit të një qetësuesi jo-benzodiazepine që nis 2-3 orë pas fillimit të fazës së dytë.
- 2.** Formulimi i pretendimit 1, ku antihistamine është HCL difenhidramine, benzodiazepine është tartrate zolpidem, dhe qetësuesi jo-benzodiazepine sedative është lorazepam.
- 3.** Formulimi i çdonjë prej pretendimeve 1 ose 2, ku formulimi përmban HCl difenhidramine, tartrate zolpidem, dhe lorazepam si tre përbërjet e vetme aktive.
- 4.** Formulimi i çdonjë prej pretendimeve 1-3, ku formulimi përmban 0.01 mg deri në 100 mg të secilës prej përbërjeve.
- 5.** Një formulim çlirimi i kontrolluar, që përfshin përbërje për të ndihmuar gjumin, përbërjet e të cilit janë HCl difenhidramine, tartrate zolpidem, dhe lorazepam, si përbërësit e vetëm aktiv, ku formulimi është formuluar për çlirimin e secilës përbërje në një kohë specifike dhe një dozë specifike në një subjekt pasi formulimi të jetë administruar tek subjekti.
- 6.** Formulimi i pretendimit 4 ose 5, ku formulimi përmban 50 mg të HCl difenhidramine, 5 mg të tartrate zolpidem, dhe 0.5 mg të lorazepam.
- 7.** Formulimi i çdonjë prej pretendimeve 1-6, ku formulimi është një tabletë ose kapsulë për administrim oral.
- 8.** Formulimi i pretendimit 7, ku formulimi është një tabletë me shumë shtresa ose me shumë bërthama.
- 9.** Formulimi i pretendimit 6, ku formulimi është një tabletë ose kapsulë që përmban një shumësi grimcash, secila grimcë që përmban një bërthamë ilaçi dhe një kompozim polimerik që kapsulon bërthamën, ku bërthama ilaç përmban tartrate zolpidem ose lorazepam.
- 10.** Formulimi i pretendimit 9, ku kompozimi polimerik përmban një polimetakrilate.
- 11.** Formulimi i pretendimit 9 ose 10, ku bërthama e ilaçit që përmban tartrate zolpidem është kapsuluar nga një kompozim i parë polimerik dhe bërthama e ilaçit që përmban lorazepam është kapsuluar nga një kompozim i dytë polimerik, kompozimi i parë polimerik që ka një pH tretës më shumë se 5.5 dhe kompozimi i dytë plomerik ka një pH tretës më shumë se 6 ose 6.5.
- 12.** Formulimi i çdonjë prej pretendimeve 1-11 për përdorim në trajtimin e gjumit të trazuar ose pagjumësisë në një subjekt në nevojë të tij.

(11) **8943**

(97) EP3375583 / 04/09/2019

(96) 18161988.3 / 15/03/2018

(22) 27/11/2019

(21) AL/P/ 2019/831

(54) **ELEMENT NDËRTIMOR MASONERIE QË PËRMBAN NJË PANEL NDËRMJETËS TË PËRBËRË NGA LËNDË TERMİKISHT TË IZOLUARA DHE MATERIAL QË PËRTHITH ZHURMËN**

06/04/2020

(30) IT201700028493 15/03/2017 IT

(71) Vinci, Salvatore

Via Luigi Garau 6, 09025 Sanluri (VS), IT

(72) Vinci, Salvatore (Via Luigi Garau 6, 09025 Sanluri (VS))

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një element ndërtimor masonerie (1) i cili përmban të paktën një bllok të parë (2) dhe një bllok të dytë (3) prej betoni, dhe një panel izolues të ndërmjetëm (4) të rregulluar midis bllokut të parë të

përmendur (2) dhe bllokut të dytë të përmendur (3) dhe fiksuar në mënyrë që të formojë një element të vetëm kompakt,  
në të cilin elementi ndërtimor i muraturës i përmendur (1) përmban më tej një shumësi elementësh fiksues (5),

ku elementët e fiksimit (5) të përmendur janë pozicionuar brenda elementit ndërtimor të përmendur (1) dhe përbëjnë një pjesë të mesme (5') e cila përshkon panelin e ndërmjetëm, një pjesë e parë anësore (5'') e cila depërton në bllokun e parë (2) dhe një pjesë të dytë (5''') e cila depërton në bllokun e dytë (3), ku pjesa e dytë e sipërme e përmendur (5''') është e kundërt me pjesën e parë (5'') në lidhje me pjesën e mesme të përmendur (5') dhe ku elementi ndërtues i përmendur (1) përmban një ose më shumë dhoma boshe (9, 10) i cili kryqëzon bllokun e parë (2) dhe / ose bllokun e dytë të sipërpërmendur (3),

**karakterizuar në atë që** shumësia e përmendur e elementeve të fiksimit (5) janë në formë gozhde, të bëra në një pjesë të vetme prej çeliku të galvanizuar ose çelik dhe që përmbajnë një kokë të zgjeruar (11) dhe një fund me shigjetë (11') përballë kokës së zgjeruar të përmendur (11), në të cilën elementët e fiksimit të përmendur në mënyrë mekanike fiksojnë panelin izolues (4) në bllokun e parë të përmendur (2) dhe bllokun e dytë (3).

**2.** Një element ndërtimi (1) sipas pretendimit 1, ku paneli izolues (4) në fjalë është bërë nga një material i izoluar termikisht dhe material përthithës të zhurmës i përzgjedhur nga një grup i përbërë nga EPS, lesh xhami, lesh shkëmbi, tapë e zgjeruar ose e izolimeve të tjera termike dhe materiale përthithëse të zërit.

**3.** Një element ndërtimi (1) sipas pretendimit 1 ose 2, ku blloku i parë në fjalë (2), blloku i dytë në fjalë (3) dhe paneli izolues i lartpërmendur (4) në thelb janë në paralelepiped me faqe të kundërta thelbësisht të sheshta dhe paralele, në mënyrë që një faqe e parë (6a) e panelit izolues të ndërmjetëm të përmendur (4) në thelb është në kontakt me një fytyrë përkatëse (7) të bllokut të parë të përmendur (2) dhe në mënyrë që një fytyrë e dytë (6b), e kundërt me faqen e parë të përmendur (6a), paneli izolues i ndërmjetëm i ndërmjetëm (4) është thelbësisht në kontakt me një faqe korresponduese (8) të bllokut të dytë të përmendur (3).

**4.** Një element ndërtimi (1) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 3, ku elementi ndërtues në fjalë (1) përmban të paktën një dhomë ndërfaqe (9A, 10A) të përcaktuar ndërmjet panelit izolues të përmendur (4) dhe një prej blloqeve të përmendura (2, 3).

**5.** Një element ndërtimi (1) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 4, ku elementi ndërtues në fjalë (1) përmban të paktën dy dhoma (9, 10) për secilën prej blloqeve të përmendura (2, 3).

**6.** Një element ndërtimi (1) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku dhomat e përmendura (9, 10) kalojnë bllokun përkatës për të gjithë lartësinë e tij.

**7.** Një element ndërtimi (1) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku blloku i parë i përmendur (2) ka një trashësi më të madhe se blloku i dytë (3) i përmendur.

**8.** Një metodë për të bërë një element ndërtimi masonerie (1) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku metoda e përmendur përmban hapat e:

a) futja e një shumice elementësh fiksues (5) në një panel izolues (4) në mënyrë që një pjesë e mesme (5') e elementeve të fiksimit të përmendur (5) të kryqëzojë panelin izolues të përmendur (4), dhe të paktën një pjesë të parë anësore (5'') i secilit prej elementeve të tillë të fiksimit (5) del nga një faqe e parë (6a) e panelit izolues të përmendur (4) dhe të paktën një pjesë e dytë e anës (5''') e secilit prej elementëve të tillë të fiksimit del nga një faqe e dytë (6b), përballë faqes së parë të përmendur (6a), të panelit izolues të përmendur (4);

b) pozicionimi i panelit izolues në fjalë (4) i pajisur me shumicën e përmendur të elementeve të fiksimit (5) në një kallëp (100) në mënyrë që paneli izolues (4) zë, në kallëpin e përmendur, një pjesë të mesme (105) në mënyrë që lihet bosh një pjesë të parë anësore (110) e kallëpit (100) ndërmjet panelit izolues të përmendur (4) dhe një fundi të parë (101) të kallëpit (100) dhe në mënyrë që të lihet bosh një pjesë e dytë anësore (120) të kallëpit (100) ndërmjet panelit izolues të përmendur (4) dhe një fund të dytë (102) të kallëpit (100), përballë fundit të parë të përmendur (101) të kallëpit (100), ku pjesët bosh të përmendura janë pjesërisht të zëna nga pjesët anësore të përmendura (5'', 5''') të elementeve të fiksimit të përmendur (5);

c) derdhja e betonit në kallëpin e përmendur deri në plotësimin e pjesëve anësore të përmendura (110, 120) të kallëpit (100) në mënyrën e dëshiruar në mënyrë që të krijohet një bllok të parë (2) prej betoni, në pjesën anësore të përmendur (101) të kallëpit të përmendur (100) dhe një bllok të dytë (3) prej betoni, në pjesën anësore të dytë (102) të kallëpit të përmendur (100), ku blloku i parë i përmendur (2) është i fiksuar në panelin izolues të përmendur (4) në ana e kallëpit të parë të përmendur (6a) dhe ku blloku i dytë i përmendur (3) është i fiksuar në panelin izolues të përmendur (4) në anën e kallëpit së dytë të përmendur (6b) në mënyrë që të formohet elementi i ndërtimit të masonerisë së përmendur (1), me anën e pjesëve anësore të përmendura (5", 5") të elementeve të fiksimit (5);

d) heqja e elementit ndërtues (1) i marrë përmes hapave nga a) në c), nga kallëpi i përmendur.

9. Një metodë sipas pretendimit 8, në të cilin elementi ndërtimor i masonerisë së përmendur (1) i nënshtrohet tharjes së kontrolluar dhe moshimit.

10. Një metodë sipas pretendimit 8 ose 9, ku përpara hapit të përmendur c), metoda e përmendur përmban hapin e mëtejshëm b1) të elementeve mbushës të pozicionimi (115) brenda pjesës së parë anësore të përmendur (110) dhe / ose brenda pjesës së dytë të sipërme të përmendur (120) të kallëpit të përmendur (100) në mënyrë që vetë elementi ndërtues të ketë dhoma boshe (9, 9A, 10, 10A) pas heqjes së elementit ndërtimor (1) nga kallëpit.

(11) **8944**

(97) EP3409274 / 20/11/2019

(96) 18179301.9 / 21/12/2009

(22) 27/11/2019

(21) AL/P/ 2019/832

(54) **REGJIMI I DOZIMIT PËR NJË AGONIST TË RECEPTORIT S1P**

06/04/2020

(30) US 139672 P 22/12/2008 US; US 218530 P 19/06/2009 US and US 246715 P 29/09/2009 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(72) Schmouder, Robert (One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936); Dumortier, Thomas (Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel); David, Olivier (Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel); Looby, Michael (Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Përdorimi i një modulatori ose agonisti të receptorit S1P në prodhimin e një medikamenti për trajtimin e një sëmundje autoimmune të zgjedhur nga lista e përbërë prej sklerozës së shumfishtë, polimiositit, nefritit lupus, artritet reumatoid, sëmundjes inflamatore të zorrës dhe psoriasisit, ku, përpara fillimit të administrimit të modulatorit ose agonistit të receptorit S1P në dozimin terapeutik ditor standart, modulatori ose agonisti i receptorit S1P i sipërpërmendur është administruar në një dozim ditor i cili është më i ulët se dozimi terapeutik ditor standart gjatë një periudhe fillestare të trajtimit, ku periudha fillestare e trajtimit është 7 ditë, dhe ku dozimi ditor gjatë periudhës fillestare të trajtimit është deri në 10 herë më pak se dozimi standart ditor.

**2.** Përdorimi sipas pretendimit 1, ku modulatori ose agonisti i receptorit S1P është selektiv për receptorin S1P1.

**3.** Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku gjatë periudhës fillestare doza është rreth 5-herë më pak, ose rreth 3-herë më pak, rreth 2-herë më pak ose rreth 1.5-herë më pak se doza standarde ditore.

**4.** Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 2, ku gjatë periudhës fillestare doza është deri në 4-herë më pak se doza standarde ditore.

5. Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 2, ku gjatë periudhës fillestare doza është 4-herë më pak se doza standarde ditore.
6. Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku modulatori ose agonisti i receptorit S1P të sipërpërmendur është administruar tek një pacient në rrezik të dështimit të zemrës.
7. Përdorimi sipas çdo pretendimi të mëparshëm ku sëmundja është sklerozë e shumëfishtë.
8. Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku dozimi ditor është ngritur hap pas hapi deri në 6 herë deri në dozën standarde ditore dhe pas kësaj trajtimi është vazhduar me dozimin standart ditor.

(11) **8945**

(97) EP2717914 / 30/10/2019

(96) 12829655.5 / 11/06/2012

(22) 04/12/2019

(21) AL/P/ 2019/851

(54) **FORMULIME PËR ÇLIRIMIN E QËNDRUESHËM PËR DËRGIMIN E PROTEINAVE TE SYRI DHE METODAT E PËRGATITJES SË NJËJTË**

06/04/2020

(30) US 201161495672 P 10/06/2011 US

(71) Icon Bioscience, Inc. and Ramscor, Inc.

480 Pleasant Street, Suite B300, Watertown, MA 02472, US ;180 Sand Hill Circle, Menlo Park, California 94025, US

(72) WONG, Vernon (180 Sand Hill Circle, Menlo Park, CA 94025); WOOD, Louis ("- ", deceased) ;HUANG, Glenn (513 Lower Vintners Circle, Fremont, CA 94539)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Përdorimi i një modulatori ose agonisti të receptorit S1P në prodhimin e një medikamenti për trajtimin e një sëmundje autoimmune të zgjedhur nga lista e përbërë prej sklerozës së shumfishtë, polimiositit, nefritit lupus, artritet reumatoid, sëmundjes inflamatore të zorrës dhe psoriasisit, ku, përpara fillimit të administrimit të modulatorit ose agonistit të receptorit S1P në dozimin terapeutik ditor standart, modulatori ose agonist i receptorit S1P i sipërpërmendur është administruar në një dozim ditor i cili është më i ulët se dozimi terapeutik ditor standart gjatë një periudhe fillestare të trajtimit, ku periudha fillestare e trajtimit është 7 ditë, dhe ku dozimi ditor gjatë periudhës fillestare të trajtimit është deri në 10 herë më pak se dozimi standart ditor.

**2.** Përdorimi sipas pretendimit 1, ku modulatori ose agonisti i receptorit S1P është selektiv për receptorin S1P1.

**3.** Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku gjatë periudhës fillestare doza është rreth 5-herë më pak, ose rreth 3-herë më pak, rreth 2-herë më pak ose rreth 1.5-herë më pak se doza standarde ditore.

**4.** Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 2, ku gjatë periudhës fillestare doza është deri në 4-herë më pak se doza standarde ditore.

**5.** Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 2, ku gjatë periudhës fillestare doza është 4-herë më pak se doza standarde ditore.

**6.** Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku modulatori ose agonisti i receptorit S1P të sipërpërmendur është administruar tek një pacient në rrezik të dështimit të zemrës.

**7.** Përdorimi sipas çdo pretendimi të mëparshëm ku sëmundja është sklerozë e shumëfishtë.

**8.** Përdorimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku dozimi ditor është ngritur hap pas hapi deri në 6 herë deri në dozën standarde ditore dhe pas kësaj trajtimi është vazhduar me dozimin standart ditor.

(11) **8853**

(97) EP3268374 / 25/09/2019

(96) 16709802.9 / 14/03/2016

(22) 05/12/2019

(21) AL/P/ 2019/856

(54) **FRENUESIT KV1.3 DHE APLIKIMI I TYRE MJEKËSOR**

07/02/2020

(30) 15159080 13/03/2015 EP

(71) 4SC AG

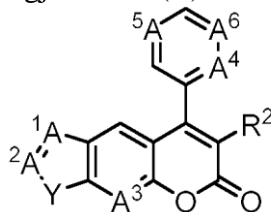
Fraunhoferstraße 22, 82152 Planegg - Martinsried, DE

(72) TASLER, Stefan (Friedinger Str. 18a, 82229 Seefeld); KRIMMELBEIN, Ilga (Werdenfelsstr. 69, 81377 München); KRAUS, Jürgen (Kugelspielweg 17, 82346 Andechs) ;ZAJA, Mirko (Am Färberturm 8, 86153 Augsburg)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një përbërje e formulës së përgjithshme (II) ose një kripë ose tretësirë e saj,



**II**

ku

A<sup>1</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej N dhe C-R<sup>8</sup>;

A<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej N dhe C-R<sup>3</sup>;

A<sup>3</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej N dhe C-R<sup>9</sup>;

A<sup>4</sup> dhe A<sup>5</sup> dhe A<sup>6</sup> janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej N dhe C-R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkinil, halogjen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoksi, dhe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)haloalkil;

R<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkenil dhe (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkinil;

R<sup>3</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkinil, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkenil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkinil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> dhe ciano, ku R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup>

janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cikloalkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocikloalkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkenil dhe (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkinil, ose R<sup>4</sup> dhe R<sup>5</sup> sebashku me atomin e azotit me të cilin janë lidhur formojnë një unazë heterociklike me 5- deri në 7- elemente që përfshin në mënyrë opsionale përveç atomit të azotit të sipërpërmendur një grup të mëtejshëm heteroatomi të zgjedhur nga grupi i përbërë prej O dhe NR<sup>6</sup>, ku R<sup>6</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, metil, acetyl dhe formil;

Y është zgjedhur nga grupi i përbërë prej O dhe S;

R<sup>8</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkinil, (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cikloalkil dhe (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)heterocikloalkil;

R<sup>9</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkenil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkinil, dhe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoksi;

ku alkil, alkenil ose alkinil mund të zëvendësohet në mënyrë të pavarur me një ose më shumë grupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoksi ; dhe

ku cikloalkil ose heterocikloalkil mund të zëvendësohet në mënyrë të pavarur me një ose më shumë (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkil, (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkenil ose grupe (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alkinil, me kusht që përbërjet e mëposhtme janë të përjashtuara:

3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
 2,3,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
 3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
 2,3-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
 3-etil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
 3-(tert-butil)-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
 3-(tert-butil)-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one, dhe  
 2-metil-8-fenil-6H-kromeno[6,7-d]oksazol-6-one.

**2.** Një përbërje sipas pretendimit 1 ose një kripë ose tretësirë e saj, ku

R<sup>1</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, metil, klor, fluor, metoksi, etoksi dhe trifluormetil;

R<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, bromo dhe metil;

R<sup>3</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, metil, morfolinil, morfolinometil, N-metilaminometil, N,N-dimetilaminometil dhe ciano;

R<sup>8</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej metil, etil dhe ciklopropil; dhe

R<sup>9</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, metil dhe metoksi.

**3.** Një përbërje sipas pretendimit 1 ose 2 ose një kripë ose tretësirë e saj, ku

R<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen dhe metil; dhe

R<sup>3</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, morfolinil, morfolinometil, N, N-dimetilaminometil dhe ciano.

**4.** Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ose një kripë ose tretësirë e saj, ku

Y është S,

ose

Y është O, dhe nëse Y është O të paktën një prej A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> ose A<sup>3</sup> është N.

**5.** Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ose një kripë ose tretësirë e saj, ku A<sup>1</sup> është C-R<sup>8</sup>; A<sup>2</sup> është C-R<sup>3</sup>; A<sup>3</sup> është C-R<sup>9</sup>; dhe Y është O.

**6.** Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ose një kripë ose tretësirë e saj, ku

të paktën një nga kushtet e mëposhtme është përmbushur:

1) R<sup>2</sup> është halogjen, ose

2) R<sup>3</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> dhe ciano,

3) A<sup>4</sup> ose A<sup>5</sup> ose A<sup>6</sup> është N.

**7.** Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose një kripë ose tretësirë e saj, ku një prej A<sup>4</sup> dhe A<sup>5</sup> dhe A<sup>6</sup> është N dhe të tjerët janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej N dhe C-R<sup>1</sup>.

**8.** Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose një kripë ose tretësirë e saj, ku

R<sup>8</sup> është metil;

R<sup>9</sup> është metil;

R<sup>1</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen dhe metoksi;

R<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen dhe metil; dhe

R<sup>3</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, metil dhe N-metilaminometil.

**9.** Një përbërje sipas pretendimit 1 ose 2, e cila është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

5-(2-metoksifenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,

5-(3-metoksifenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,

5-(2-klorfenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,

3,9-dimetil-5-(3-(trifluormetil)fenil)-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,

5-(2-fluorfenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,

5-(3-metoksifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,.

5-(2-metoksifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,

5-(2-fluorfenil)-3,9-dimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,

3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,

5-(2-etoksifenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
5-(2-klorfenil)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3,9-dimetil-2-morfolino-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3,9-dimetil-7-okso-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromene-2-karbonitrile,  
3,9-dimetil-2-(morfolinometil)-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
2-((dimetilamino)metil)-3,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3-etil-6,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3-metil-5-(o-tolil)-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3-metil-5-(m-tolil)-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
5-(2-metoksifenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
5-(3-metoksifenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
5-(2-klorfenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
5-(3-klorfenil)-3-metil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
9-metoksi-3-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3-metil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-one,  
3,6-dimetil-5-fenil-7H-furo[2,3-b]pirano[3,2-e]piridin-7-one,  
3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-kromeno[6,7-d]isoksazol-7-one,  
6,9-dimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]kromen-2-one,  
2,4-dimetil-8-fenil-6H-kromeno[6,7-d]oksazol-6-one,  
4-metil-2-((metilamino)metil)-8-fenil-6H-kromeno[6,7-d]oksazol-6-one,  
3-ciklopropil-9-metil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3-ciklopropil-6,9-dimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3,6,9-trimetil-4-fenil-2H-tieno[3,2-g]kromen-2-one,  
3,9-dimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3,9-dimetil-7-okso-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromene-2-karbonitrile,  
2-((dimetilamino)metil)-3,6,9-trimetil-5-fenil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
4-metil-8-fenil-6H-kromeno[6,7-d]oksazol-6-one,  
2,4,7-trimetil-8-fenil-6H-kromeno[6,7-d]oksazol-6-one,  
3,9-dimetil-5-fenil-7H-kromeno[6,7-d]isoksazol-7-one,  
3,6,9-trimetil-5-(piridin-3-il)-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3,9-dimetil-5-(piridin-2-il)-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
3,9-dimetil-5-(o-tolil)-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
5-(2-metoksipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one, dhe  
5-(4-metoksipiridin-3-il)-3,6,9-trimetil-7H-furo[3,2-g]kromen-7-one,  
ose një kripë ose tretësirë e saj.

**10.** Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm ose diluent.

**11.** Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në trajtimin e sëmundjeve ose gjendjeve mjekësore.

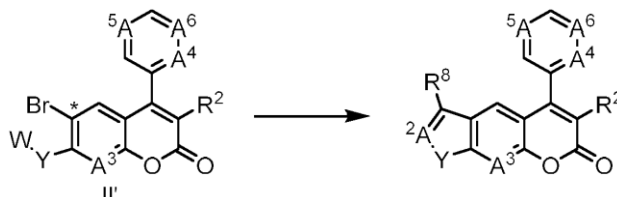
**12.** Përdorimi i një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9 për prodhimin e një kompozimi farmaceutik për trajtimin e sëmundjeve ose gjendjeve mjekësore.

**13.** Përbërja sipas pretendimit 11 për përdorim në trajtimin e një sëmundje ose gjendje mjekësore, ku sëmundja ose gjendja mjekësore e sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej psoriasis, artriti psoriatrik, tiroiditi autoimun, sëmundja Hashimoto, sëmundja e Grave, artriti rheumatoid, vitiligo, sëmundja e Crohn, koliti ulcerativ, sëmundja inflamatore e zorrëve, spondiliti ankiloz (Morbus Bechterew), sëmundja periodontale, diabeti tip I, skleroza e shumëfishtë, lupus sistemik eritematoz, glomerulonefriti i membranës bodrum anti-glomerular, fibroza renale, uveiti, pars planiti, astma, pemfigus foliaceus, mioziti i trupit të përfshirjes, dermatomiozitis, skleroderma, sëmundja Behcet, dermatiti atopik, dermatiti kontaktues alergjik dhe irritues, liken planus, sindromi Sjögren, Graft kundrejt Reagimit të pritësit, Reagimi ndaj pritësit-kundrejt-reaksionit,, refuzimi i transplantit, sëmundja renale në fazën përfundimtare, refuzimi i alotransplantimit të përbërjes vaskulare, areata alopecia, sëmundje inflamatore e



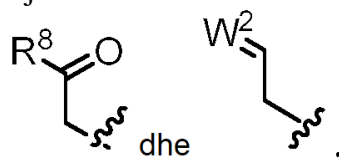
resorbimit të kockave, vaskulit i shoqëruar me antitropa antiturofil citoplazmik, vaskuliti, osteoartriti, sëmundje që shoqërohen me hiperplazi intimale, kancer të gjirit, leukemi, adenokarcinoma të mushkërisë humane, limfomë të qelizave T, leukemi limfocitike kronike, osteosaromë, kanceri ovar dhe melanoma, çrregullime neuroinflamatore, neurodegenerim, çrregullime neurokognitive të lidhura me HIV-1 (HAND), stresi oksidues i shkaktuar nga mikroglia në sëmundjen e Alzheimerit, mbipesha dhe rezistenca ndaj insulinës, restenoza / hiperplazia neointimale, ateroskleroza (sëmundja vaskulare arteriosklerotike ose ASVD), koronarja akute sindromi, goditje akute ishemike, hipertension.

**14.** Një metodë për prodhimin e përbërjes sipas formulës II të pretendimit 1 ku A<sup>1</sup> është C-R<sup>8</sup> dhe A<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej CH dhe N; dhe ku metoda e sipërpërmendur karakterizohet nga konvertimi i mëposhtëm:



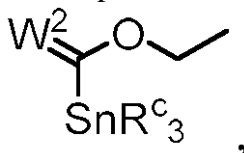
ku A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup> dhe Y janë siç përcaktohen më lart;

W është zgjedhur nga grupi i përbërë prej



ku R<sup>8</sup> është siç përcaktohet më lart, W<sup>2</sup> është zgjedhur nga grupi i përbërë prej CH<sub>2</sub>, CH-CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, CH-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, dhe CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, dhe metoda e sipërpërmendur përfshin më tej hapin e alkalimit intramolekular të ndërmjetësuar nga metali në pozicionin e shënuar me një yll në formulën II' të mësipërme ; ose

W është hidrogjen dhe metoda e sipërpërmendur përfshin më tej akilim të ndërmjetësuar nga metali në pozicionin e shënuar me një yll në formulën e mësipërme II' duke përdorur



ku W<sup>2</sup> është siç përcaktohet më lart dhe R<sup>c</sup> është (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkil, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkenil ose (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)alkinil; e ndjekur nga ciklizimi duke përdorur hidroksilaminë.

(11) **8854**

(97) EP2908836 / 11/09/2019

(96) 13740296.2 / 23/07/2013

(22) 05/12/2019

(21) AL/P/ 2019/857

(54) **FORMULIM FARMACEUTIK QË PËRMBAN KURKUMA**

07/02/2020

(30) 102012219219 22/10/2012 DE

(71) BRIU GmbH

Limburger Strasse 50, 61462 Königstein, DE

(72) ROSE, Uwe-Bernd (Parkstrasse 19d., 61462 Königstein)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Formulim farmaceutik, **karakterizuar në atë që** përmban kurkuma dhe/ose një derivativ kurkume, një alkool, një acid, dhe një shtues tretshmërie dhe një maksimum prej 12% të peshës së ujit, ku derivativi i kurkumës është zgjedhur nga grupi që përfshin demetoksikurkum, bisdemetoksikurkum dhe EF-24.

**2.** Formulim farmaceutik sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** alkooli është etanol dhe/ose ku përmbajtja e alkoolit mund të jetë nga 40 deri në 90% të peshës, në mënyrë të preferueshme nga 40 deri në 70% të peshës.

**3.** Formulim farmaceutik sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, **karakterizuar në atë që** përmban një maksimum prej 5% të peshës së ujit, më shumë në mënyrë të preferueshme një maksimum prej 3% të peshës së ujit, më shumë në mënyrë të preferueshme është pa-sujë.

**4.** Formulim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, **karakterizuar në atë që** acidi është acid askorbik ose një acid ushqimi, në mënyrë të preferueshme acid citrik.

**5.** Formulim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, **karakterizuar në atë që** shtuesit e tretshmërisë janë zgjedhur nga grupi që përfshin surfaktantë dhe polimerë tretës, ku polimerët tretës mund të zgjidhen nga grupi që përfshin polivinilpirrolidone, aduktorë të oksidit etilen te vaji i kastorit, dhe polisorbitet.

**6.** Formulim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, **karakterizuar në atë që** përmban nga 0.2 deri në 3% të peshës, në mënyrë të preferueshme nga 0.5 deri në 2% të peshës, më shumë në mënyrë të preferueshme nga 0.5 deri në 1.5% të peshës së kurkumit ose derivativit të kurkumit.

**7.** Formulim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, **karakterizuar në atë që** përmban nga 0.2 deri në 1% të peshës, në mënyrë të preferueshme nga 0.3 deri në 0.5% të peshës së acidit citrik, ose në atë që përmban nga 0.05 deri në 0.4% të peshës, në mënyrë të preferueshme nga 0.07 deri në 0.15% të peshës së acidit askorbik.

**8.** Formulim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, **karakterizuar në atë që** përmban nga 10 deri në 100 pjesë të peshës, në mënyrë të preferueshme nga 15 deri në 50 pjesë të peshës së acidit citrik për 100 pjesë të peshës së kurkumit ose derivativit të kurkumi ose në atë që përmban nga 3 deri në 30 pjesë të peshës, në mënyrë të preferueshme nga 4 deri në 20 pjesë të peshës së acidit askorbik për 100 pjesë të peshës së kurkumit ose derivativit të kurkumi.

**9.** Formulim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, **karakterizuar në atë që** raporti i peshës së alkoolit dhe shtuesit të tretshmërisë është nga 2:1 deri në 1:4, në mënyrë të preferueshme nga 1:1 deri në 1:3.

**10.** Metodë për prodhimin e një formulimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, **karakterizuar nga** hapat e mëposhtëm:

- a) tretja e kurkumit ose derivativit të kurkumit në alkool,
- b) shtimi i acidit,
- c) përzierja e shtuesit të tretshmërisë me alkool,
- d) përzierja e përbërësve që përmbahen në b) dhe c).

**11.** Tretësira e infuzuar, **karakterizuar në atë që** përmban një tretësirë mbartëse dhe një formulim farmaceutik të tretur aty sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku tretësira mbartëse mund të zgjidhet nga grupi i tretësirës saline izotonike dhe i tretësirës së glukozës.

**12.** Tretësira e infuzuar sipas pretendimit 11, **karakterizuar në atë që** përmban nga 0.2 deri në 4 mg/ml, në mënyrë të preferueshme nga 0.5 deri në 1 mg/ml të kurkumit ose derivativit të kurkumit.

**13.** Formulim farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim si një mjekim.

**14.** Tretësira e infuzuar sipas pretendimit 11 ose 12 për përdorim si një mjekim.

## Pharmaceutical formulation containing curcuma

The invention relates to a pharmaceutical formulation comprising curcumin or a curcumin derivative as active substance.

Curcumin can be extracted from natural sources (for example, Javanese turmeric) or produced synthetically. Curcumin has antineoplastic properties, although no blood levels required for a systemic effect can be achieved, because curcumin is insoluble in water.

WO 2011/101859 A1 describes water-soluble, curcumin-containing nanoparticles for cancer therapy. Incorporating curcumin into nanoparticles is intended here to lead to increased stability, solubility and bioavailability.

WO 2009/061152 A2 describes a composition for prevention and treatment of pain, comprising curcumin or a pharmaceutically tolerated salt thereof.

Zhao *et al.* (2011) discloses a microemulsification of bisdemethoxycurcumin with the aid of pseudoternary phase diagrams, combined with an orthogonal test in a three-phase system.

WU *et al.* (2011) describes a self-microemulsifying drug delivery system for increasing curcumin bioavailability.

Mosely *et al.* (2007) includes description of the pharmacological activity of various curcumin derivatives, such as demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin and EF-24.

The task of the present invention is to create a pharmaceutical formulation of the genre mentioned above, which provides curcumin in a form that is sufficiently stable for storage and allows a simple and safe intravenous administration.

The subject matter of the invention is a pharmaceutical formulation comprising curcumin and/or a curcumin derivative, dissolved in an alcohol as well as additionally an acid and a solubilizer, wherein the curcumin derivative is selected from the group comprising demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin and EF-24. The formulation according to the invention contains at most 12% by weight of water.

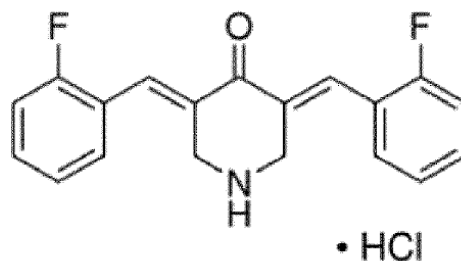
First, we would like to explain a few terms used within the scope of the invention. A pharmaceutical formulation is a composition, which can be used either directly as end product for pharmaceutical purposes or can be transformed as intermediate product (preferably a storable intermediate product) in a simple fashion in a clinical environment by medical personnel into a ready-to-use form. Consequently, it only comprises pharmaceutically acceptable components.

Within the scope of the invention, the term curcumin derivative means natural and synthetic curcumin derivatives. Examples include naturally occurring curcuminoids. These are plant secondary metabolites that occur in the rootstocks of different curcuma plants such as e.g. *Curcuma longa*. The term curcuminoids covers the three substances curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. From a chemical point of view, curcuminoids are conjugated diarylheptanoids, i.e., polyphenols in the broader sense.

**Table 1:** Physical and chemical properties of curcuminoids [Govindarajan, 1980; Pedersen et al., 1985; Tønnesen et al., 1995].

Trivial name	CUR	Demethoxy-CUR	Bisdemethoxy-CUR
Chemical name	Diferuloylmethane	4-Hydroxycinnamoyl feruloyl methane	Bis-4-hydroxycinnamoyl methane
Total formula	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>
Molecular weight (g/mol)	368.39	338.36	308.33
Appearance	Yellow, crystalline powder	Orange-yellow, amorphous product	Yellow slabs
Melting point (°C)	182-183	172-174	223-224
Max. absorption (EtOH)	427	424	418
Solubility	Insoluble in water, hexane, ether; soluble in alcohol, acetone, glacial acetic acid, organic solvents		

Furthermore, synthetically modified molecules can be produced, which have identical or similar physical and chemical properties, but can be physiologically more active. One example is EF-24:



EF-24 is an IKK inhibitor and synthetic curcumin analog. EF-24 is more potent than curcumin and has a considerably higher bioavailability; in addition, its potency in inducing cell death is 10 times greater. It has been shown to be more effective than cisplatin in anti-tumor screening, and has a significantly lower potential of inducing adverse effects.

According to the invention, the curcumin derivatives are therefore preferably selected from the group comprising demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin and EF-24.

Curcumin is available in various tautomeric forms; a keto-enol tautomerism exists between a keto form and two equivalent enol forms. The keto-enol structure represents the unstable position of the curcumin molecule.

The chemical stability of curcumin in aqueous solutions is pH dependent. Under neutral to basic conditions, curcumin in aqueous solution is not stable. In alkaline solution, the dissociation of the enol takes place first (pKa 7.8), as a result of which the negative charge above the aromatic compounds is stabilized and the conjugated diene structure is destroyed. The successive dissociation of the phenols subsequently follows in the alkaline environment (pKa 8.5 and 9.0).

Since the hydroxyl groups are present in undissociated form when the pH is acidic, the curcuminoids' stability is greater in this environment. The invention has recognized that curcumin does not disintegrate

because of the higher physiological pH when it enters the blood stream, but binds to plasma protein and thus remains in the blood circulation. One attempt at explaining this phenomenon, which does not commit the applicant and limit the scope of protection, is that curcumin represents a lipophilic and polyphenolic compound and is therefore capable of interacting with macromolecules.

The formulation according to the invention preferably contains at most 5% by weight, more preferably at most 3% by weight, of water, and more preferably it is free from water. Free from water means that no water is added or at the very most is added in such quantities that the keto-enol balance described above is not impaired.

The invention provides curcumin or a curcumin derivative as a storable and relatively concentrated solution; an infusion solution can be produced in a simple fashion and in a clinical environment using the formulation according to the invention, in which curcumin is dissolved in an aqueous environment and can therefore easily be administered intravenously. The invention has realized that curcumin can be brought into a relatively concentrated alcoholic solution, which allows the stable storage; according to the invention, the shelf life of said concentrate can be 2 years or longer.

A physiologically acceptable pH is achieved in the aqueous environment because of the acid present in the alcoholic concentrate when an infusion solution is produced with the formulation according to the invention. The resulting infusion solution preferably has a pH in the range of a weak acid. For example, the addition of citric acid to the concentrate achieves a pH from 5.5 to 6.0 in the aqueous infusion solution, which remains stable for the entire duration of the infusion. The solubilizer according to the invention helps to ensure that curcumin remains in solution and does not precipitate in the aqueous environment after an aqueous infusion solution has been prepared using the pharmaceutical formulation.

Ethanol is the particularly preferable type of alcohol used as solvent. The alcohol content preferably amounts to 40 to 90% by weight, more preferably to 40 to 70% by weight.

Inorganic acids such as e.g. phosphoric acid or hydrochloric acid can in principle be considered as acids. Organic acids are preferable. Suitable organic acids should preferably be provided in pure crystalline form, advantageously however at least in anhydrous form. Preferably, they should be soluble by at least 1% by weight in the used alcohol. The acid anion may not be a toxic substance, because it must be tolerable when administered intravenously. Preferable organic acids are tartaric acid, succinic acid, ethanoic acid, particularly preferably citric acid and ascorbic acid.

Ascorbic acid slows the degradation of curcumin in aqueous medium and thus also stabilizes an aqueous infusion solution produced with the concentrate according to the invention. Ascorbic acid is physiologically active and is also used therapeutically as infusion solution.

The solubilizers are preferably selected from the group comprising surfactants and solubilizing polymers. Polyvinylpyrrolidones, adducts of ethylene oxide to castor oil, polyethylene glycols and polysorbates are particularly preferable among the solubilizing polymers. Suitable solubilizers can be obtained for example from the company BASF and are described in the brochure entitled "Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers" (Solubilizer Compendium, October 2011, editor: Thomas Reintjes).

A suitable ethylene oxide adduct of castor oil can be obtained for example from BASF under the name Kolliphor ELP.

As an example, Polysorbate 80 (also known as Tween 80) is suitable among the polysorbates.

The pharmaceutical formulation according to the invention can preferably contain 0.2 to 3% by weight, preferably 0.5 to 2% by weight, more preferably 0.5 to 1.5% by weight, of curcumin or curcumin derivative. The citric acid content (if applicable) preferably amounts to 0.2 to 1% by weight, more preferably to 0.3 to 0.5% by weight. The ascorbic acid content (if applicable) preferably amounts to 0.05 to 0.4% by weight, preferably to 0.07 to 0.15% by weight.

According to the invention, the ratio of citric acid (if applicable) to curcumin or curcumin derivative preferably amounts to 10 to 100 parts by weight, preferably to 15 to 50 parts by weight of citric acid per 100 parts by weight of curcumin or curcumin derivative. If ascorbic acid is added, 3 to 30 parts by weight, preferably 4 to 20 parts by weight of ascorbic acid are used per 100 parts by weight of curcumin or curcumin derivative.

The weight ratio of alcohol to solubilizer preferably amounts to 2:1 to 1:4, more preferably to 1:1 to 1:3.

Moreover, the subject matter of the invention is a method for producing a pharmaceutical formulation according to the invention. The method comprises the following steps:

- a. dissolving the curcumin or curcumin derivative in alcohol,
- b. adding the acid,
- c. mixing the solubilizer with alcohol,
- d. mixing the components contained in b) and c).

A curcumin solution in alcohol (preferably ethanol) is produced first; in so doing, heating it up can be preferable (for example, to about 70°C) to accelerate the dissolution process. The acid can already be present in the alcohol in dissolved form or it can be dissolved in the warm alcoholic curcumin solution.

A single-phase mixture of the solubilizer with alcohol is produced in a further step; said solution produced in step c) is added to the curcumin solution until the desired volume of the pharmaceutical formulation is obtained.

An infusion solution comprising a carrier solution and a pharmaceutical formulation according to the invention dissolved in said carrier solution is another subject matter of the invention. According to the invention, the carrier solution can in particular be isotonic saline solution, a glucose solution (for example 5% aqueous glucose solution) or another solution acceptable for infusion purposes.

The infusion solution according to the invention is a single-phase solution, in which curcumin or the curcumin derivative is present in dissolved form. The solubilizers contained in the pharmaceutical formulation according to the invention help ensure that the curcumin or the curcumin derivative does not precipitate but remains in solution when the infusion solution according to the invention is produced with the pharmaceutical formulation according to the invention and the carrier solution. The acid contained in the pharmaceutical formulation sets the desired physiological pH in the aqueous environment of the infusion solution.

When an isotonic saline solution is used as carrier solution, a citric acid/citrate buffer develops in the infusion solution according to the infusion, which sets and buffers the desired pH value (preferably 5 to 7, more preferably 5.5 to 6.5).

An infusion solution according to the invention can preferably contain 0.2 to 4 mg, more preferably 0.5 to 1 mg of curcumin or curcumin derivative per ml of infusion solution.

For example, 500 ml of infusion solution can comprise between 250 and 450 mg of curcumin within the scope of the invention. A curcumin quantity required for a systemic therapy can be administered with the intravenous administration of the infusion solution over a period of, for example, 90 min.

Furthermore, the subject matter of the invention is a pharmaceutical formulation according to the invention or an infusion solution for use as a medication, in particular an antineoplastic drug.

Exemplary embodiments of the invention are described below.

### **Example 1**

100 mg of curcumin are dissolved in 3.8 ml of absolute ethanol while stirring and heating to approximately 70°C. A clear, dark yellow solution has formed after 15 min.

40.7 mg of citric acid are dissolved without water in this solution.

25.88 g of Kalliphor ELP are mixed with 12.37 g of absolute ethanol. The mixture produced in this fashion is used to top up the previously produced curcumin solution to 10 ml.

The obtained solution is sterile filtered and autoclaved at 121°C.

A storable pharmaceutical formulation comprising curcumin in dissolved form is obtained in this fashion.

### **Example 2**

To produce an infusion solution, the pharmaceutical formulation according to example 1 is poured into a carrier solution (preferably isotonic saline solution or 5% glucose solution), such that a curcumin concentration of 0.5 to 1 mg/mL is achieved in said infusion solution.

### **Example 3**

An alcohol with a proportion of water is used as solvent in this example.

100 mg of curcumin are dissolved in 3.8 ml of 70% ethanol (the remainder is water) while stirring and heating to approximately 70°C. A clear, dark yellow solution has formed after 15 min.

10 mg of ascorbic acid are dissolved without water in said solution.

25.88 g of Kalliphor ELP are mixed with 12.37 g of absolute ethanol. The mixture produced in this fashion is used to top up the previously produced curcumin solution to 10 ml.

The obtained solution is sterile filtered and autoclaved at 121°C.

A storable pharmaceutical formulation comprising curcumin in dissolved form is obtained in this fashion. The proportion of water is approximately 12% by weight.

A higher curcumin concentration is dissolved in the pharmaceutical formulation in examples 4 and 5 below.

#### Example 4

150 mg of curcumin are dissolved in 4 ml of absolute ethanol while stirring and heating to approximately 70°C. A clear, dark yellow solution has formed after 15 min.

34 mg of citric acid are dissolved without water in said solution.

25.88 g of Kalliphor ELP are mixed with 12.37 g of absolute ethanol. The mixture produced in this fashion is used to top up the previously produced curcumin solution to 10 ml.

The obtained solution is sterile filtered and autoclaved at 121°C.

A storable pharmaceutical formulation comprising curcumin in dissolved form is obtained in this fashion.

#### Example 5

150 mg of curcumin are dissolved in 4 ml of absolute ethanol while stirring and heating to approximately 70°C. A clear, dark yellow solution has formed after 15 min.

10 mg of ascorbic acid are dissolved without water in said solution.

25.88 g of Kalliphor ELP are mixed with 12.37 g of absolute ethanol. The mixture produced in this fashion is used to top up the previously produced curcumin solution to 10 ml.

The obtained solution is sterile filtered and autoclaved at 121°C.

A storable pharmaceutical formulation comprising curcumin in dissolved form is obtained in this fashion.

(11) **8855**

(97) EP3334431 / 24/09/2019

(96) 16766384.8 / 09/08/2016

(22) 06/12/2019

(21) AL/P/ 2019/859

(54) **5-BROMO-2,6-DI-(1H-PIRAZOL-L-IL)PIRIMIDIN-4-AMINE PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E KANCERIT**

07/02/2020

(30) 15382425 10/08/2015 EP and 201662335984 P 12/05/2016 US

(71) Novartis AG and Palobiofarma, S.L.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH ;Avenida Ernest Lluch 32 TCM2-0207, 08302 Mataro (Barcelona), ES

(72) CASTRO-PALOMINO LARIA, Julio Cesar (PALOBIOFARMA S.L.Avenida Ernest Lluch

32TCM2-0207, 08302 Mataro (Barcelona)); BILIC, Sanela (Novartis Pharmaceuticals CorporationOne

Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080); CAMACHO GOMEZ, Juan Alberto

(PALOBIOFARMA S.L.Avenida Ernest Lluch 32TCM2-0207, 08302 Mataro (Barcelona)); CAMERON,

John Scott (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc.220 Massachusetts Avenue, Cambridge,

Massachusetts 02139) ;HOWARD, JR., Danny Roland (Novartis Pharmaceuticals CorporationOne Health

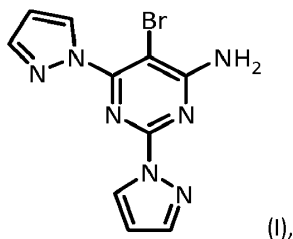
Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

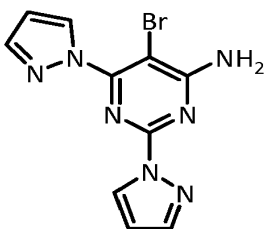


(57) 1. Një produkt kombinimi që përfshin një përbërje të formulës (I):



ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme ose ko-kristal të saj, dhe një ose më shumë agjentë imunoterapeutik zgjedhur nga grupi i përbërë prej një antitrupi anti-CTLA4, një antitrupi anti-PD-1 dhe një antitrupi anti-PD-L1.

2. Një përbërje e Formulës (I):



3. Përbërja ose produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 2, ku kanceri është një kancer mushkërie (*p.sh.*, një kancer mushkërie i qelizës jo-të vogël (NSCLC) (*p.sh.*, një NSCLC me histologji skuamoze dhe/ose jo skuamoze, ose një NSCLC adenokarcinoma)), një melanomë (*p.sh.*, një melanomë e avancuar), një kancer renal (*p.sh.*, një karcinomë e qelizës renale), një kancer mëlçie, një mielomë (*p.sh.*, një mielomë e shumëfishtë), një kancer prostate, një kancer gjiri (*p.sh.*, një kancer gjiri që nuk shpreh një, dy ose prej të gjithëve receptorin estrogjen, receptorin progesteron, ose Her2/neu, *p.sh.*, një kancer gjiri negativ të trefishtë), një kancer kolorektal, një kancer pankreatik, një kancer koke dhe qafe (*p.sh.*, karcinoma e qelizë skuamoze e qafës dhe kokës (HNSCC), kanceri anal, kanceri gastro-ezofagial, kanceri i tiroides, kanceri cervikal, një sëmundje limfoproliferative (*p.sh.*, një sëmundje limfoproliferative post-transplanti) ose një kancer hematologjik, limfoma e qelizës-T, limfoma e qelizës-B, një limfomë jo-Hogdkin, ose një leucemi (*p.sh.*, një leucemi mieloide ose një leucemi limfoide).

4. Përbërja ose produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 2, ku kanceri është kancer mushkërie (skuamoz), kancer mushkërie (adenokarcinomë), kancer qafe dhe koke, kancer cervikal (skuamoz), kancer stomaku, kancer tiroide, melanoma, kancer nazofaringal, ose kancer gjiri.

5. Përbërja ose produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 2, ku kanceri është kancer mushkërie ose kancer mushkërie i qelizës jo-të vogël.
6. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 2, 3, 4 ose 5 ku agjenti imunoterapeutik është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pembrolizumab, CT-011, AMP-224, MPDL3280A, MEDI4736 dhe MDX-1105.
7. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 2, 3, 4 ose 5 ku agjenti imunoterapeutik është zgjedhur nga grupi i përbërë prej MPDL3280A, MEDI4736 dhe MDX-1105.
8. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 2, 3, 4 ose 5 ku agjenti imunoterapeutik është zgjedhur nga grupi i përbërë prej nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab dhe AMP-224.
9. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 2, 3, 4 ose 5 ku agjenti imunoterapeutik është një antitrop anti-PD-1.
10. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 9 ku antitropi anti-PD-1 përfshin:
  - (a) një rajon variabël të zinxhirit të rëndë (VH) që përfshin një sekuencë amino acidi VHCDR1 prej SEQ ID NO: 4, një sekuencë amino acidi VHCDR2 prej SEQ ID NO: 5, dhe një sekuencë amino acidi VHCDR3 prej SEQ ID NO: 3; dhe një rajon variabël të zinxhirit të lehtë (VL) që përfshin një sekuencë amino acidi VLCDR1 prej SEQ ID NO: 13, një sekuencë amino acidi VLCDR2 prej SEQ ID NO: 14, dhe një sekuencë amino acidi VLCDR3 prej SEQ ID NO: 33;
  - (b) një VH që përfshin një sekuencë amino acidi VHCDR1 prej SEQ ID NO: 1; një sekuencë amino acidi VHCDR2 prej SEQ ID NO: 2; dhe një sekuencë amino acidi VHCDR3 prej SEQ ID NO: 3; dhe një VL që përfshin një sekuencë amino acidi VLCDR1 prej SEQ ID NO: 10, një sekuencë amino acidi VLCDR2 prej SEQ ID NO: 11, dhe një sekuencë amino acidi VLCDR3 prej SEQ ID NO: 32;
  - (c) një VH që përfshin një sekuencë amino acidi VHCDR1 prej SEQ ID NO: 224, një sekuencë amino acidi VHCDR2 prej SEQ ID NO: 5, dhe një sekuencë amino acidi VHCDR3 prej SEQ ID NO: 3; dhe një VL që përfshin një sekuencë amino acidi VLCDR1 prej SEQ ID NO: 13, një sekuencë amino acidi VLCDR2 prej SEQ ID NO: 14, dhe një sekuencë amino acidi VLCDR3 prej SEQ ID NO: 33; ose
  - (d) një VH që përfshin një sekuencë amino acidi VHCDR1 prej SEQ ID NO: 224; një sekuencë amino acidi VHCDR2 prej SEQ ID NO: 2; dhe një sekuencë amino acidi VHCDR3 prej SEQ ID NO: 3;

NO: 3; dhe një VL që përfshin një sekuencë amino acidi VLCDR1 prej SEQ ID NO: 10, një sekuencë amino acidi VLCDR2 prej SEQ ID NO: 11, dhe një sekuencë amino acidi VLCDR3 prej SEQ ID NO: 32.

11. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 9 ose 10, ku antitrupi anti-PD-1 përfshin një fushë variable të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide prej SEQ ID NO: 38 dhe një fushë variable të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide prej SEQ ID NO: 70.
12. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 9, 10 ose 11, ku antitrupi anti-PD-1 përfshin: një zinxhir të rëndë që përfshin sekuencën amino acide prej SEQ ID NO: 91 dhe një zinxhir të lehtë që përfshin sekuencën amino acide prej SEQ ID NO: 72.
13. Produkti i kombinimit për përdorim sipas njërit prej pretendimeve 9 deri në 12, ku molekula e antitropit anti-PD-1 është administruar në një dozë prej rreth 300 mg një herë çdo tre javë, ose ku molekula e antitropit anti-PD-1 është administruar në një dozë prej rreth 400 mg një herë çdo katër javë.
14. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 2, 3, 4 ose 5, ku agjenti imunoterapeutik është një antitrop anti-PD-L1.
15. Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 14, ku molekula e antitropit anti PD-L1 përfshin:
  - (a) një rajon variabël të zinxhirit të rëndë (VH) që përfshin një sekuencë amino acidi VHCDR1 prej SEQ ID NO: 228, një sekuencë amino acidi VHCDR2 prej SEQ ID NO: 229, dhe një sekuencë amino acidi VHCDR3 prej SEQ ID NO: 227; dhe një rajon variabël të zinxhirit të lehtë (VL) që përfshin një sekuencë amino acidi VLCDR1 prej SEQ ID NO: 233, një sekuencë amino acidi VLCDR2 prej SEQ ID NO: 234, dhe një sekuencë amino acidi VLCDR3 prej SEQ ID NO: 235;
  - (b) një VH që përfshin një sekuencë amino acidi VHCDR1 prej SEQ ID NO: 225; një sekuencë amino acidi VHCDR2 prej SEQ ID NO: 226; dhe një sekuencë amino acidi VHCDR3 prej SEQ ID NO: 227; dhe një VL që përfshin një sekuencë amino acidi VLCDR1 prej SEQ ID NO: 230, një sekuencë amino acidi VLCDR2 prej SEQ ID NO: 231, dhe një sekuencë amino acidi VLCDR3 prej SEQ ID NO: 232;

(c) një VH që përfshin një sekuencë amino acidi VHCDR1 prej SEQ ID NO: 244, një sekuencë amino acidi VHCDR2 prej SEQ ID NO: 229, dhe një sekuencë amino acidi VHCDR3 prej SEQ ID NO: 227; dhe një VL që përfshin një sekuencë amino acidi VLCDR1 prej SEQ ID NO: 233, një sekuencë amino acidi VLCDR2 prej SEQ ID NO: 234, dhe një sekuencë amino acidi VLCDR3 prej SEQ ID NO: 235; ose

(d) një VH që përfshin një sekuencë amino acidi VHCDR1 prej SEQ ID NO: 244; një sekuencë amino acidi VHCDR2 prej SEQ ID NO: 226; dhe një sekuencë amino acidi VHCDR3 prej SEQ ID NO: 227; dhe një VL që përfshin një sekuencë amino acidi VLCDR1 prej SEQ ID NO: 230, një sekuencë amino acidi VLCDR2 prej SEQ ID NO: 231, dhe një sekuencë amino acidi VLCDR3 prej SEQ ID NO: 232.

**16.** Produkti i kombinimit për përdorim sipas pretendimit 14 ose 15, ku molekula e antitropit anti-PD-L1 përfshin një fushë variable të zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën amino acide prej SEQ ID NO: 236 dhe një fushë variable të zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën amino acide prej SEQ ID NO: 239.

**17.** Produkti i kombinimit për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 2-16 ku kombinimi i agjentit imunoterapeutik është administruar sëbashku në një kompozim të vetëm ose administruar në mënyrë të ndarë në dy ose më shumë forma kompozimesh; ose ku agjenti imunoterapeutik është administruar njëkohësisht me, përpara, ose pas, përbërjes së Formulës (I).

(11) **8857**

(97) EP3140318 / 30/10/2019

(96) 15721694.6 / 06/05/2015

(22) 06/12/2019

(21) AL/P/ 2019/860

(54) **ANTAGONISTËT E KANALIT TË KALIUMIT KV1.3**

07/02/2020

(30) 201408135 07/05/2014 GB

(71) selectION Therapeutics GmbH

Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried, DE

(72) KLOSTERMANN, Andreas (c/o Conogenetix Biosciences GmbH Am Klopferspitz 19, 82152

Martinsried) ;STOCKHAUS, Jörg (c/o Conogenetix Biosciences GmbH Am Klopferspitz 19, 82152 Martinsried)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

- (57) **1.** Një përbërje që përfshin ose që përbëhet prej një sekuence amino acidi të SEQ ID No.: 25.
- 2.** Një përbërje sipas pretendimit 1, ku përbërja është e aftë të lidhet në mënyrë selektive me kanalin e kaliumit Kv1.3.
- 3.** Një përbërje sipas pretendimeve 1 ose 2, ku përbërja është e aftë të lidhet në mënyrë selektive me kanalin e kaliumit Kv1.3 në krahasim me kanalin e kaliumit Kv1.1
- 4.** Një sekuencë acidi nukleik që kodon për një sekuencë amino acidi siç përmendet në çdonjë prej pretendimeve 1, 2, ose 3.
- 5.** Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1, 2, ose 3.
- 6.** Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1, 2, ose 3 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 5, ku përbërja ose kompozimi farmaceutik i sipërpërmendur është i përshtatshëm për administrim oral, nazal, sublingual, perkutan, intravenoz ose intramuskular
- 7.** Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1, 2, ose 3 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 5 ose 6 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundjeje autoimune, obezitetit, parodontitit dhe/ose refuzimit të transplantit të indeve.
- 8.** Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1, 2, ose 3 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 5 ose 6 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e një sëmundjeje autoimune, të zgjedhur nga grupi që përfshin sklerozën e shumëfishtë, artritin reumatoid, psoriasisin, diabetin tip-1, vaskulitin, sëmundjen e Hashimoto, sindromën e Sjogren, encefalomyelitin të përhapur akut (ADEM), sëmundjen Addison, spondilitin ankilues, sindromën e antitropit antifosfolipid (APS), aneminë aplastike, hepatitin autoimun, ooforitin autoimun, sëmundjen Celiac, sëmundjen Crohn, pemfigoidin gestacional, Përdhesin, sëmundjen Behcet, sindromën Goodpasture, sëmundjen Grave, sindromën Guillain-Barre, purpurën trombocitopenike idiopatike, sëmundjen e Kawasaki, lupusin eritematoz, miasteninë gravis, sindromën e opsoklonus mioklonus, neuritin optik, tiroiditin Ord, pemfigusin, aneminë perkuloze, poliartritin (tek qentë), cirrozën biliare primare, sindromën Reiter, arteritin Takayasu, arteritin e përkohshëm, aneminë e ngrohtë autoimune hemolitike dhe granulomatozën e Wegener.
- 9.** Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1, 2, ose 3 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 5 ose 6 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e artritis reumatoid.

(11) **8862**

(97) EP3122775 / 13/11/2019

(96) 15712629.3 / 26/03/2015

(22) 10/12/2019

(21) AL/P/ 2019/866

(54) **ANTITRUPA MONOKLONAL PËR RRRITJE DHE DIFERENCIM TË FAKTORIT 15 (GDF-15), DHE PËRDORIMET E TYRE PËR TRAJTIMIN E KAHEKSISË SE KANCERIT DHE KANCERIT**

13/02/2020

(30) 201405475 26/03/2014 GB and 201405477 26/03/2014 GB

(71) Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Sanderring 2, 97070 Würzburg, DE

(72) WISCHHUSEN, Jörg (Leutfresserweg 14a, 97082 Würzburg); JUNKER, Markus (Schwarzwaldstr.

27, 69124 Heidelberg); SCHÄFER, Tina (Sternstrasse 10, 97074 Würzburg); PÜHRINGER, Dirk

(Konrad-Adenauer-Strasse 11, 97222 Rimpar)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një antitrop monoklonal i aftë të lidhet me GDF-15 human, ose një pjesë antigjen-lidhëse të saj, ku lidhja është lidhje me një epitop konformues ose ndërprerës në GDF-15 human të përfshirë nga sekuenca aminoacide të SEQ ID No: 25 dhe SEQ ID No: 26, ku domeini konstant i zinxhirit të rëndë përfshin

sekuencën aminoacide të SEQ ID No: 29, ose një sekuencë aminoacide të paktën 85% identike me të, dhe ku domeini konstant i zinxhirit të lehtë përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID No: 32, ose një sekuencë aminoacide të paktën 85% identike me të.

**2.** Një antittrup monoklonal i aftë të lidhet me GDF-15 human, ose një pjesë antigjen-lidhëse të saj, ku domeini variabël i zinxhirit të rëndë përfshin një rajon CDR3 duke përfshirë sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 5, dhe ku domeini variabël i zinxhirit të lehtë përfshin një rajon CDR3 që përfshin një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 7,

ku domeini konstant i zinxhirit të rëndë përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID No: 29, ose një sekuencë aminoacide të paktën 85% identike me të, ku domeini konstant i zinxhirit të lehtë përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID No: 32, ose një sekuencë aminoacide të paktën 85% identike me të, ku domeini variabël i zinxhirit të rëndë përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID No: 28, dhe ku domeini variabël i zinxhirit të lehtë përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID No: 31.

**3.** Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj e çdonjë prej pretendimeve 1-2, ku antitrupi është një antitrup i humanizuar.

**4.** Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në mjekësi.

**5.** Një antitrup ose një pjesë antigjen-lidhëse e saj sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3, për përdorim në një metodë për trajtimin e kaheksisë së kancerit në një gjitar.

**6.** Një antitrup ose një pjesë antigjen-lidhëse e saj sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3, për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit në një gjitar.

**7.** Një set që përfshin antitrupin ose pjesën antigjen-lidhëse të saj të çdonjë prej pretendimeve 1-3.

**8.** Një vektor shprehës që përfshin një sekuencë nukleotide që kodon një antitrup ose një pjesë antigjen-lidhëse të saj sipas çdonjë prej pretendimeve 1-3.

**9.** Një linjë qelize e aftë të prodhojë një antitrup ose pjesë antigjen-lidhëse të saj sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3.

**10.** Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj sipas çdonjë prej pretendimeve 5 deri në 6 për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 5 deri në 6, ku metoda është një metodë për trajtimin e kancerit dhe trajtimin e kaheksisë së kancerit së bashku në të njëjtin gjitar.

**11.** Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj e çdonjë prej pretendimeve 5 deri në 6 ose 10 për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 5 deri në 6 ose 10, ku qelizat e kancerit të gjitarit prodhues që shprehin GDF-15 dhe/ose qelizat e kancerit të gjitarit që stimulon shprehje prodhuese të GDF-15 në qelizat jo-kanceroze të gjitarit.

**12.** Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj e çdonjë prej pretendimeve 5 deri në 6 ose 10 deri në 11 për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 5 deri në 6 ose 10 deri në 11, ku qelizat e kancerit të gjitarit prodhues shprehin GDF-15.

**13.** Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj të çdonjë prej pretendimeve 5 deri në 6 ose 10 deri në 12 për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 5 deri në 6 ose 10 deri në 12, ku gjitari është një pacient human.

**14.** Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj të çdonjë prej pretendimeve 10-13 për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 10-13, ose antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj e çdonjë prej pretendimeve 1 ose 3,

ku domeini variabël i zinxhirit të rëndë përfshin një rajon CDR3 që përfshin një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 5 ose një sekuencë aminoacide të paktën 90% identike me të, dhe ku domeini variabël i zinxhirit të lehtë përfshin një rajon CDR3 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 7 ose një sekuencë aminoacide prej të paktën 85% identike me të.

**15.** Antitropi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj të çdonjë prej pretendimeve 10-13 për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 10-13, ose antitropi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj e çdonjë prej pretendimeve 2 dhe 3, ku lidhja është lidhje me një epitop konformues ose ndërprerës në GDF-15 human që është përfshirë nga sekuencat aminoacide të SEQ ID No: 25 dhe SEQ ID No: 26.

**16.** Antitropi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj të çdonjë prej pretendimeve 10-15 për përdorimin sipas çdonjë prej pretendimeve 10-15, ose antitropi ose pjesa antigjen-lidhëse e saj e çdonjë prej pretendimeve 1-3, ku domeini variabël i zinxhirit të rëndë përfshin një rajon CDR1 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 3 dhe një rajon CDR2 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 4, dhe ku domeini variabël i zinxhirit të lehtë përfshin një rajon CDR1 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 6 dhe një rajon CDR2 që përfshin sekuencën aminoacide ser-ala-ser.

(11) **8866**

(97) EP3197898 / 27/11/2019

(96) 15843649.3 / 22/09/2015

(22) 10/12/2019

(21) AL/P/ 2019/868

(54) **PËRBËRJET E REJA IMIDAZOPIRIDAZINE DHE PËRDORIMI I TYRE**

13/02/2020

(30) 201410494483 24/09/2014 CN

(71) Hutchison Medipharma Limited

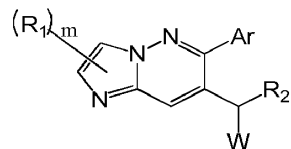
Building 4, 720 Cailun Road ZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203, CN

(72) ZHANG, Weihai (Building 4720 Cailun Road, ZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203); SU, Wei-Guo (Building 4720 Cailun Road, ZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203); DAI, Guangxiu (Building 4720 Cailun Road, ZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203); DENG, Wei (Building 4720 Cailun Road, ZJ. Hi-Tech Park, Shanghai 201203)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një përbërje e formulës (I):



(I)

dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, dhe tautomerë të tyre, ku

Ar është aril,

arili i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon karbociklik prej një unaze monociklike ose unaza të

fuzuara që përmbajnë 6-12 atome karboni unazor, ku të paktën një unazë është aromatike dhe asnjë prej unazave të tjera nuk është heteroaril;

ose heteroaril, heteroarili i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon aromatik monociklik që ka 5, 6 ose 7 atome unazore, dhe që përmbajnë 1 ose 2 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unazë, me atomet unazore të mbetura që janë karbon; ose një radikal hidrokarbon aromatik biciklik që ka 9 ose 10 atome unazore, dhe që përmbajnë 1, 2, 3 ose 4 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unaza, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike, ku numri total i atomeve S dhe O në grupin heteroaril e tejkalon 1, këto heteroatome nuk janë ngjitur me njëra-tjetrën, dhe grupi heteroaril i sipërpërmendur gjithashtu përmban këto ku heteroatomi N ngjan si oksid-N;

secili prej arilit të sipërpërmendur dhe heteroarilit është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga deuterium, halo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, -(C<sub>1-6</sub>alkil)OH, dhe -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alkil);

W është zgjedhur nga heteroaril dhe -N(R<sub>3</sub>)heteroaril, ku heteroarili i sipërpërmendur është një azot monociklik-që përmban radikal hidrokarboni aromatik që ka 5, 6 ose 7 atome unazorë, dhe që përmban 1 ose 2 heteroatome, ku heteroatomi(et) është/janë atome azot, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon; ose një azot-biciklik-që përmbajnë radikal hidrokarboni aromatik që ka 9 ose 10 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1, 2, 3 ose 4 heteroatome, ku heteroatomi(et) është/janë atome azot, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike; dhe grupi heteroaril i sipërpërmendur gjithashtu përmban këto ku heteroatomi N ngjan si oksid-N, dhe heteroarili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -C(O)N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril; në të cilin 5- ose 6-elementet heteroaril të sipërpërmendur janë radikal hidrokarboni aromatik monociklik që ka 5 ose 6 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1, 2 ose 3 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unazë, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, kur numri total i atomeve S dhe O në grupin heteroaril e tejkalon 1, këto heteroatome nuk janë ngjitur me njëra-tjetrën, dhe secili prej fenilit të sipërpërmendur ose 5- ose 6- elementeve heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësuesit e W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub>alkil);

R<sub>1</sub> është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, halo, dhe C<sub>1-6</sub> alkil;

R<sub>2</sub> është zgjedhur nga C<sub>1-6</sub> alkil;

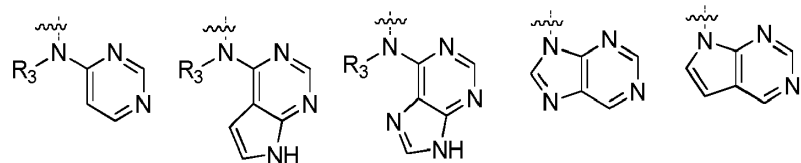
R<sub>3</sub> është H ose C<sub>1-6</sub> alkil;

m është 1 ose 2.



2. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga azot-që përmban heteroaril ose -N(R<sub>3</sub>) azot-që përmban heteroaril, ku azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej pirimidinil, pirrolopirimidinil dhe purinil, dhe është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur ose 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësuesit e W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil).

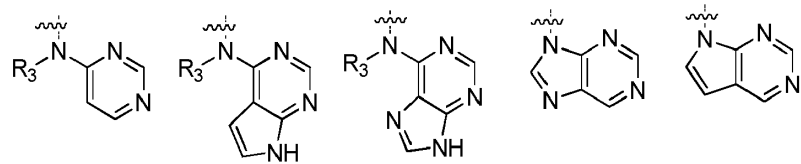
3. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur dhe 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësues të W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil),

ose

W është zgjedhur nga

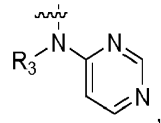


secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga kloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil është

zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub>alkil);

ose

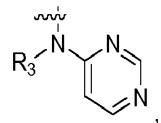
W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur dhe 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësues të W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil),

ose

W është



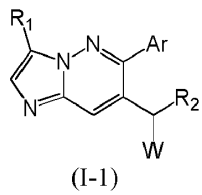
i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga kloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, piridil, oksadiazolil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, ose -O(C<sub>1-6</sub> alkil).

**4.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku Ar është zgjedhur nga fenil, naftil, piridil, pirazolil, kuinolil, tienil, benzotiazolil, indolil, dhe 2,3-dihidro-1,4-benzodioksinil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga D, halo, -CN, C<sub>1-6</sub> alkil, -(C<sub>1-6</sub> alkil)OH, C<sub>1-6</sub> haloalkil, dhe -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alkil), për shembull, Ar është fenil ose piridil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo (p.sh. fluoro), -CN, dhe C<sub>1-6</sub> haloalkil.

**5.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku R<sub>2</sub> është C<sub>1-4</sub> alkil, në mënyrë të preferueshme metil dhe etil; dhe/ose ku R<sub>3</sub> është H; dhe/ose

ku m është 1.

6. Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-5, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku formula (I) është formula (I-1),

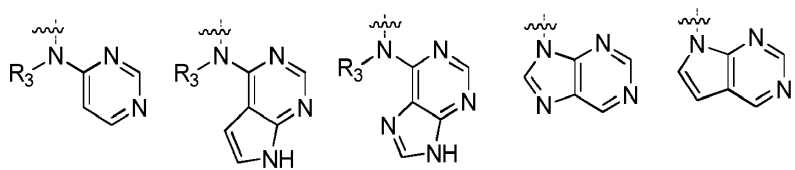


ku R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Ar dhe W janë siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1-5.

7. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga azot-që përmban heteroaril dhe -N(R<sub>3</sub>) azot-që përmban heteroaril, ku azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon aromatik monociklik që ka 6 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1 ose 2 N heteroatome në unazë, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ose një radikal hidrokarbon aromatik biciklik që ka 9 atome unazorë, dhe që përmbajnë 3 ose 4 N heteroatome në unaza, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike, dhe azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

ose

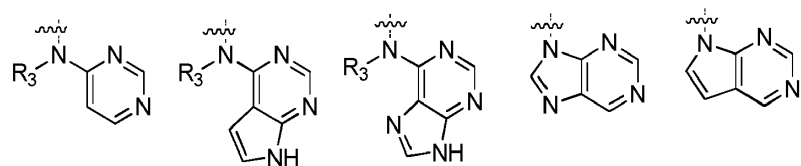
W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

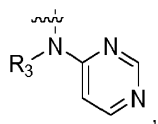
ose

W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga -CN, -NH<sub>2</sub>, dhe tetrazolil; ose

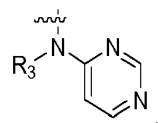
W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

ose

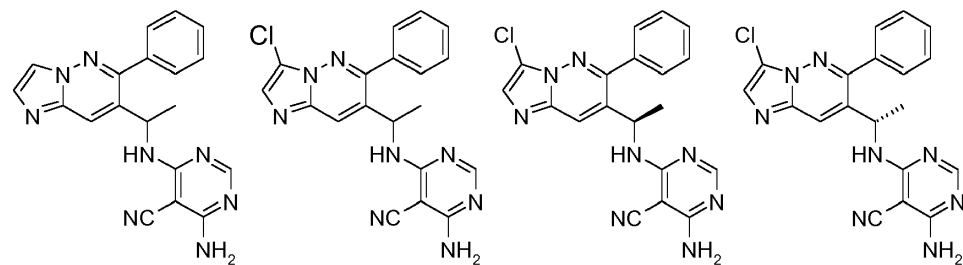
W është

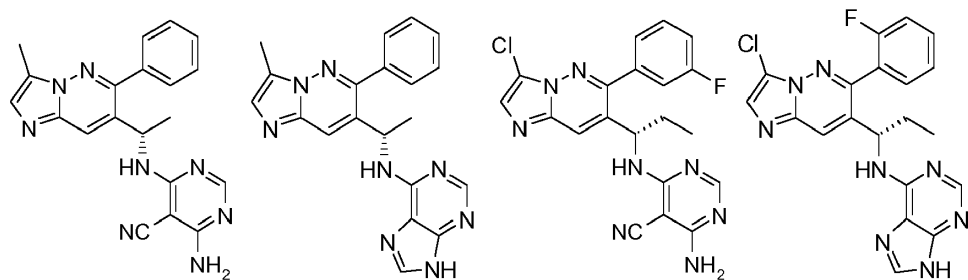
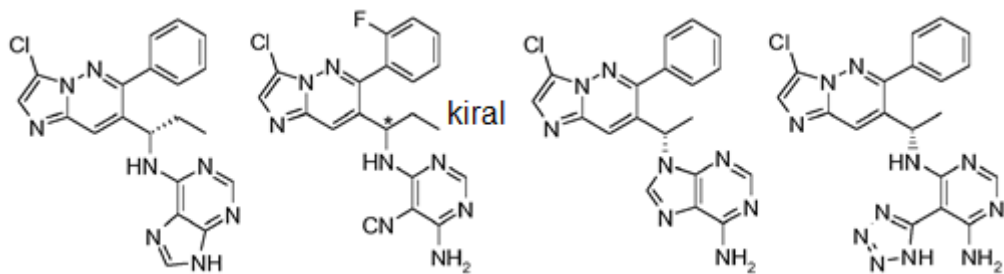
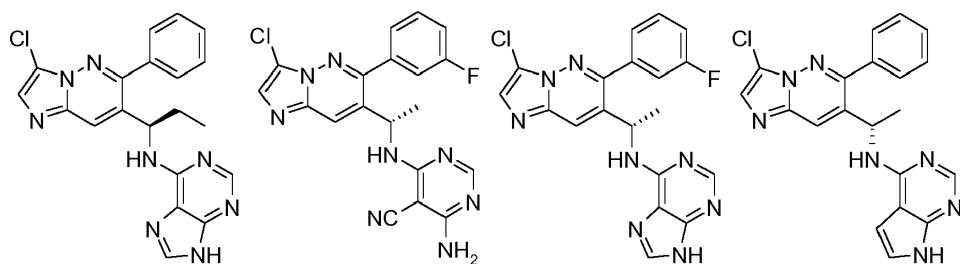
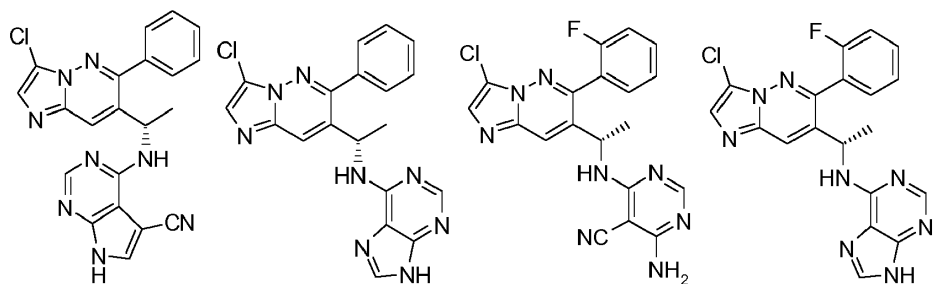
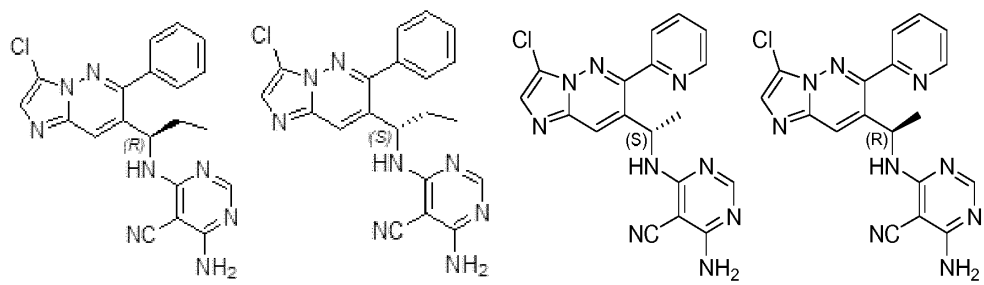


i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga -CN, -NH<sub>2</sub>, dhe tetrazolil.

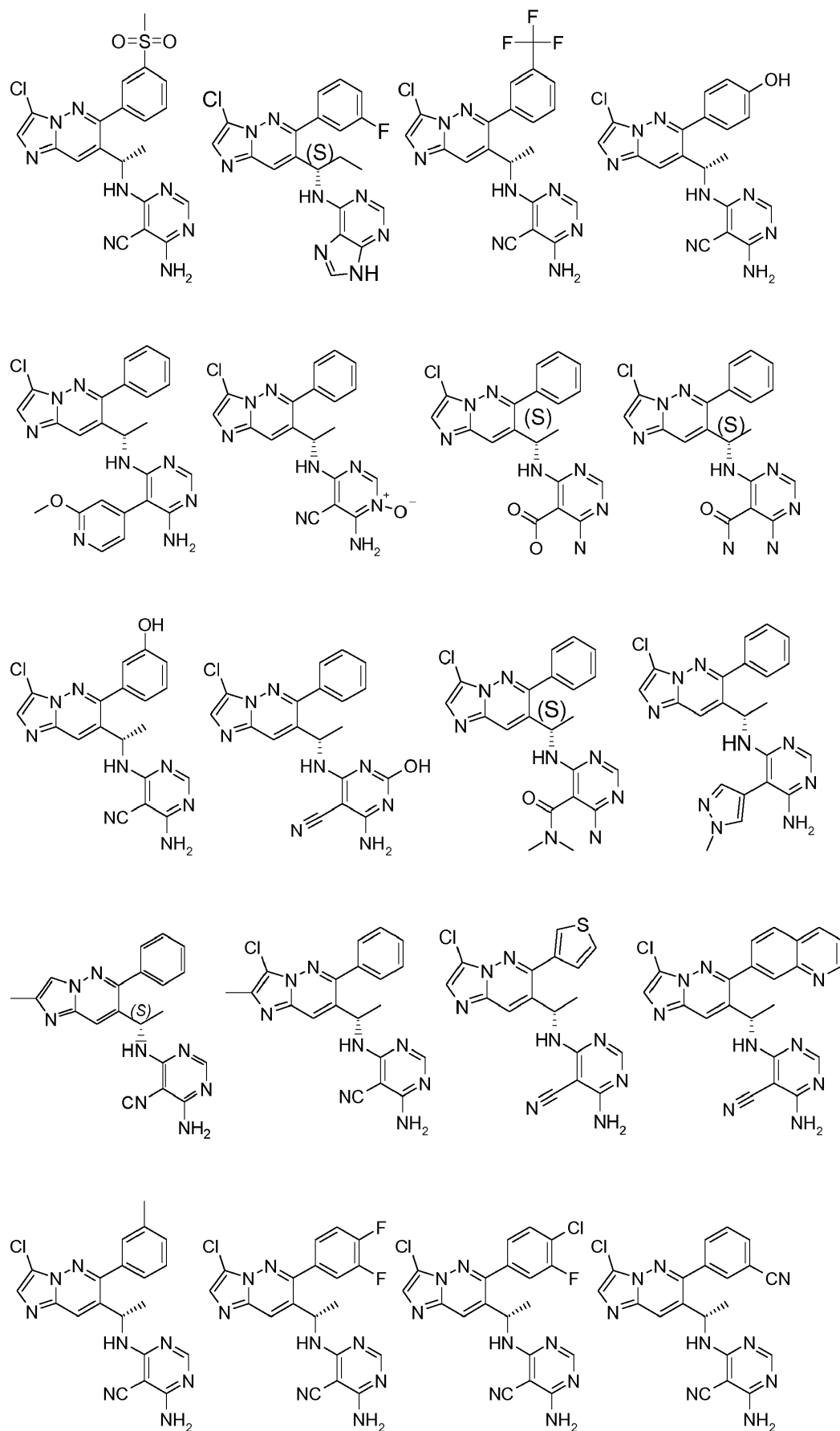
**8.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6 ose pretendimit 7, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diastomerë, tautomerë të tyre, ku Ar është zgjedhur nga fenil, naftil, piridil, pirazolil, kuinolil, tienil, dhe benzotiazolil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -CN, C<sub>1-6</sub> alkil, -(C<sub>1-6</sub>alkil)OH, dhe C<sub>1-6</sub> haloalkil.

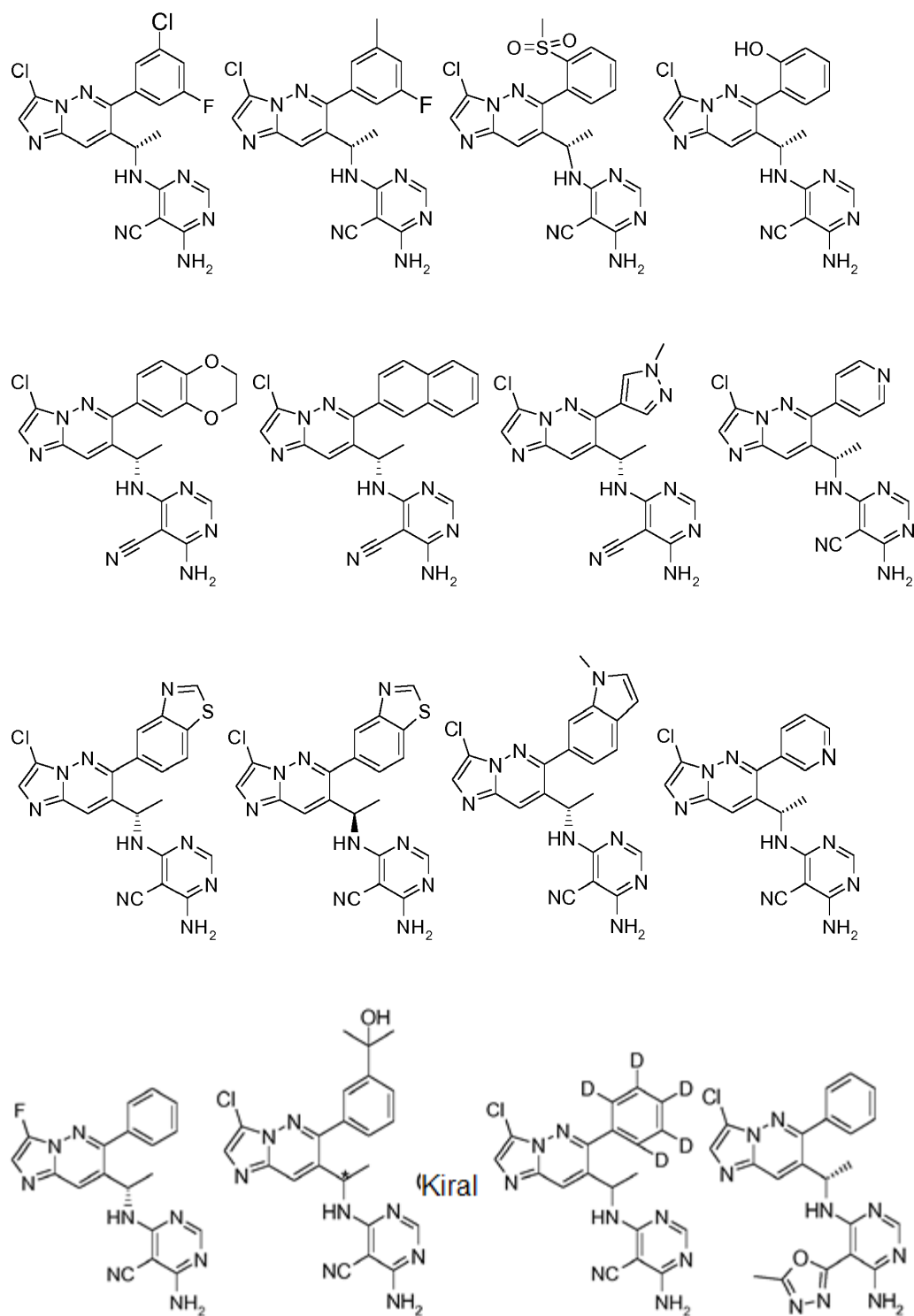
**9.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, i cili është zgjedhur nga:



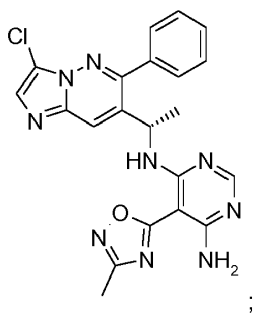












dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej tyre, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, dhe tautomerë të çdo njërit prej tyre.

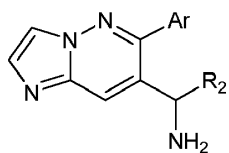
**10.** Një kompozim farmaceutik, që përfshin një përbërje të formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.

**11.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 për përdorim si një medikament.

**12.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundje përgjegjëse për frenimin e PI<sub>3</sub>K në një subjekt, ku sëmundja e sipërpërmendur përgjegjëse për frenimin e PI<sub>3</sub>K është një sëmundje inflamatore, sëmundje autoimune ose kancer.

**13.** Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12, ku sëmundja inflamatore e sipërpërmendur ose sëmundja autoimune është zgjedhur nga artriti reumatoid, sëmundja pulmonare obstruktive kronike (COPD), rhiniti alergjik, astma, lupusi, eritematoza e lupusit sistemik, psoriazis, dhe skleroza e shumëfishtë; kanceri i sipërpërmendur është një tumor solid ose një malinjanci hematologjike zgjedhur nga leukemia e tillë si leukemia limfocitike (ALL), leukemia mieloide akute (AML), leukemia limfocitike kronike (CLL) ose leukemia mielogjenoze kronike (CML); mieloma e shumëfishtë (MM); dhe limfoma e tillë si limfoma Hodgkin, limfoma jo-Hodgkin(NHL), limfoma e qelizave të mantelit (MCL), limfoma molikulare, limfoma e qelizës-B, limfoma e qelizës-T ose limfoma e qelizës-B të madhe difuze (DLBCL).

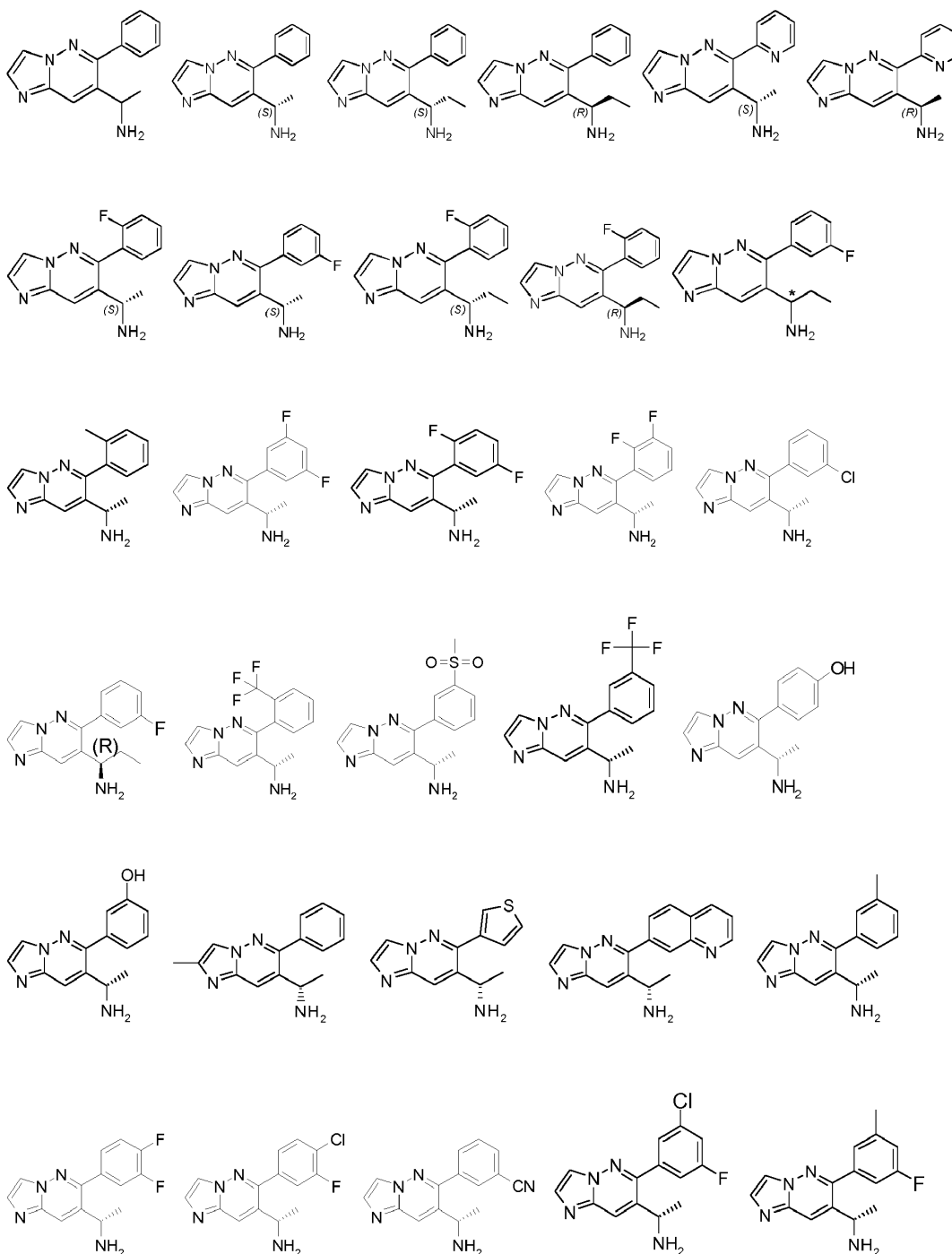
**14.** Një përbërje e formulës (II)

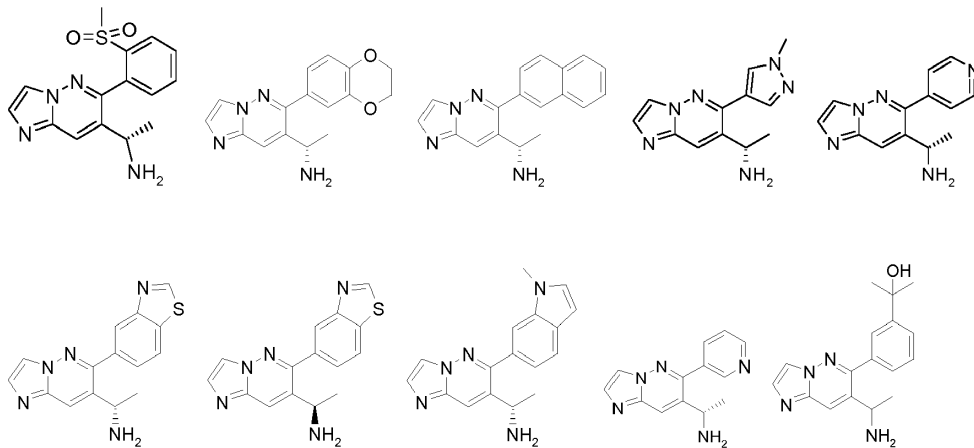


(II)

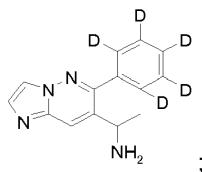
dhe/ose një kripë e saj; dhe/ose një përzierje racemike ose enantiomer i tyre; ku Ar dhe  $\text{R}_2$  janë përcaktuar si në çdo njërin prej pretendimeve 1-9.

15. Përbërja e formulës (II) sipas pretendimit 14, i cili është zgjedhur nga:





dhe



dhe kripërat e çdo njërit prej tyre.

(11) **8867**

(97) EP3010496 / 02/10/2019

(96) 14741388.4 / 18/06/2014

(22) 10/12/2019

(21) AL/P/ 2019/869

(54) **Aranginine per perdorim ne trajtimin dhe/ose parandalimin e osteoartritit**

14/02/2020

(30) MI20131028 20/06/2013 IT

(71) Italfarmaco SpA

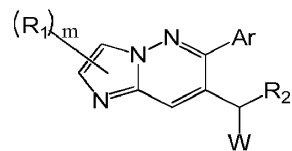
Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano, IT

(72) COLOMBO, Giuseppe (Strada Vicinale di San Carlo 10, I-20831 Seregno (MB)) ;PASCALE, Walter (Residenza Lago 461, I-20080 Basiglio (MI))

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino, Nd. 1, H. 34/Ap 28 Tiranë

(57) **1.** Një përbërje e formulës (I):



(I)

dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, dhe tautomerë të tyre, ku

Ar është aril,

arili i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon karbociklik prej një unaze monociklike ose unaza të fuzuara që përmbajnë 6-12 atome karboni unazor, ku të paktën një unazë është aromatike dhe asnjë prej unazave të tjera nuk është heteroaril;

ose heteroaril, heteroarili i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon aromatik monociklik që ka 5, 6 ose 7 atome unazore, dhe që përmbajnë 1 ose 2 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unazë, me atomet unazore të mbetura që janë karbon; ose një radikal hidrokarbon aromatik biciklik që ka 9 ose 10 atome unazore, dhe që përmbajnë 1, 2, 3 ose 4 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unaza, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike, ku numri total i atomeve S dhe O në grupin heteroaril e tejkalon 1, këto heteroatome nuk janë ngjitur me njëra-tjetrën, dhe grupi heteroaril i sipërpërmendur gjithashtu përmban këto ku heteroatomi N ngjan si oksid-N;

secili prej arilit të sipërpërmendur dhe heteroarilit është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga deuterium, halo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, -(C<sub>1-6</sub>alkil)OH, dhe -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alkil);

W është zgjedhur nga heteroaril dhe -N(R<sub>3</sub>)heteroaril, ku heteroarili i sipërpërmendur është një azot monociklik-që përmban radikal hidrokarboni aromatik që ka 5, 6 ose 7 atome unazorë, dhe që përmban 1 ose 2 heteroatome, ku heteroatomi(et) është/janë atome azot, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon; ose një azot-biciklik-që përmbajnë radikal hidrokarboni aromatik që ka 9 ose 10 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1, 2, 3 ose 4 heteroatome, ku heteroatomi(et) është/janë atome azot, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike; dhe grupi heteroaril i sipërpërmendur gjithashtu përmban këto ku heteroatomi N ngjan si oksid-N, dhe heteroarili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -C(O)N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril; në të cilin 5- ose 6-elementet heteroaril të sipërpërmendur janë radikal hidrokarboni aromatik monociklik që ka 5 ose 6 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1, 2 ose 3 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unazë, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, kur numri total i atomeve S dhe O në grupin heteroaril e tejkalon 1, këto heteroatome nuk janë ngjitur me njëra-tjetrën, dhe secili prej fenilit të sipërpërmendur ose 5- ose 6- elementeve heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësuesit e W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub>alkil);

R<sub>1</sub> është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, halo, dhe C<sub>1-6</sub> alkil;

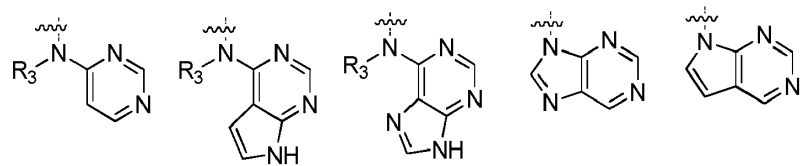
R<sub>2</sub> është zgjedhur nga C<sub>1-6</sub> alkil;

R<sub>3</sub> është H ose C<sub>1-6</sub> alkil;

m është 1 ose 2.

2. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga azot-që përmban heteroaril ose -N(R<sub>3</sub>) azot-që përmban heteroaril, ku azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej pirimidinil, pirrolopirimidinil dhe purinil, dhe është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur ose 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësuesit e W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil).

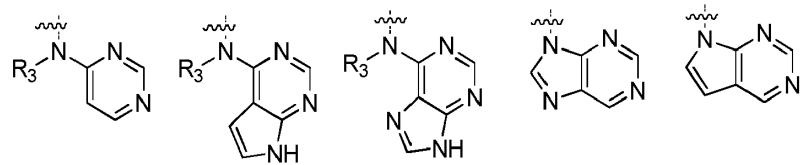
3. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur dhe 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësues të W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil),

ose

W është zgjedhur nga

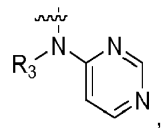


secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga kloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil;

në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub>alkil);

ose

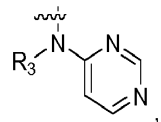
W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur dhe 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësues të W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil),

ose

W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga kloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, piridil, oksadiazolil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, ose -O(C<sub>1-6</sub> alkil).

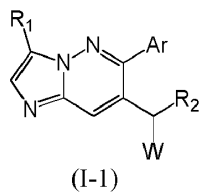
**4.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku Ar është zgjedhur nga fenil, naftil, piridil, pirazolil, kuinolil, tienil, benzotiazolil, indolil, dhe 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga D, halo, -CN, C<sub>1-6</sub> alkil, -(C<sub>1-6</sub> alkil)OH, C<sub>1-6</sub> haloalkil, dhe -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alkil), për shembull, Ar është fenil ose piridil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo (p.sh. fluoro), -CN, dhe C<sub>1-6</sub> haloalkil.

**5.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku R<sub>2</sub> është C<sub>1-4</sub> alkil, në mënyrë të preferueshme metil dhe etil; dhe/ose

ku  $R_3$  është H; dhe/ose

ku m është 1.

6. Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-5, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku formula (I) është formula (I-1),

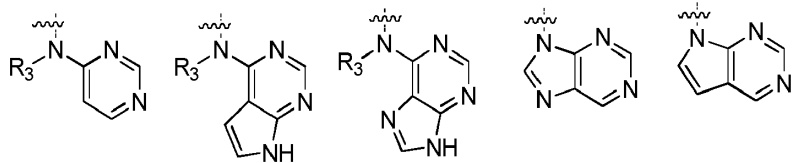


ku  $R_1$ ,  $R_2$ , Ar dhe W janë siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1-5.

7. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga azot-që përmban heteroaril dhe -N( $R_3$ ) azot-që përmban heteroaril, ku azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon aromatik monociklik që ka 6 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1 ose 2 N heteroatome në unazë, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ose një radikal hidrokarbon aromatik biciklik që ka 9 atome unazorë, dhe që përmbajnë 3 ose 4 N heteroatome në unaza, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike, dhe azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH,  $C_{1-6}$  alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_{1-6}$  alkil), -N( $C_{1-6}$  alkil)( $C_{1-6}$  alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

ose

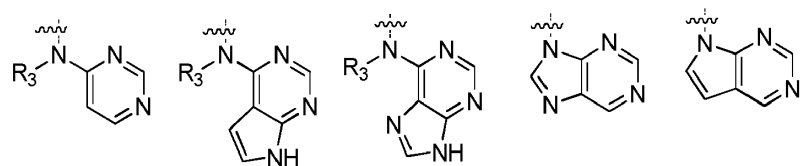
W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH,  $C_{1-6}$  alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_{1-6}$  alkil), -N( $C_{1-6}$  alkil)( $C_{1-6}$  alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

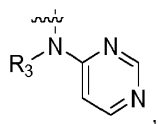
ose

W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga -CN, -NH<sub>2</sub>, dhe tetrazolil; ose

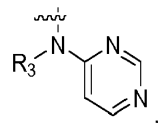
W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

ose

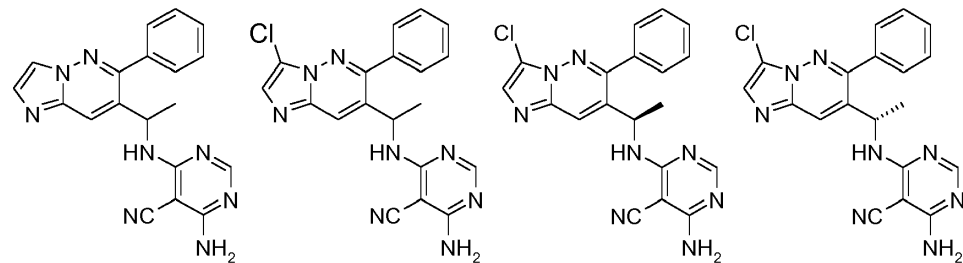
W është



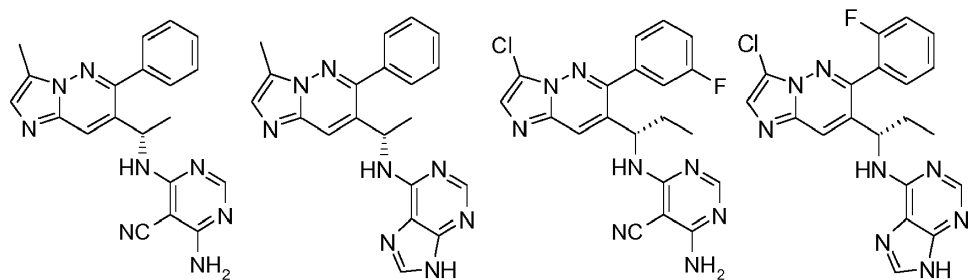
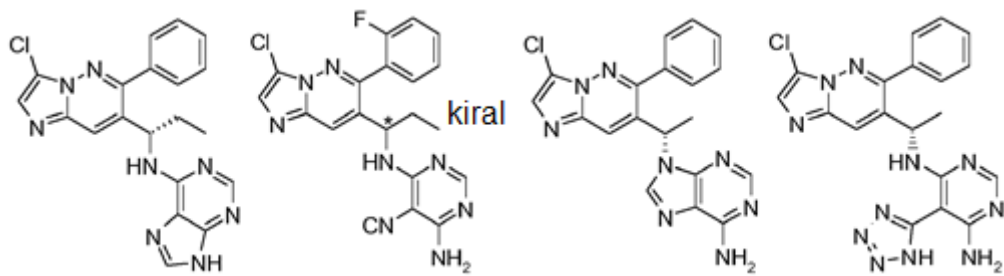
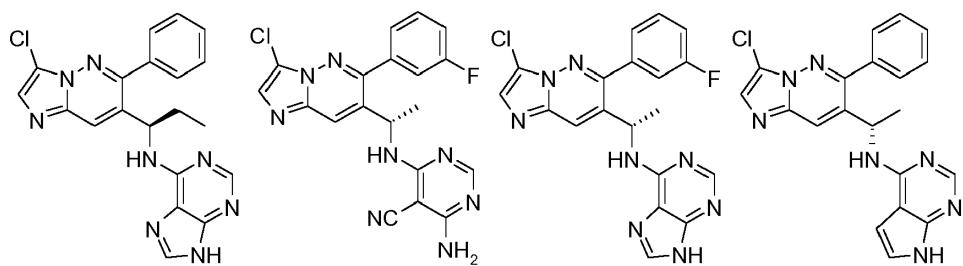
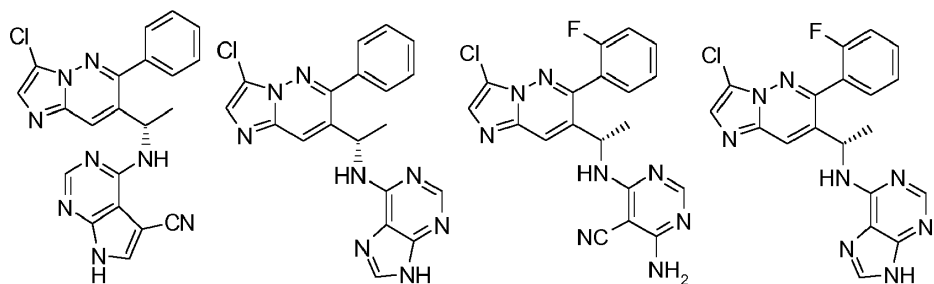
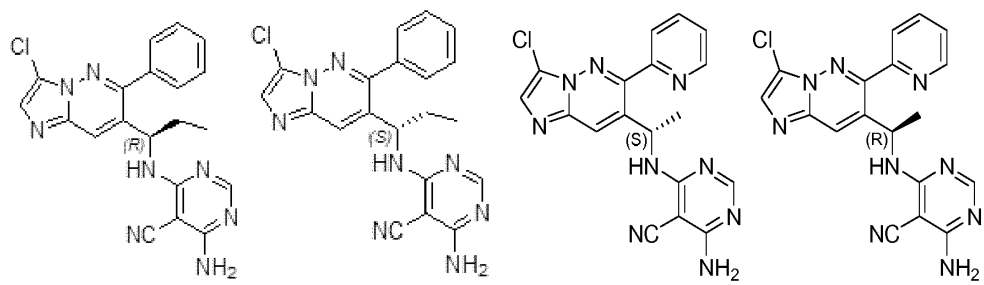
i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga -CN, -NH<sub>2</sub>, dhe tetrazolil.

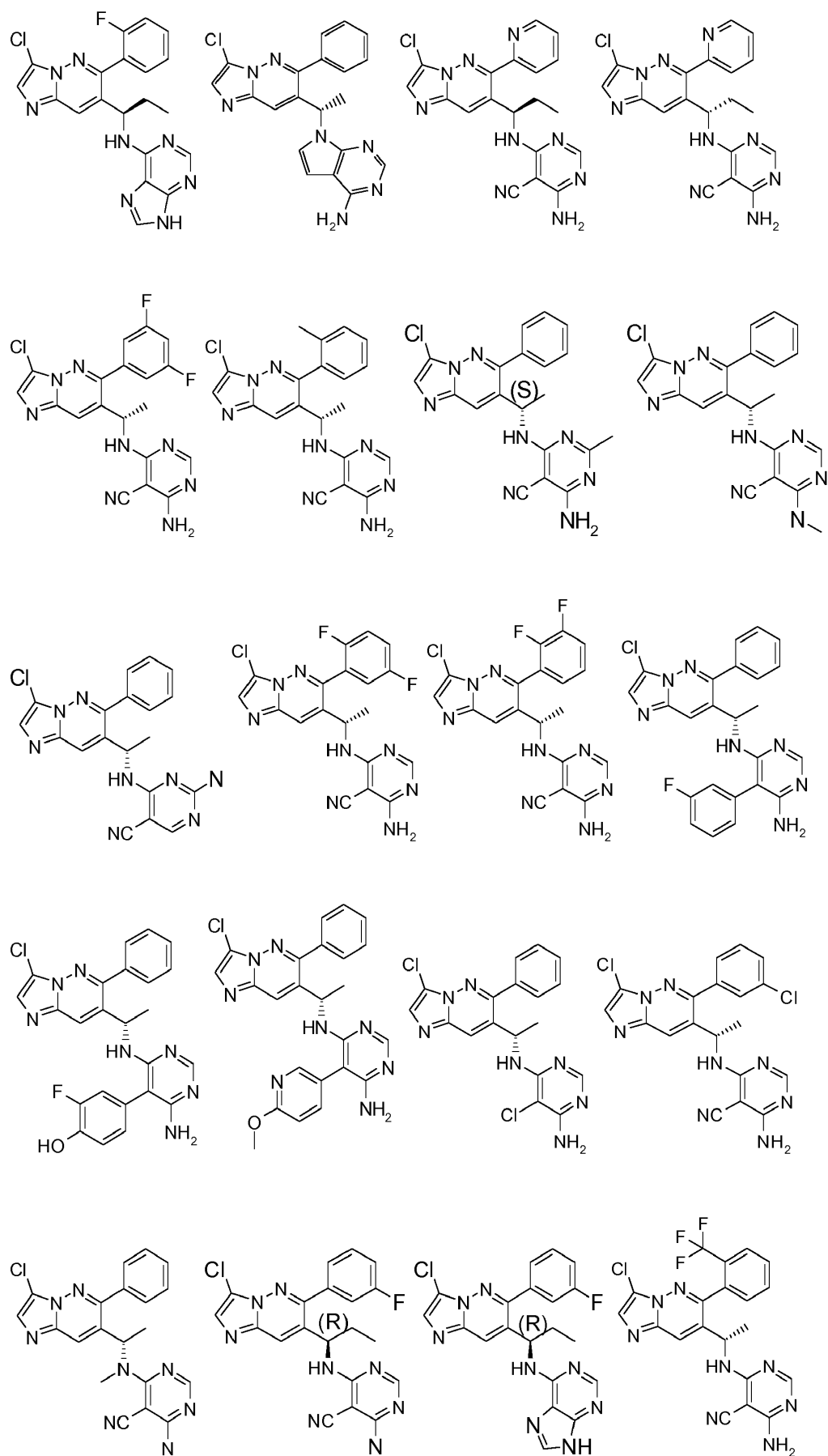
**8.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6 ose pretendimit 7, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diastomerë, tautomerë të tyre, ku Ar është zgjedhur nga fenil, naftil, piridil, pirazolil, kuinolil, tienil, dhe benzotiazolil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -CN, C<sub>1-6</sub> alkil, -(C<sub>1-6</sub>alkil)OH, dhe C<sub>1-6</sub> haloalkil.

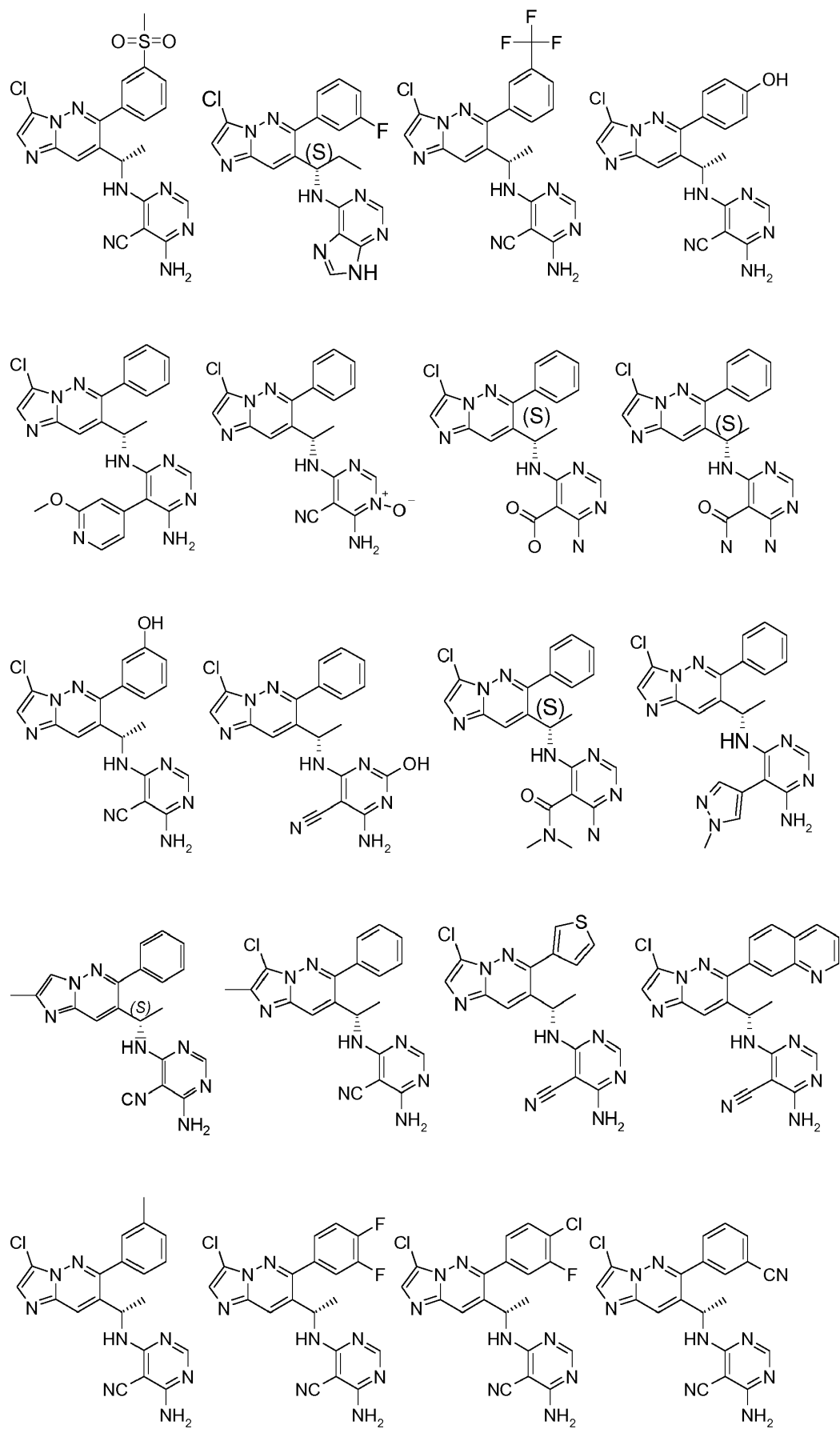
**9.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, i cili është zgjedhur nga:

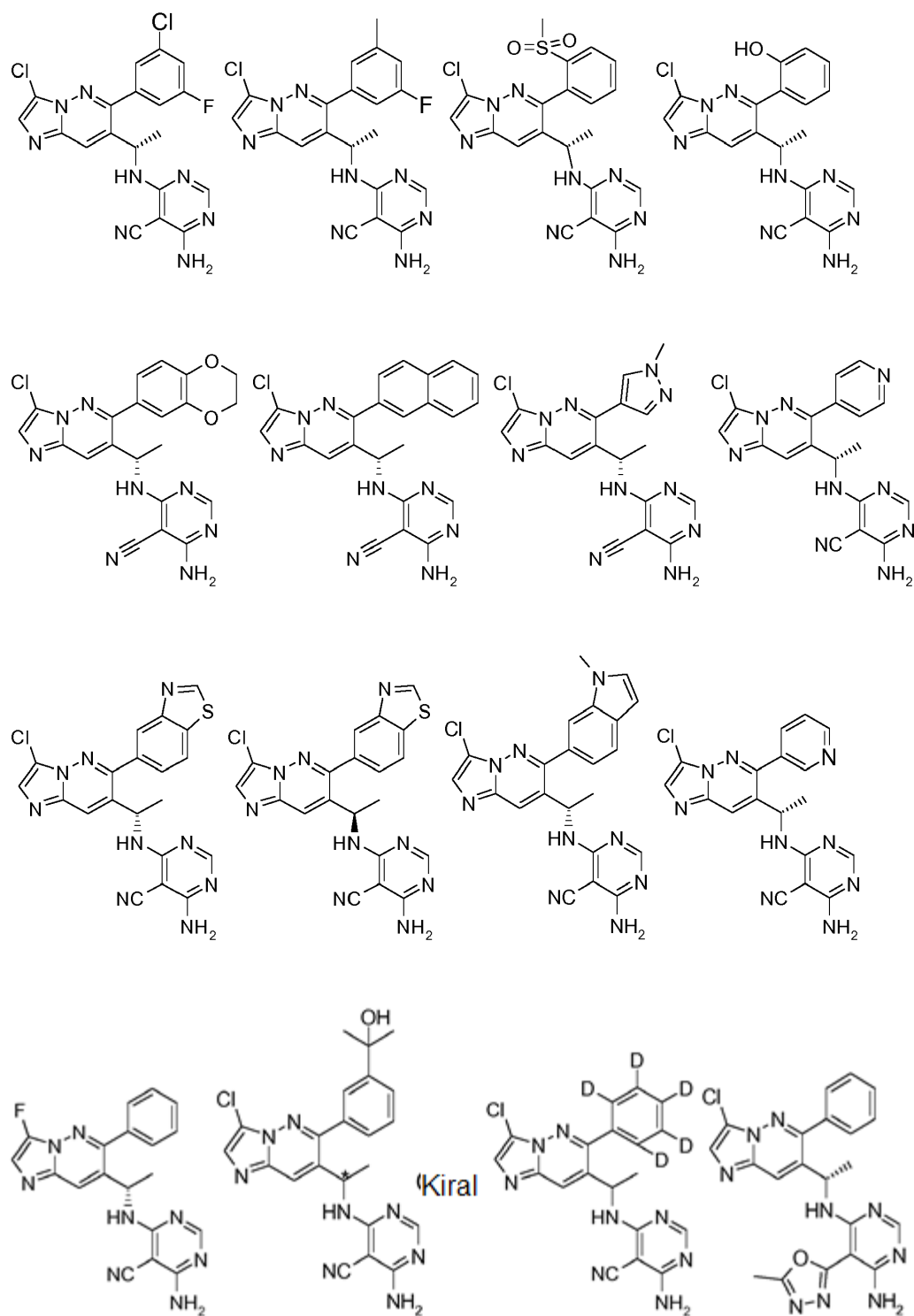


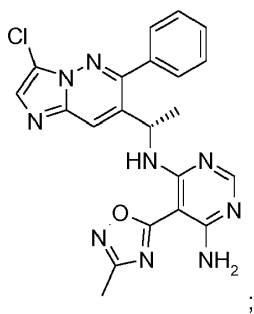












dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej tyre, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, dhe tautomerë të çdo njërit prej tyre.

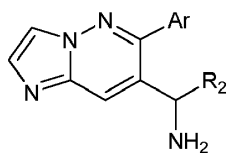
**10.** Një kompozim farmaceutik, që përfshin një përbërje të formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.

**11.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 për përdorim si një medikament.

**12.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundje përgjegjëse për frenimin e PI<sub>3</sub>K në një subjekt, ku sëmundja e sipërpërmendur përgjegjëse për frenimin e PI<sub>3</sub>K është një sëmundje inflamatore, sëmundje autoimune ose kancer.

**13.** Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12, ku sëmundja inflamatore e sipërpërmendur ose sëmundja autoimune është zgjedhur nga artriti reumatoid, sëmundja pulmonare obstruktive kronike (COPD), rhiniti alergjik, astma, lupusi, eritematoza e lupusit sistemik, psoriazis, dhe skleroza e shumëfishtë; kanceri i sipërpërmendur është një tumor solid ose një malinjanci hematologjike zgjedhur nga leukemia e tillë si leukemia limfocitike (ALL), leukemia mieloide akute (AML), leukemia limfocitike kronike (CLL) ose leukemia mielogjenoze kronike (CML); mieloma e shumëfishtë (MM); dhe limfoma e tillë si limfoma Hodgkin, limfoma jo-Hodgkin(NHL), limfoma e qelizave të mantelit (MCL), limfoma molikulare, limfoma e qelizës-B, limfoma e qelizës-T ose limfoma e qelizës-B të madhe difuze (DLBCL).

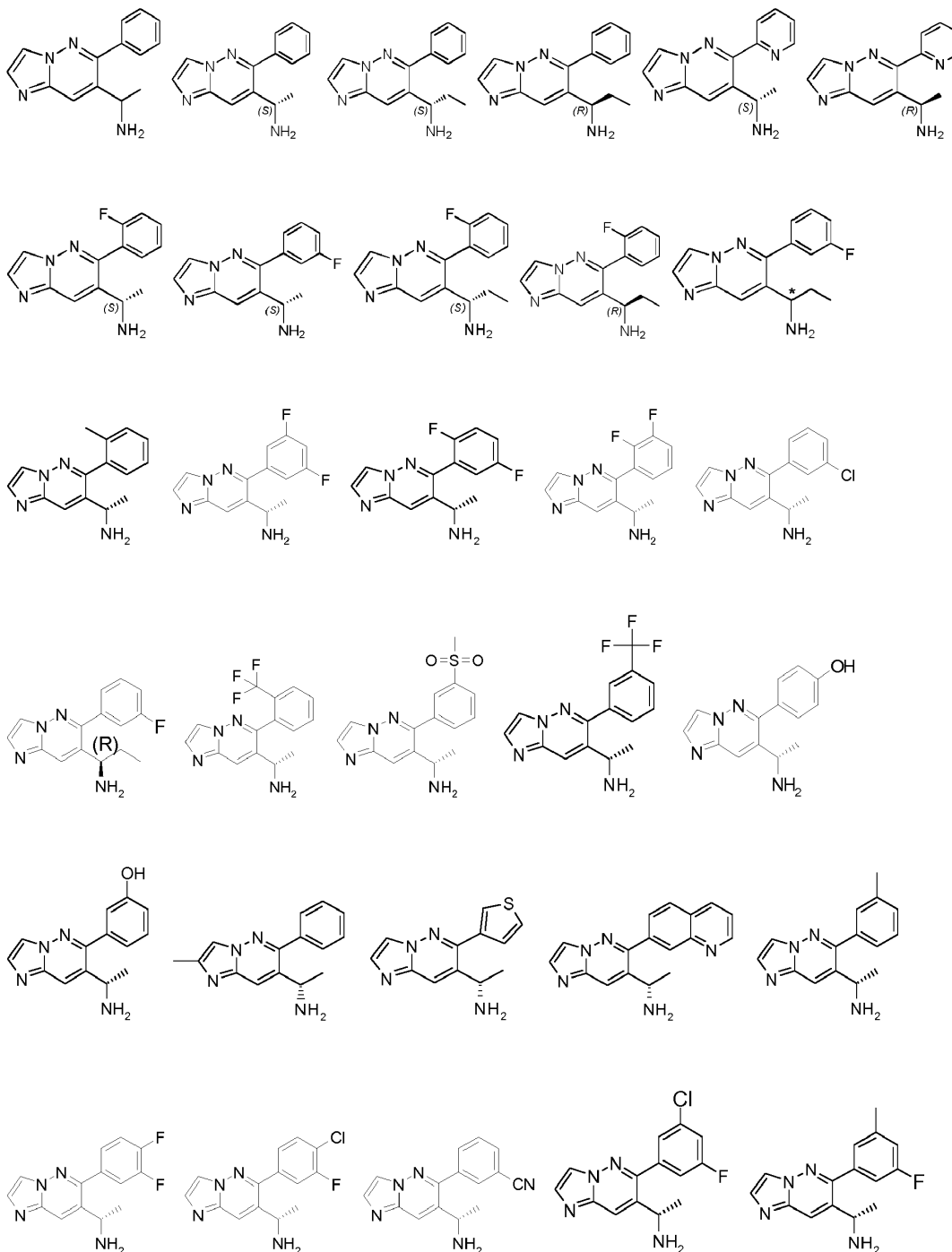
**14.** Një përbërje e formulës (II)

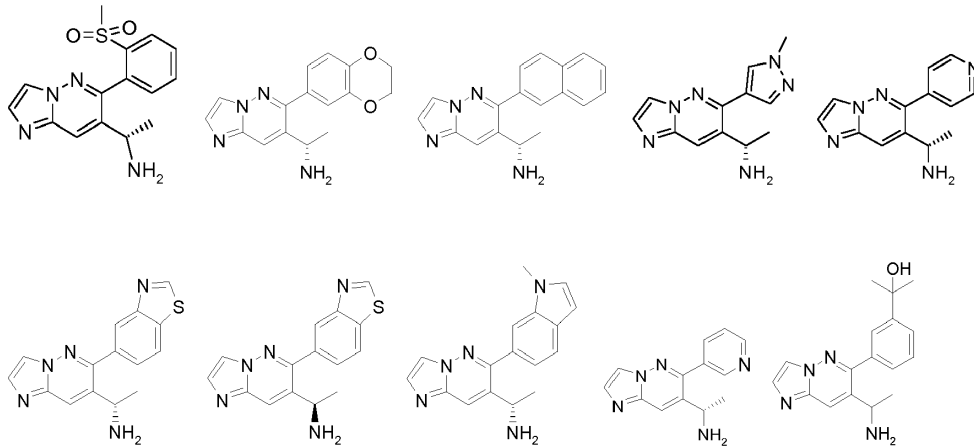


(II)

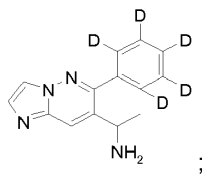
dhe/ose një kripë e saj; dhe/ose një përzierje racemike ose enantiomer i tyre; ku Ar dhe R<sub>2</sub> janë përcaktuar si në çdo njërin prej pretendimeve 1-9.

15. Përbërja e formulës (II) sipas pretendimit 14, i cili është zgjedhur nga:





dhe



dhe kripërat e çdo njërit prej tyre.

(11) **8868**

(97) EP3174388 / 18/09/2019

(96) 15747183.0 / 26/07/2015

(22) 10/12/2019

(21) AL/P/ 2019/870

(54) **Aparat dhe metode per asgjesimin elektrikisht te bimeve**

14/02/2020

(30) 201413435 29/07/2014 GB and 201505830 04/04/2015 GB

(71) Ubiquitek Ltd.

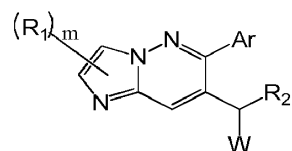
Kingsnorth House 1 Blenheim Way, Kingstanding, Birmingham B44 8LS, GB

(72) DIPROSE, Michael Frederik (Unit 22Riland Industrial EstateNorris Way, Royal Sutton ColdfieldWest Midlands B75 7BB)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino, Nd. 1, H. 34/Ap 28 Tiranë

(57) **1.** Një përbërje e formulës (I):



(I)

dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, dhe tautomerë të tyre, ku

Ar është aril,

arili i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon karbociklik prej një unaze monociklike ose unaza të fuzuara që përmbajnë 6-12 atome karboni unazor, ku të paktën një unazë është aromatike dhe asnjë prej unazave të tjera nuk është heteroaril;

ose heteroaril, heteroarili i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon aromatik monociklik që ka 5, 6 ose 7 atome unazore, dhe që përmbajnë 1 ose 2 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unazë, me atomet unazore të mbetura që janë karbon; ose një radikal hidrokarbon aromatik biciklik që ka 9 ose 10 atome unazore, dhe që përmbajnë 1, 2, 3 ose 4 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unaza, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike, ku numri total i atomeve S dhe O në grupin heteroaril e tejkalon 1, këto heteroatome nuk janë ngjitur me njëra-tjetrën, dhe grupi heteroaril i sipërpërmendur gjithashtu përmban këto ku heteroatomi N ngjan si oksid-N;

secili prej arilit të sipërpërmendur dhe heteroarilit është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga deuterium, halo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, -(C<sub>1-6</sub>alkil)OH, dhe -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alkil);

W është zgjedhur nga heteroaril dhe -N(R<sub>3</sub>)heteroaril, ku heteroarili i sipërpërmendur është një azot monociklik-që përmban radikal hidrokarboni aromatik që ka 5, 6 ose 7 atome unazorë, dhe që përmban 1 ose 2 heteroatome, ku heteroatomi(et) është/janë atome azot, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon; ose një azot-biciklik-që përmbajnë radikal hidrokarboni aromatik që ka 9 ose 10 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1, 2, 3 ose 4 heteroatome, ku heteroatomi(et) është/janë atome azot, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike; dhe grupi heteroaril i sipërpërmendur gjithashtu përmban këto ku heteroatomi N ngjan si oksid-N, dhe heteroarili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -C(O)N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril; në të cilin 5- ose 6-elementet heteroaril të sipërpërmendur janë radikal hidrokarboni aromatik monociklik që ka 5 ose 6 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1, 2 ose 3 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unazë, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, kur numri total i atomeve S dhe O në grupin heteroaril e tejkalon 1, këto heteroatome nuk janë ngjitur me njëra-tjetrën, dhe secili prej fenilit të sipërpërmendur ose 5- ose 6- elementeve heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësuesit e W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub>alkil);

R<sub>1</sub> është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, halo, dhe C<sub>1-6</sub> alkil;

R<sub>2</sub> është zgjedhur nga C<sub>1-6</sub> alkil;

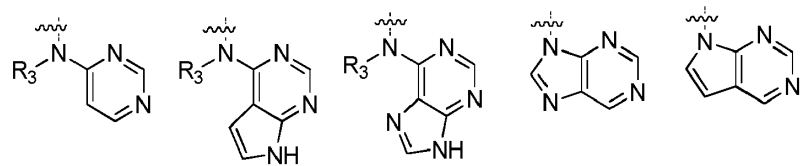


R<sub>3</sub> është H ose C<sub>1-6</sub> alkil;

m është 1 ose 2.

2. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga azot-që përmban heteroaril ose -N(R<sub>3</sub>) azot-që përmban heteroaril, ku azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej pirimidinil, pirrolopirimidinil dhe purinil, dhe është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur ose 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësuesit e W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil).

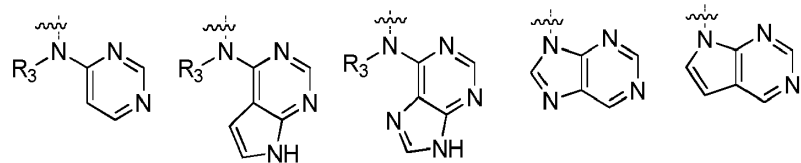
3. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur dhe 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësues të W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil),

ose

W është zgjedhur nga

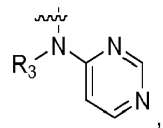


secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga kloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil;

në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub>alkil);

ose

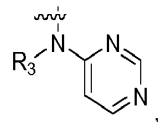
W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur dhe 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësues të W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil),

ose

W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga kloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, piridil, oksadiazolil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, ose -O(C<sub>1-6</sub> alkil).

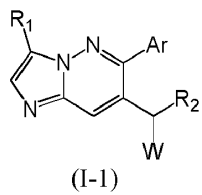
**4.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku Ar është zgjedhur nga fenil, naftil, piridil, pirazolil, kuinolil, tienil, benzotiazolil, indolil, dhe 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga D, halo, -CN, C<sub>1-6</sub> alkil, -(C<sub>1-6</sub> alkil)OH, C<sub>1-6</sub> haloalkil, dhe -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alkil), për shembull, Ar është fenil ose piridil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo (p.sh. fluoro), -CN, dhe C<sub>1-6</sub> haloalkil.

**5.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku R<sub>2</sub> është C<sub>1-4</sub> alkil, në mënyrë të preferueshme metil dhe etil; dhe/ose

ku  $R_3$  është H; dhe/ose

ku m është 1.

6. Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-5, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku formula (I) është formula (I-1),

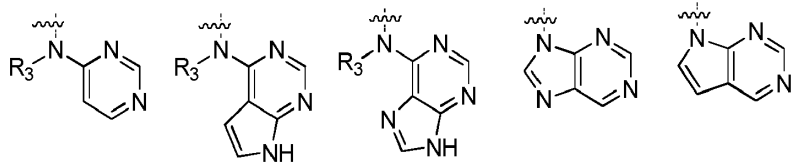


ku  $R_1$ ,  $R_2$ , Ar dhe W janë siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1-5.

7. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga azot-që përmban heteroaril dhe -N( $R_3$ ) azot-që përmban heteroaril, ku azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon aromatik monociklik që ka 6 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1 ose 2 N heteroatome në unazë, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ose një radikal hidrokarbon aromatik biciklik që ka 9 atome unazorë, dhe që përmbajnë 3 ose 4 N heteroatome në unaza, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike, dhe azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH,  $C_{1-6}$  alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_{1-6}$  alkil), -N( $C_{1-6}$  alkil)( $C_{1-6}$  alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

ose

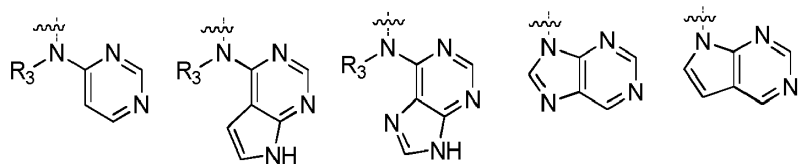
W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH,  $C_{1-6}$  alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_{1-6}$  alkil), -N( $C_{1-6}$  alkil)( $C_{1-6}$  alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

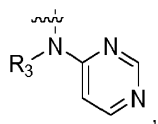
ose

W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga -CN, -NH<sub>2</sub>, dhe tetrazolil; ose

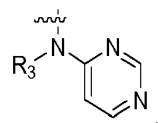
W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

ose

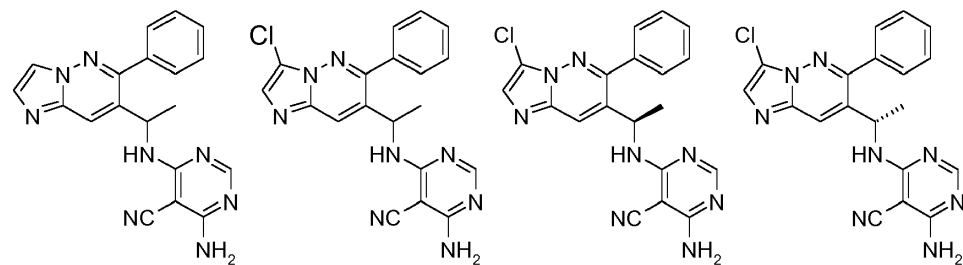
W është

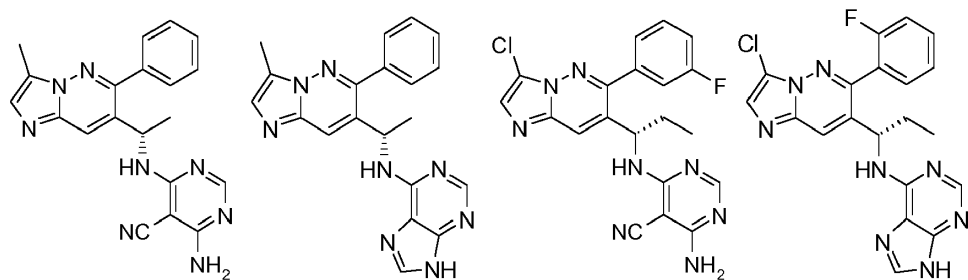
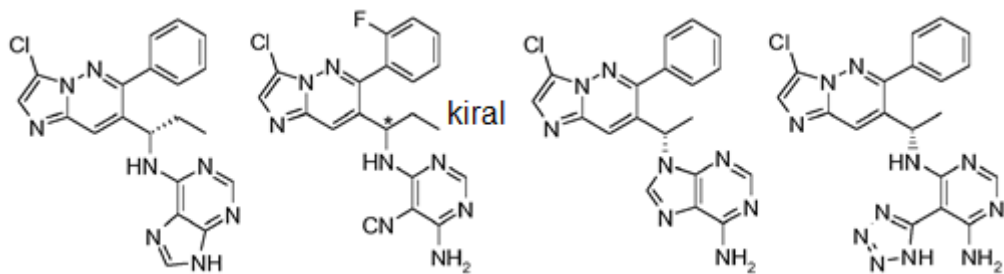
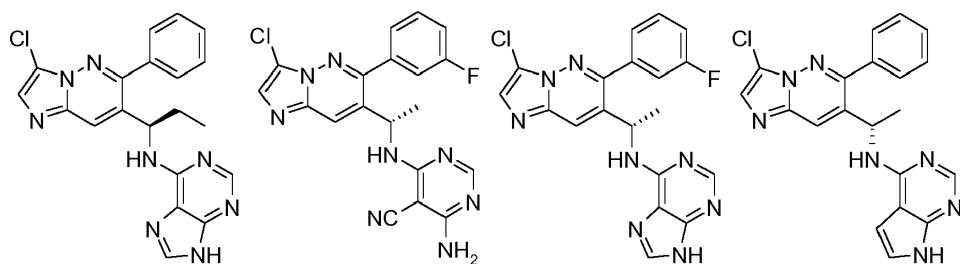
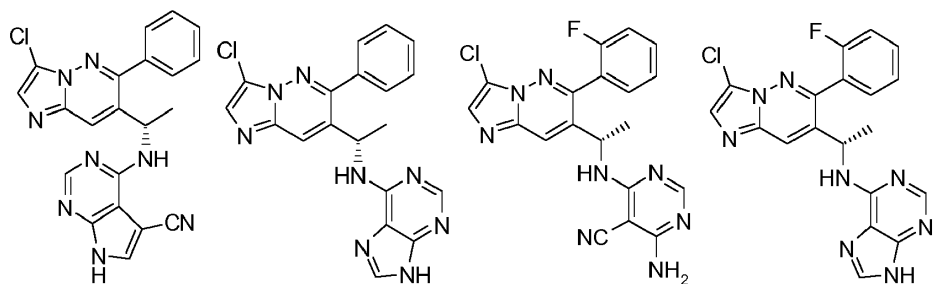
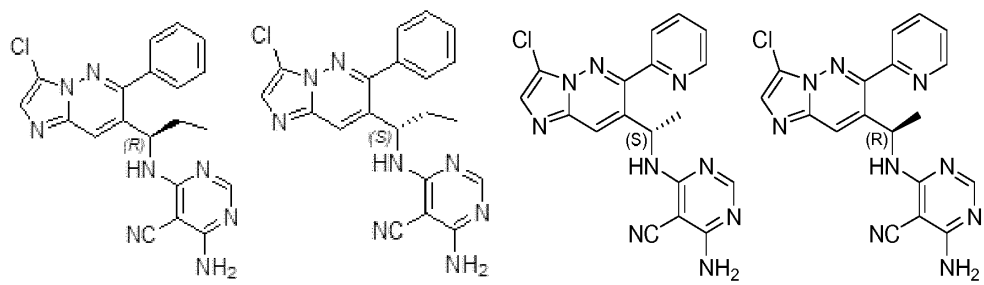


i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga -CN, -NH<sub>2</sub>, dhe tetrazolil.

**8.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6 ose pretendimit 7, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diastomerë, tautomerë të tyre, ku Ar është zgjedhur nga fenil, naftil, piridil, pirazolil, kuinolil, tienil, dhe benzotiazolil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -CN, C<sub>1-6</sub> alkil, -(C<sub>1-6</sub>alkil)OH, dhe C<sub>1-6</sub> haloalkil.

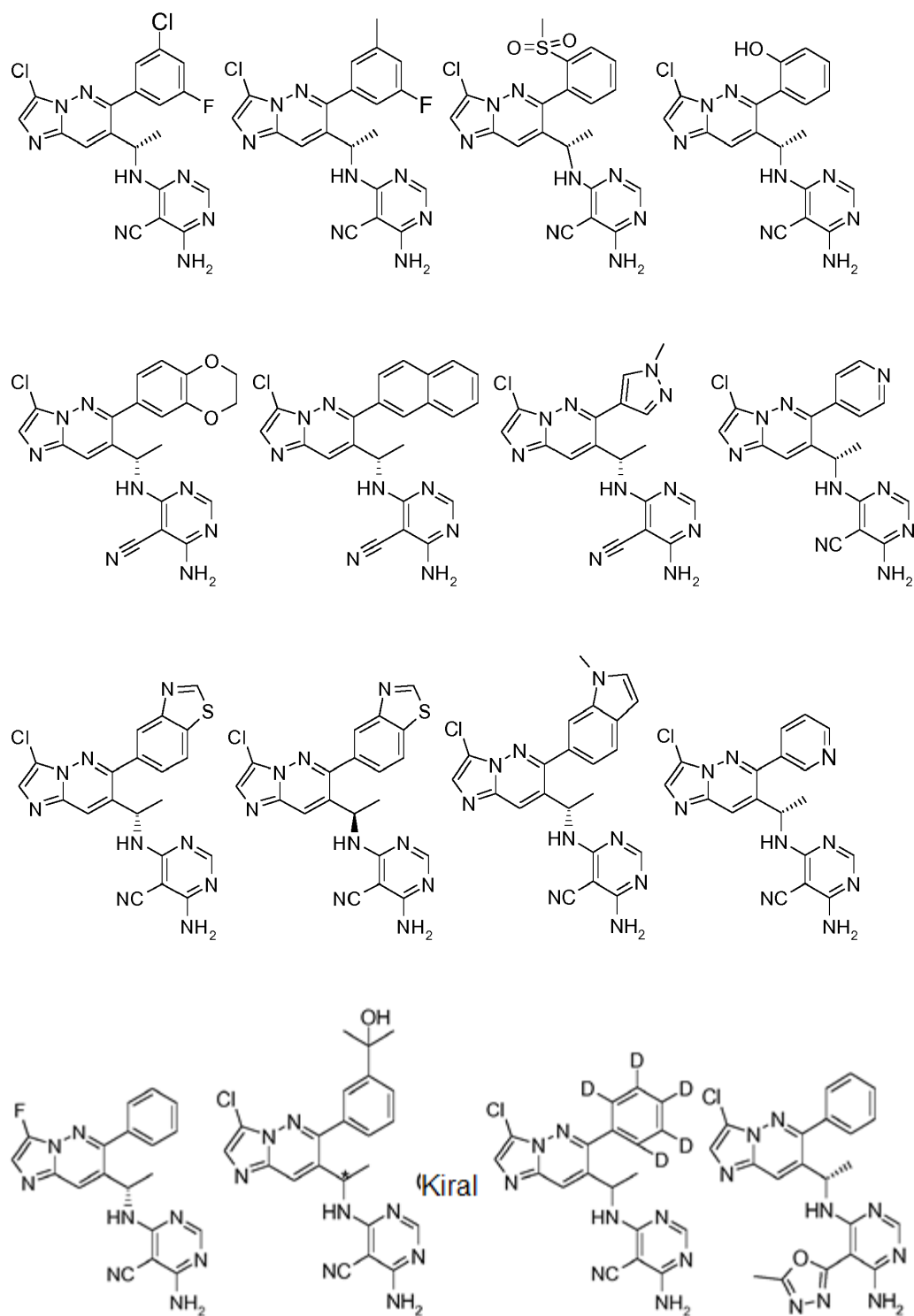
**9.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, i cili është zgjedhur nga:



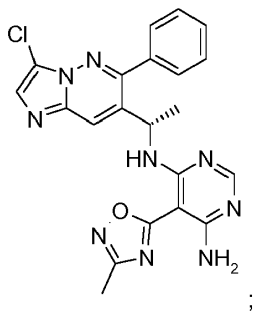












dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej tyre, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, dhe tautomerë të çdo njërit prej tyre.

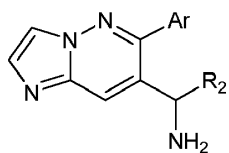
**10.** Një kompozim farmaceutik, që përfshin një përbërje të formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.

**11.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 për përdorim si një medikament.

**12.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundje përgjegjëse për frenimin e PI<sub>3</sub>K në një subjekt, ku sëmundja e sipërpërmendur përgjegjëse për frenimin e PI<sub>3</sub>K është një sëmundje inflamatore, sëmundje autoimune ose kancer.

**13.** Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12, ku sëmundja inflamatore e sipërpërmendur ose sëmundja autoimune është zgjedhur nga artriti reumatoid, sëmundja pulmonare obstruktive kronike (COPD), rhiniti alergjik, astma, lupusi, eritematoza e lupusit sistemik, psoriazis, dhe skleroza e shumëfishtë; kanceri i sipërpërmendur është një tumor solid ose një malinjanci hematologjike zgjedhur nga leukemia e tillë si leukemia limfocitike (ALL), leukemia mieloide akute (AML), leukemia limfocitike kronike (CLL) ose leukemia mielogjenoze kronike (CML); mieloma e shumëfishtë (MM); dhe limfoma e tillë si limfoma Hodgkin, limfoma jo-Hodgkin(NHL), limfoma e qelizave të mantelit (MCL), limfoma molikulare, limfoma e qelizës-B, limfoma e qelizës-T ose limfoma e qelizës-B të madhe difuze (DLBCL).

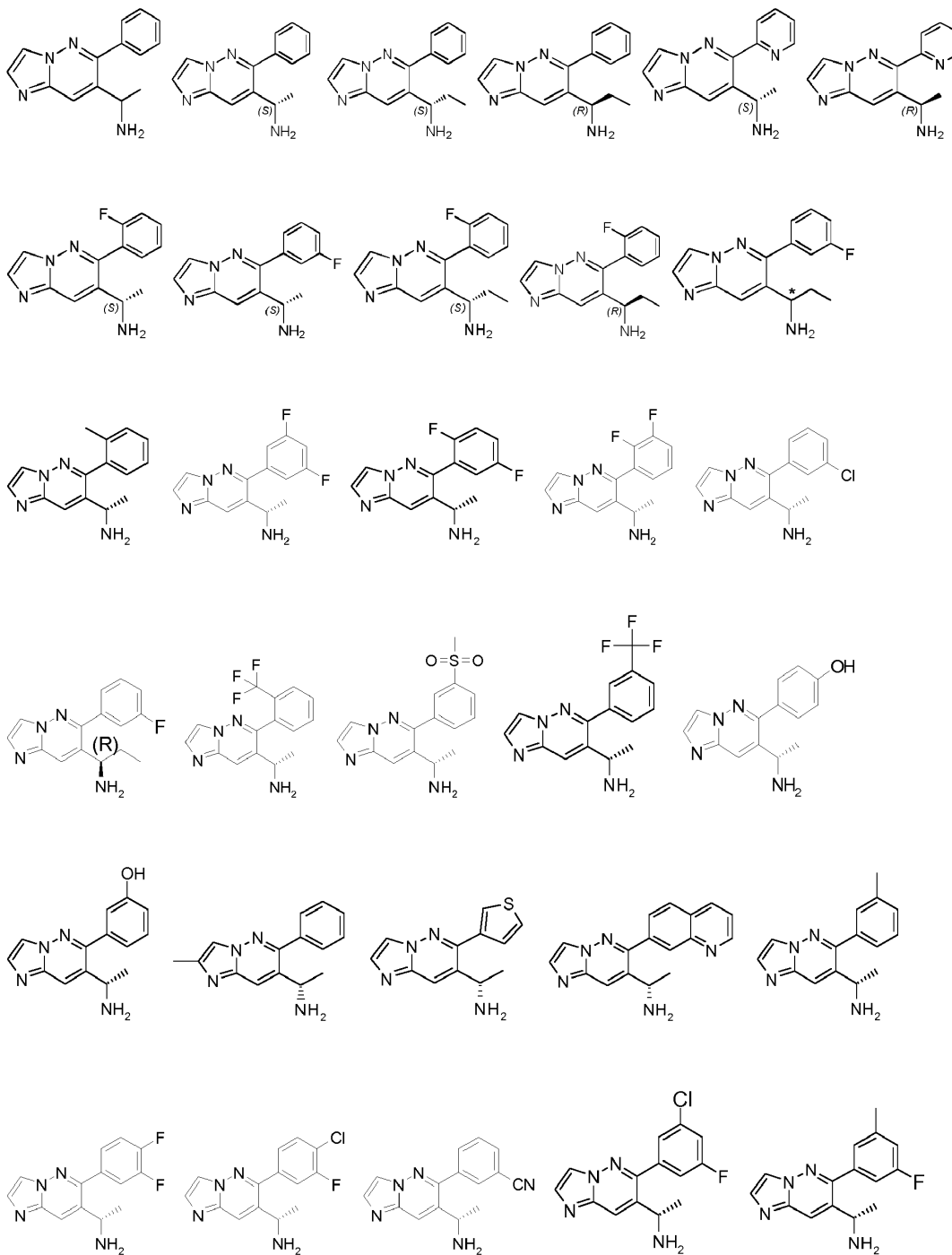
**14.** Një përbërje e formulës (II)

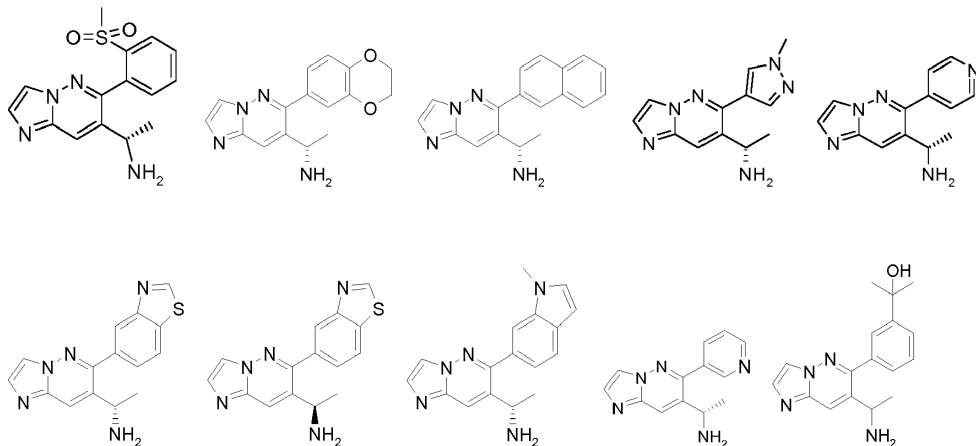


(II)

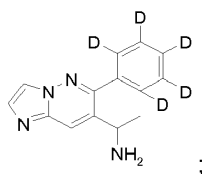
dhe/ose një kripë e saj; dhe/ose një përzierje racemike ose enantiomer i tyre; ku Ar dhe  $\text{R}_2$  janë përcaktuar si në çdo njërin prej pretendimeve 1-9.

15. Përbërja e formulës (II) sipas pretendimit 14, i cili është zgjedhur nga:





dhe



dhe kripërat e çdo njërit prej tyre.

(11) **8946**

(97) EP2714986 / 18/09/2019

(96) 12728769.6 / 25/05/2012

(22) 12/12/2019

(21) AL/P/ 2019/873

(54) **UDHËRRËFYES I PERIT DHE NYJES PËR ANIJE QË PËRMBAN UDHËRRËFYESIN E PERIT**

07/04/2020

(30) FR 1101643 27/05/2011 FR

(71) Setic SAS

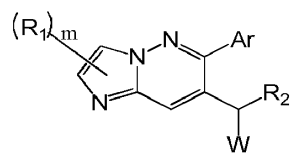
Zone Industrielle de Matel, 126 rue de Matel, 42300 Roanne, FR

(72) BOUJAADA, Mostafa (172 Route de Paris, F-42300 Mably); GIANONCELLI, Denis (Le Bourg, F-42470 Fourneaux) ;RONDEPIERRE, Sophie (Le Bourg, F-42470 Fourneaux)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një përbërje e formulës (I):



(I)

dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, dhe tautomerë të tyre, ku

Ar është aril,

arili i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon karbociklik prej një unaze monociklike ose unaza të fuzuara që përmbajnë 6-12 atome karboni unazor, ku të paktën një unazë është aromatike dhe asnjë prej unazave të tjera nuk është heteroaril;

ose heteroaril, heteroarili i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon aromatik monociklik që ka 5, 6 ose 7 atome unazore, dhe që përmbajnë 1 ose 2 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unazë, me atomet unazore të mbetura që janë karbon; ose një radikal hidrokarbon aromatik biciklik që ka 9 ose 10 atome unazore, dhe që përmbajnë 1, 2, 3 ose 4 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unaza, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike, ku numri total i atomeve S dhe O në grupin heteroaril e tejkalon 1, këto heteroatome nuk janë ngjitur me njëra-tjetrën, dhe grupi heteroaril i sipërpërmendur gjithashtu përmban këto ku heteroatomi N ngjan si oksid-N;

secili prej arilit të sipërpërmendur dhe heteroarilit është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga deuterium, halo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>1-6</sub> haloalkil, -(C<sub>1-6</sub>alkil)OH, dhe -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alkil);

W është zgjedhur nga heteroaril dhe -N(R<sub>3</sub>)heteroaril, ku heteroarili i sipërpërmendur është një azot monociklik-që përmban radikal hidrokarboni aromatik që ka 5, 6 ose 7 atome unazorë, dhe që përmban 1 ose 2 heteroatome, ku heteroatomi(et) është/janë atome azot, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon; ose një azot-biciklik-që përmbajnë radikal hidrokarboni aromatik që ka 9 ose 10 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1, 2, 3 ose 4 heteroatome, ku heteroatomi(et) është/janë atome azot, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike; dhe grupi heteroaril i sipërpërmendur gjithashtu përmban këto ku heteroatomi N ngjan si oksid-N, dhe heteroarili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -C(O)N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril; në të cilin 5- ose 6-elementet heteroaril të sipërpërmendur janë radikal hidrokarboni aromatik monociklik që ka 5 ose 6 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1, 2 ose 3 heteroatome zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S në unazë, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, kur numri total i atomeve S dhe O në grupin heteroaril e tejkalon 1, këto heteroatome nuk janë ngjitur me njëra-tjetrën, dhe secili prej fenilit të sipërpërmendur ose 5- ose 6- elementeve heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësuesit e W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub>alkil);

R<sub>1</sub> është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, halo, dhe C<sub>1-6</sub> alkil;

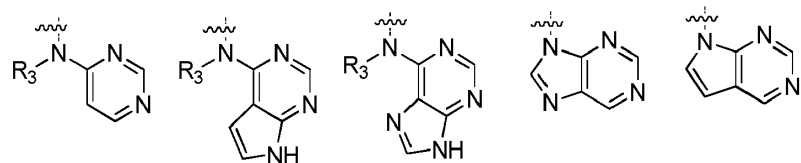
R<sub>2</sub> është zgjedhur nga C<sub>1-6</sub> alkil;

R<sub>3</sub> është H ose C<sub>1-6</sub> alkil;

m është 1 ose 2.

2. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga azot-që përmban heteroaril ose -N(R<sub>3</sub>) azot-që përmban heteroaril, ku azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej pirimidinil, pirrolopirimidinil dhe purinil, dhe është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur ose 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësuesit e W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil).

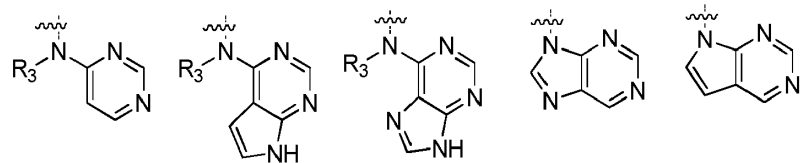
3. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur dhe 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësues të W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil),

ose

W është zgjedhur nga

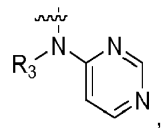


secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga kloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil;

në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub>alkil);

ose

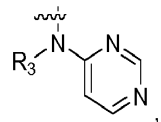
W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur dhe 5- ose 6- elemente heteroaril të sipërpërmendur si zëvendësues të W është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, dhe -O(C<sub>1-6</sub> alkil),

ose

W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga kloro, -CN, -NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -COOH, -C(O)NH<sub>2</sub>, fenil, piridil, oksadiazolil, pirazolil dhe tetrazolil; në të cilin secili prej fenilit të sipërpërmendur, piridil, oksadiazolil, pirazolil, dhe tetrazolil është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -OH, C<sub>1-6</sub> alkil, ose -O(C<sub>1-6</sub> alkil).

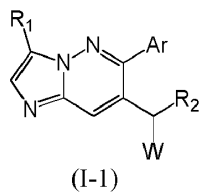
**4.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku Ar është zgjedhur nga fenil, naftil, piridil, pirazolil, kuinolil, tienil, benzotiazolil, indolil, dhe 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga D, halo, -CN, C<sub>1-6</sub> alkil, -(C<sub>1-6</sub> alkil)OH, C<sub>1-6</sub> haloalkil, dhe -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> alkil), për shembull, Ar është fenil ose piridil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo (p.sh. fluoro), -CN, dhe C<sub>1-6</sub> haloalkil.

**5.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku R<sub>2</sub> është C<sub>1-4</sub> alkil, në mënyrë të preferueshme metil dhe etil; dhe/ose

ku R<sub>3</sub> është H; dhe/ose

ku m është 1.

6. Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-5, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku formula (I) është formula (I-1),

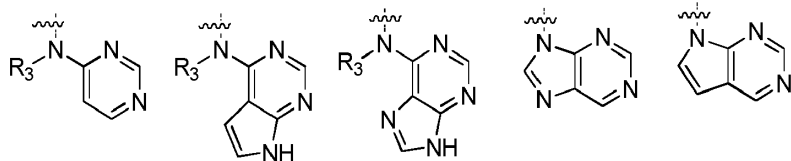


ku R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, Ar dhe W janë siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1-5.

7. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, tautomerë të tyre, ku W është zgjedhur nga azot-që përmban heteroaril dhe -N(R<sub>3</sub>) azot-që përmban heteroaril, ku azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është një radikal hidrokarbon aromatik monociklik që ka 6 atome unazorë, dhe që përmbajnë 1 ose 2 N heteroatome në unazë, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ose një radikal hidrokarbon aromatik biciklik që ka 9 atome unazorë, dhe që përmbajnë 3 ose 4 N heteroatome në unaza, me atomet unazorë të mbetur që janë karbon, ku të paktën një prej unazave është aromatike, dhe azoti-që përmban heteroaril i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

ose

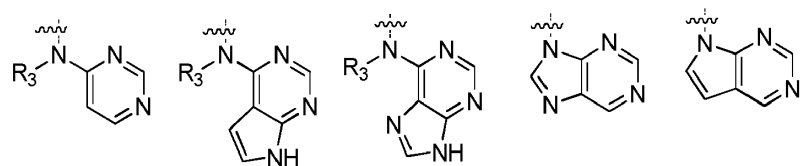
W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

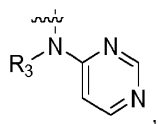
ose

W është zgjedhur nga



secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga -CN, -NH<sub>2</sub>, dhe tetrazolil; ose

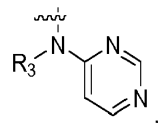
W është



i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga fluoro, kloro, bromo, -CN, -OH, -SH, C<sub>1-6</sub> alkil, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub> alkil), -N(C<sub>1-6</sub> alkil)(C<sub>1-6</sub> alkil), fenil, dhe 5- ose 6- elemente heteroaril zgjedhur nga grupi i përbërë prej piridil, pirazolil dhe tetrazolil,

ose

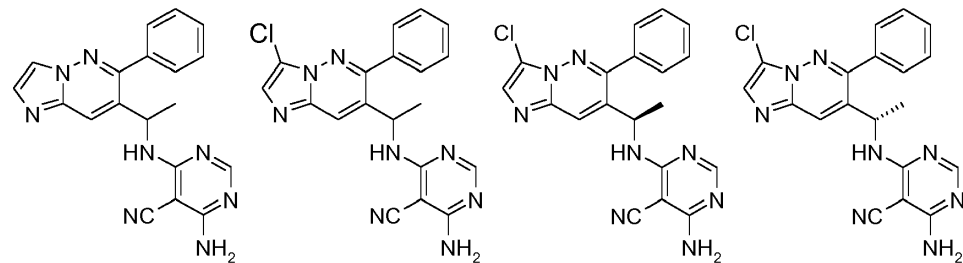
W është



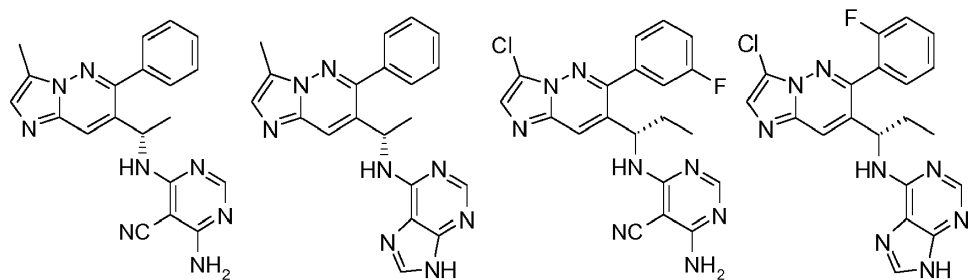
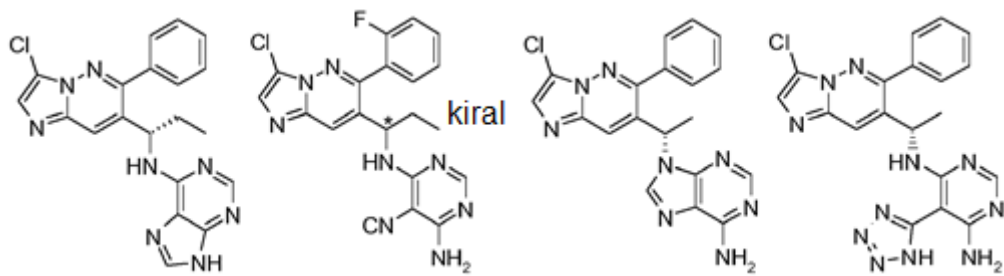
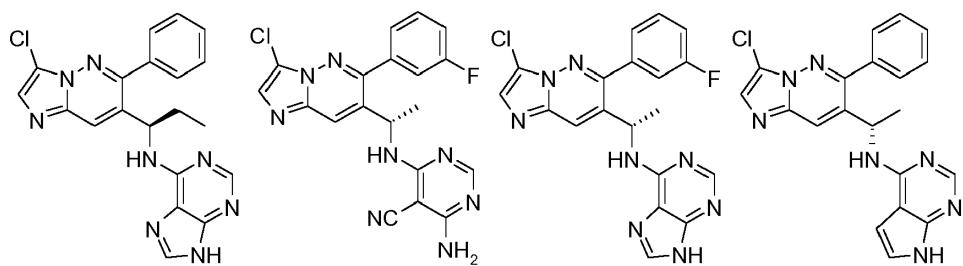
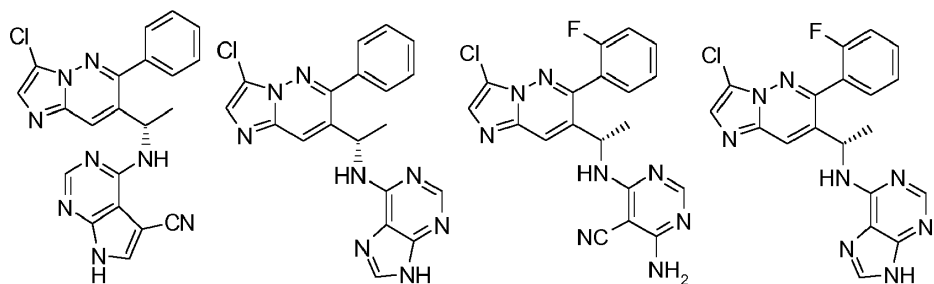
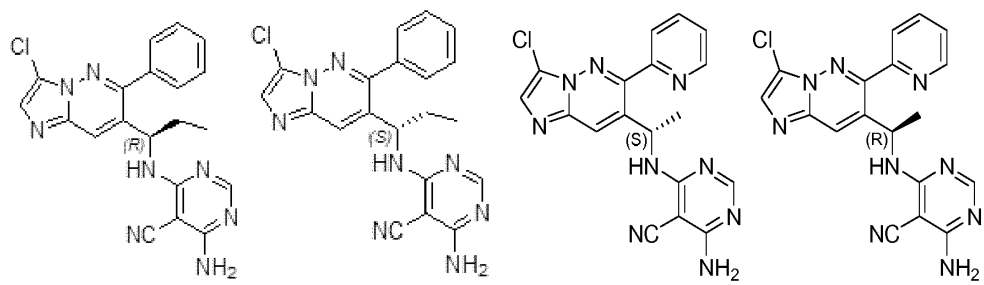
i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga -CN, -NH<sub>2</sub>, dhe tetrazolil.

**8.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6 ose pretendimit 7, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diastomerë, tautomerë të tyre, ku Ar është zgjedhur nga fenil, naftil, piridil, pirazolil, kuinolil, tienil, dhe benzotiazolil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe zgjedhur nga halo, -CN, C<sub>1-6</sub> alkil, -(C<sub>1-6</sub>alkil)OH, dhe C<sub>1-6</sub> haloalkil.

**9.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, i cili është zgjedhur nga:



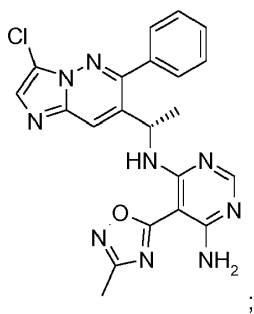












dhe një kripë farmaceutikisht e pranueshme e çdo njërit prej tyre, dhe/ose tretës, përzierje racemike, enantiomerë, diasteromerë, dhe tautomerë të çdo njërit prej tyre.

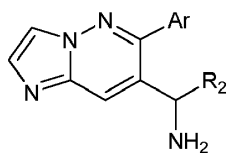
**10.** Një kompozim farmaceutik, që përfshin një përbërje të formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, dhe/ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.

**11.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 për përdorim si një medikament.

**12.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 për përdorim në një metodë të trajtimit të një sëmundje përgjegjëse për frenimin e PI<sub>3</sub>K në një subjekt, ku sëmundja e sipërpërmendur përgjegjëse për frenimin e PI<sub>3</sub>K është një sëmundje inflamatore, sëmundje autoimune ose kancer.

**13.** Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12, ku sëmundja inflamatore e sipërpërmendur ose sëmundja autoimune është zgjedhur nga artriti reumatoid, sëmundja pulmonare obstruktive kronike (COPD), rhiniti alergjik, astma, lupusi, eritematoza e lupusit sistemik, psoriazis, dhe skleroza e shumëfishtë; kanceri i sipërpërmendur është një tumor solid ose një malinjanci hematologjike zgjedhur nga leukemia e tillë si leukemia limfocitike (ALL), leukemia mieloide akute (AML), leukemia limfocitike kronike (CLL) ose leukemia mielogjenoze kronike (CML); mieloma e shumëfishtë (MM); dhe limfoma e tillë si limfoma Hodgkin, limfoma jo-Hodgkin(NHL), limfoma e qelizave të mantelit (MCL), limfoma molikulare, limfoma e qelizës-B, limfoma e qelizës-T ose limfoma e qelizës-B të madhe difuze (DLBCL).

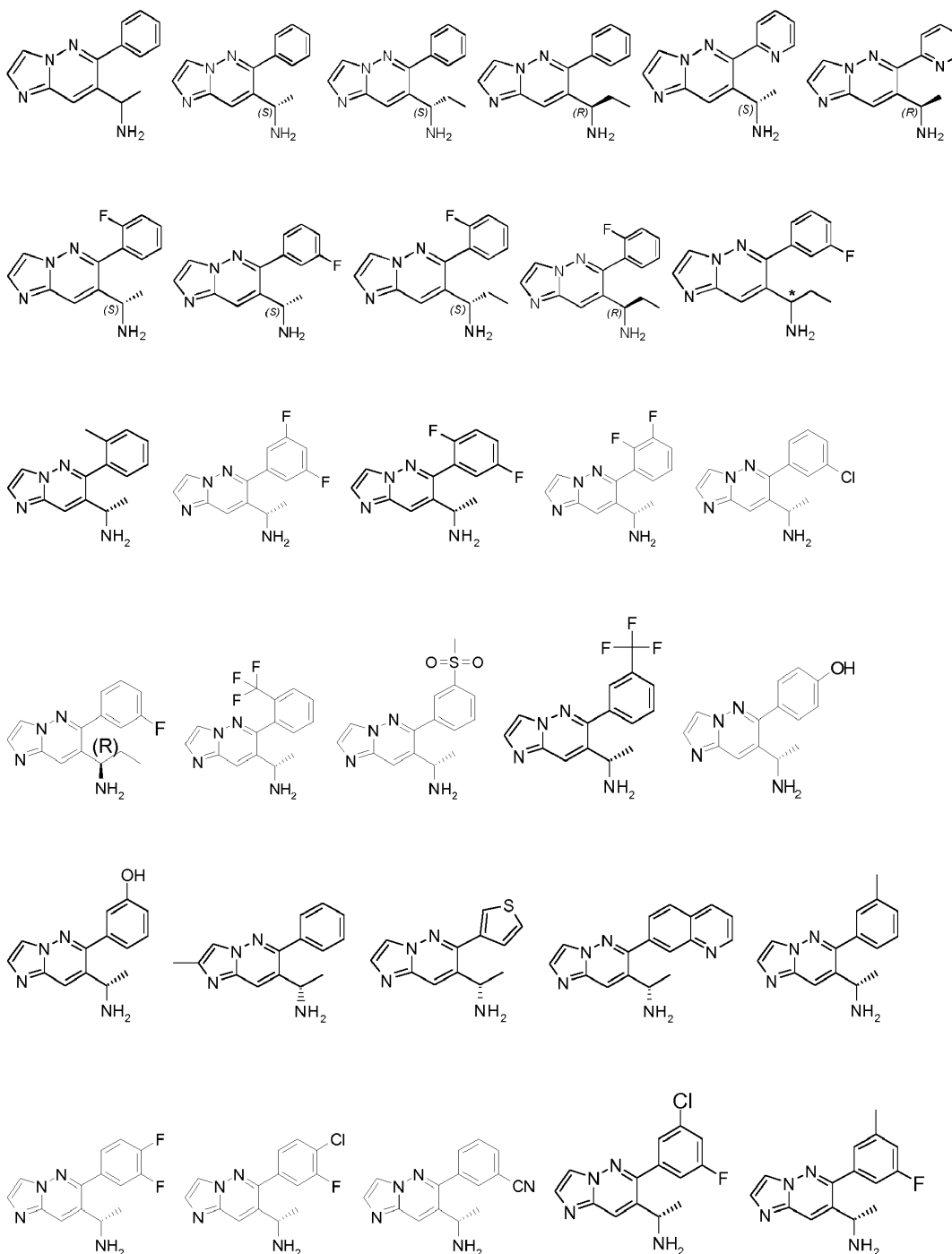
**14.** Një përbërje e formulës (II)

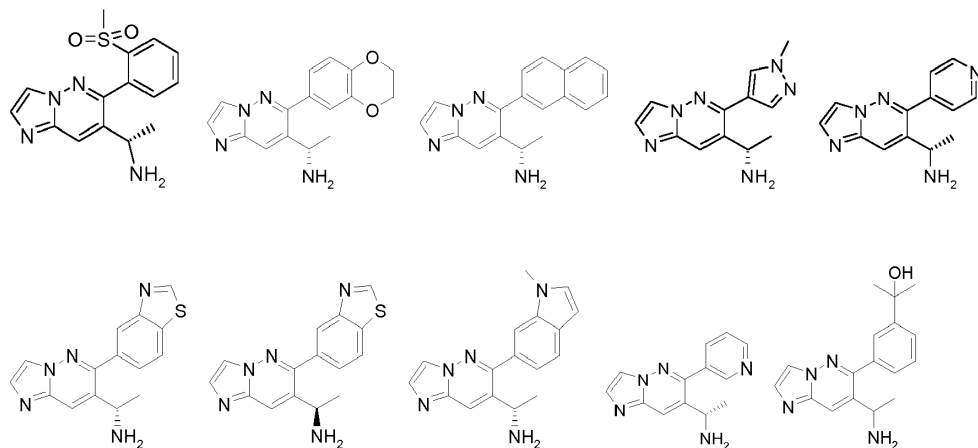


(II)

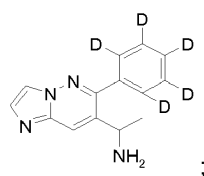
dhe/ose një kripë e saj; dhe/ose një përzierje racemike ose enantiomer i tyre; ku Ar dhe  $\text{R}_2$  janë përcaktuar si në çdo njërin prej pretendimeve 1-9.

15. Përbërja e formulës (II) sipas pretendimit 14, i cili është zgjedhur nga:





dhe



dhe kripërat e çdo njërit prej tyre.

## YARN GUIDE AND FLYER BOW WITH THIS YARN GUIDE

### TECHNICAL FIELD

The invention relates to the technical field of "rotating machinery" with flyer bow intended for assembly of cables and twisting of wires or strands, especially those permitting the production of double or triple twists (so-called "braiding" operations).

It is recalled that this type of rotating machinery or flyer bow is well known to the person skilled in the art and is used in particular to twist individual wires to manufacture cables, especially cables intended to carry electricity, which require physical properties (tension, torsion, symmetry, etc.) of very high perfection.

Throughout the present application, including the claims, the generic term "cable" will be used to designate the cable or wire or strand intended to run or "travel" as it is well known in or along the longitudinal surface of the flyer bow (all with appropriate "guide" means, themselves also known as regards their principle), the rotating flyer bow functioning to impress a twist on this "cable", also in well known manner.

It is also known that the "cable" (or wire, etc.) arrives either from a winder (drum) or from another flyer bow combined with the first.

For a description of general aspects of flyer bows, the person skilled in the art will be able usefully to consult French Patent No. 9905435, non-limitatively.

A generic flyer bow is represented in the attached FIG. 1.

The present invention relates essentially to a means for guiding the "cable" (or wire, strand, etc., all referred to as "cable" for simplicity).

### PRIOR ART

Devices exhibiting flyer bows made of composite fibers (mainly carbon and glass fiber), wood or steel are known.

In order to maintain the cable in position, the person skilled in the art has developed cable guide elements (especially grommets, eyelets) capable of holding the said cable at a certain number of points along the flyer bow.

Problems have occurred as a result of the fact that, since the flyer bow rotates at very high speed and the cable is not fixed, the latter may collide with the grommet walls, thus causing fragility in the cable, even capable of breaking it.

It must be well understood, in fact, that the person skilled in the art is generally confronted with a double movement (in combination), the first being the rapid travel of the cable along the flyer bow and the second (simultaneous and in combination, which produces the sought mechanical effect on the cable) being the rapid rotation of the flyer bow around an axis of rotation. It is also well known that, in general, the cable (or wire, strand, etc.) is led along the flyer bow at one end thereof, obviously in the direction of the said axis of rotation, and exits the flyer bow at the other end, also in the direction of the same axis of rotation of the flyer bow, for obvious reasons of kinematics.

In addition, the aerodynamics of the assembly comprising flyer bow, cable guide elements and cable is not absolutely optimum and, at the high speeds of rotation in question for the flyer bow, the resistance of the ambient air is very large, creating a strong drag that may be perturbed, with potentially very dangerous mechanical effects. This will also have the consequence that the motor of the flyer bow will consume more energy.

Another disadvantage will be that the repeated impacts on the cables as well as the "uncovered" path of the cable in the air stream will generate vibrations that are dangerous in themselves and, in addition, because of a pressure effect, a noise level that is too great for the operator.

The person skilled in the art has therefore searched for aerodynamic improvements of the shape of the flyer bow, especially to eliminate the grommets.

In this field there is known in particular U.S. Pat. No. 5,809,763 (Kamatics), which teaches a flyer bow having a cross section of improved aerodynamic shape, which in cross section will be referred to as a "drop" or "airfoil" shape, for better penetration through the air. The cable guide element is no longer external but is integrated in the flyer bow. For this purpose, the flyer bows are provided with a longitudinal orifice over their entire length, thus permitting passage of the cable through and in the interior of the flyer bow.

Since the cable passes through the flyer bow, the air no longer causes friction and the aerodynamic shape of the flyer bow permits good penetration through the air and therefore a reduction of motor power.

Energy savings are therefore achieved with limitation of the air friction.

### TECHNICAL PROBLEM POSED



Nevertheless, the creation of these aerodynamic flyer bows does not resolve one of the technical problems mentioned hereinabove: the fact that the cable may suffer wear and even break when the flyer bow is rotating at high speed.

In fact, even if the grommets were replaced by a longitudinal orifice integrated in the flyer bow, the cable remains "free" in this orifice and, when the flyer bow is set in rotation at high speed, the said cable will always collide (violently) with the walls of the "channel" made in the flyer bow, with the same consequences of wear, since the repeated impacts will cause deterioration of the cable.

The prior art includes an old USP patent 3, 570, 234 which concerns a flexible flyer bow made of a spring and which contains at least one, preferably two, springs. These elements are all flexible and aim - at the time - to ensure a precise entry and exit point for the cable.

We also know the Kamatics WO 2006 / 09 40 99 PCT US / 2006 / 007369 patent, which describes a cable guide integrated in an "aircraft wing" profiled structure, designed to evacuate wear debris through an orifice 91 provided in the guide and which is maintained in coincidence with the debris outlet orifice 82 of the flyer bow by the fact that the guide is not circular on its external surface and therefore, once correctly installed, cannot rotate in the flyer bow.

Another disadvantage is that the worn cable creates debris (cable fragments dust), which will obstruct the orifice. Consequently, it is necessary to dismantle the flyer bow in order that this debris can be removed. Some prior art documents provide aeration systems, but these may prove ineffective and therefore useless.

In this field there is known U.S. Pat. No. 6,223,513 of Kamatics, which describes, in the context of such an aerodynamic flyer bow, a cable guide element 112 combined with air-pressure relief orifices 108. Cable guide 112 is expressly designed to comprise large spaces between the turns, so that the debris just mentioned is able to be easily dislodged therefrom. This is indicated as imperative in column 3 lines 5 to 7 "provided that "openings" (apertures, spaces) are made in the cable guide in order to permit the debris to leave ("exit") cable channel 106". It is noted that in this document there are provided orifices 108, 110 through which the air can escape by compression effect, thus creating a "fluid flow" in cable channel 106 "from a high-pressure zone toward the orifices", "without which the debris would accumulate in channel 106" (approximate summary of the bottom of column 2).

This document therefore teaches forcing the debris to be ejected from the cable channel by the combination of broad spaces (see FIG. 3 in particular and the description such as "open wound spring" or spring with open turns in column 3 line 36), which leaves the debris more or less free by virtue of these deliberate and large spaces between the turns, with a differential flow of air that benefits from this degree of freedom of the debris between the turns in order to expel it, and also in combination with a high-pressure zone on "the intrados" 104 of the "airfoil" cross section (profile shaped like an airplane wing), creating a pressure differential by virtue of the low-pressure zone on "the extrados" 102, creating violent aspiration/ejection via the orifices 108, 110.

The guide 112 is described as a worn guide spring ("worn wire guide spring" 112 column 3 line 25) that may be easily removed from the longitudinal orifice and replaced by another, because naturally it is subjected to considerable wear.

This document does not absolutely prevent the formation of debris and therefore wear of the cable; its objective is solely to expel this debris more or less continuously.

A real need therefore exists to create a device of flyer bow type with which absence of wear of the cable can be guaranteed to the maximum.

## GENERAL DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a device of flyer bow type of profiled shape with aerodynamic, preferably ovoid cross section, having:

- an internal orifice or tube or "channel" created all along the longitudinal axis of the said flyer bow, in the mass of the said flyer bow,
- an internal guide element disposed in this "internal tube" over the entire length of the flyer bow, adapted so that the cable runs in at one end and runs out at the other.

In a first step, a longitudinal recess is created in the cross section of the flyer bow (obviously the diameter of this recess is naturally larger than that of the cable), over the entire length thereof ("internal tube").

The guide element according to the invention, which is adapted to be inserted easily in this recess or "internal tube", is then inserted.

In order to maintain this guide element in position, it is fixed at the ends by any known means, especially by a screw-type fastening element.

The inside diameter of the internal tube, the outside diameter of the guide element and the outside diameter of the "cable" will obviously be optimized so that the guide element is held lightly in position in the internal tube and so that the "cable" has only a minimum vibration space.

These concepts of simple geometry will be obvious to the person skilled in the art.

The invention therefore relates to a flyer bow of the type described hereinabove, the essential characteristic of which lies in a guide element that is a preferably metallic element of the type spring with "closed" turns, in other words without spaces between them. The turns are therefore adjacent. This is exactly the inverse of the solution with "open" turns of U.S. Pat. No. '513 of Kamatics.

In addition, the present invention does not necessarily employ orifices 108/110 or pressure differential 102/104, contrary to the aforesaid Kamatics patent.

The present invention has therefore overcome the prejudices of the prior art.

The cable will be inserted at one end of the flyer bow and will pass through the center of the turns in the guide element.

This guide element will be made removable by sliding out of the tunnel in order to facilitate its replacement or simply to clean out the debris and other dust.

The Applicant noted that, in entirely surprising manner, the cable guide element greatly reduced the wear of the cable (despite the increase of surface area in contact with the turns compared with that of U.S. Pat. '513, which is surprising), because the adjacent turns form a succession of "small bulges" and "small hollows" which, unexpectedly and according to the non-limitative theory of the Applicant, reduce the rebound effect of the cable against the walls of traditional guide elements while generating contacts of the cable here and there rather than continuous friction, with the consequence of much less wear and therefore much less debris.

This is all the more important because of the fact that the device of flyer bow type rotates at very high speed and that the cable itself also travels at great speed.

By "adjacent" turns "almost zero spacing" the spirit of the invention is therefore a "zero" spacing that is capable of tolerating minimum manufacturing imperfections, for example of accidental type.

By rejecting the teaching of U.S. Pat. No. '513, the present invention reduces not only wear of the cable but also its freedom to "flap" in the guide, therefore greatly reducing vibrations, impacts and production of debris. Each aspect taken separately is surprising, and the combination of these advantages is even more so.

Of course, it will be noted that the invention is based on "cable" guide (or referred to globally as a "guide element"), the internal surface of which is formed by "micro bulges" alternating with "micro hollows". A spring with closed or "adjacent" turns has been described hereinabove as being the best embodiment at present, but any internal guide tube, not necessarily a spring, may be envisioned, provided that its internal surface is formed by micro bulges alternating with adjacent micro hollows.

### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention therefore relates to a flyer bow according to claim 1.

Preferably the guide element (EG) completely surrounds the "cable".

Such micro bulges (MB) and alternating "adjacent" micro hollows (MC) are represented on the attached FIG. 9.

The order of magnitude (in height) of the micro hollows and bulges ranges from 0.1 to 1 mm, preferably between 0.1 to 0.3 mm.

Said "element" is actually of the type of a spring with "closed" turns, meaning without space between them, the turns therefore being "adjacent".

In the usual case in which the "cable" is of copper, micro deposits (MD) of copper debris may accumulate in the micro hollows (MC). Surprisingly, these micro deposits, undoubtedly by virtue of their miniscule volume, do not in any way detract from the advantages mentioned hereinabove; it has also been noted that they were dislodged by the travel of the cable and that their very low mass ensured that even their evacuation did not perturb the system.

According to one possible theory, these micro deposits even have a "smoothing" effect on the internal surface (SI) of the guide, thus limiting even more the rebounds of the cable.

According to a preferred but non-limitative embodiment, the flyer bow will be made of carbon/epoxy fiber.

The guide element will preferably be of steel.

The Applicant has noted a very distinct reduction, as large as 35%, of electrical consumption of the flyer bow motor, associated directly with the reduction of the aerodynamic drag.

The Kamatics profile of U.S. Pat. No. '513 ("airfoil" or airplane wing) would be even more favorable.

However, the ovoid and symmetric profiles according to the invention have the very useful feature in practice of permitting the use of the machine in clockwise or counter-clockwise mode without having to

dismantle it.

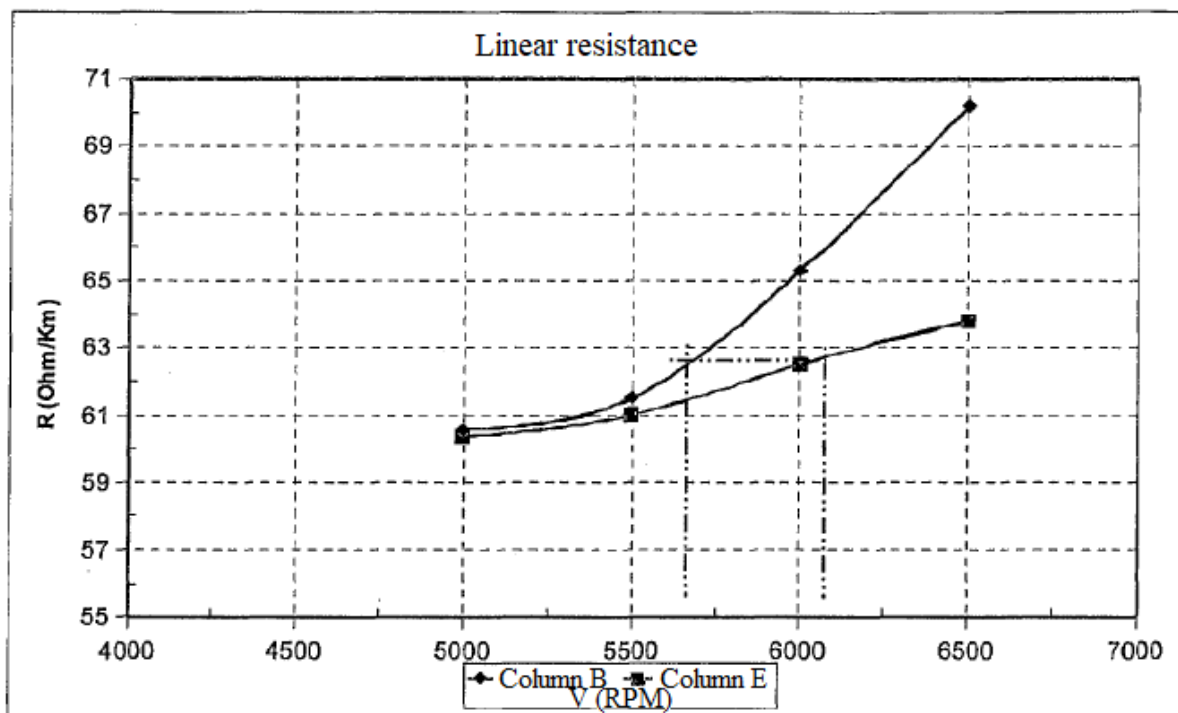
A reduction of noise due to the said reduction of drag may attain -2.5 dB at high speed (see Table 1).

Flyer bow speed %	80%	100%
Flyer bow according to the present invention	75,8	81,3
Standard flyer bow	77,7	83,8

Table 1

An improvement of the resistance per unit length of the cables (in other words a reduction of the losses of diameters) is also observed.

Linear resistance measurement (see details in Table 2)



Analysis:

The measurements are similar at 5000 rpm, but above there is a distinct advantage in favor of the flyer bow according to the present invention: micro-bulge effect of the spring when the wire is centrifuged. For example, production at 5700 rpm with the standard flyer bow may be achieved at 6100 rpm with the same final product quality (i.e. a 7% productivity gain).

Column E represents the flyer bow according to the present invention.

Column B represents a standard flyer bow.

Linear resistance

Speed;	Eyelet		Flyer Bow according to the present invention		Delta%	Delta
	R (Ω/Km)	Temperature	R (Ω/Km)	Temperature		
5000	60,55	17,5	60,35	17,5	-0,33	-0,1999999999999996
5500	61,5	17,5	61	17,5	-0,81	-0,5
6000	65,3	17,5	62,5	17,5	-4,29	-2,8
6500	70,2	17,5	63,8	17,5	-9,12	-6,400000000000001

It is also possible to envision placing a reinforcing and protective element (EP) in the internal tube or orifice (O) (in other words, the tubular conduit made in the thickness of the flyer bow), between the said internal tube and the cable guide element (RS). This reinforcing element will have the function of protecting the guide element and cushioning the impacts to which it is subjected.

The said protective element (EP) is preferably a carbon tube installed during production of the flyer bow.

**DRAWING and NON-LIMITATIVE EXEMPLARY EMBODIMENTS**

These characteristics, and elements employed, will be better understood by reading the attached FIGS. 1 to 9.

FIG. 1 represents in known manner a rotating flyer bow 1 with an entry and an exit for the cable, wire or strand.

FIGS. 2 and 2a as well as 3 and 3a respectively represent the detailed arrangements of the cable entry and exit zones, as well as (FIGS. 2a and 3a) the respective cross sections through CC and DD respectively of these mechanical arrangements well known in themselves.

FIGS. 4, 5 and 6 represent cross sections through three non-limitative embodiments of a flyer bow according to the invention. These figures show a flyer bow cross section of the shape referred to here as symmetric "ovoid", which is the preferred shape. It is seen that it is symmetric and not in the shape of an "airfoil" or airplane wing, and therefore it permits a change in the direction of rotation of the flyer bow.

These figures are three sections through GG of FIG. 1.

As already indicated, any globally ovoid and symmetric shape is suitable and is preferred, although in certain cases it is possible to accept a cross section of "airfoil" or airplane wing shape, or any other shape that favors entry into the flyer bow in the air at high speed of rotation.

FIG. 4 distinctly shows two lateral and obviously symmetric recesses (a) and (b); the recess itself is visibly the tubular center (3) that will pass all along the flyer bow. An optional protective element (2) may be adjoined thereto. The objective is to make the flyer bow as lightweight as possible, naturally depending on the inside diameter (Di), which is the diameter of the cable. FIG. 4 is appropriate especially for a Di of 4.7 mm.

Also on FIG. 4 there has been shown the preferred embodiment of the invention, where the guide for the cable (or wire, strand, etc.), in this case the preferred embodiment, which is a spring with adjacent turns (RS), is disposed adjacent to a protective tube (EP), itself accommodated in precise manner during mounting in the tubular orifice (O) made in the entire length of the flyer bow.

It has been seen that this protective element (EP) was optional but very clearly preferred for the technical reasons indicated.

The grouping obviously leaves the channel for the cable or wire or strand, etc. (PF) free, the "cable" not being represented so as to avoid overloading the figures.

PF is naturally determined by  $D_i$ , which itself is adapted as a function of the outside diameter of the "cable", which is very slightly smaller than  $D_i$ , in the manner known for reduction of friction between the "cable" and (RS) and also to permit only very slight flapping of the "cable".

The "gap" between the outside diameter of the cable and  $D_i$  will be at least 0.6 mm-0.8 mm and depends on the cable. It will be easy for the person skilled in the art to define the optimum value. A maximum value will be from 3-3.5 mm, preferably 0.8-1.5 mm, depending on the actual cables.

FIG. 5 is totally comparable with FIG. 4 except that it is provided with 4 lateral recesses (a, b and c, d). Such an arrangement is suitable, for example, for a cable diameter  $D_i$  of 8 mm.

FIG. 6 is also comparable with FIGS. 4 and 5, except that it is not provided with lateral recesses of type (a, b, etc.); as indicated, these recesses are not obligatory, because their purpose is to lighten the mass of the rotating flyer bow and therefore to decrease both the centrifugal force of the flyer bow and the necessary motor power.

represents the "cable" guide system and shows the adjacent turns (S) separated by a zero interval or spacing.

FIG. 8 is composed of FIG. 8a, which is the cross section through BB of FIG. 7, and of FIG. 8b, which is (circle and arrow) an enlarged view of the position of the "point" created when the spring is cut, which point must be positioned (during mounting) so that the wire is not able to flap above it during its travel. In other words, this "point" is "polished" manually to reduce its sharpness as much as possible.

The same references represent the same elements or measures as in the preceding figures, and L is the length of the cable guide element.

FIG. 9 represents a longitudinal section of the cable guide (RS) in the form of a spring with "adjacent" turns (S) having zero interval or spacing (ES). This figure is intended to show the micro bulges (MB), while the micro hollows MC are situated at the inside diameter ( $D_i$ ) of the guide RS, naturally with the axis of symmetry of the guide RS in rotation, denoted by ASG.

The micro deposits (MD) from the very small quantity of debris produced by the cable during its travel in the channel for the cable or wire or strand, etc. (PF) also is noted.

The person skilled in the art naturally will know how to calculate and apply all of the tolerances between the parts, for example the compromise between friction and flapping, as well as the tolerances on the tube and spring diameters, so as to achieve the best compromise between interchangeability and maintenance of position.

The invention also covers all the embodiments and all the applications that will be directly accessible to the person skilled in the art upon reading the present application and from his own know-how.

(11) **8869**

(97) EP3341144 / 02/10/2019

(96) 16781548.9 / 25/08/2016

(22) 16/12/2019

(21) AL/P/ 2019/876

(54) **MAKINE E KOMBINUAR PER TE PUNUAR NJE SHUFER TELI DHE METODA PERKATESE E PUNES**

14/02/2020

(30) UB20153259 27/08/2015 IT

(71) M.E.P. Macchine Elettroniche Piegatrici S.p.A.

Via Leonardo da Vinci, 20, 33010 Reana del Rojale, IT

(72) DEL FABRO, Giorgio (Via Zanon 18/10, 33100 Udine)

(74) Vladimir Nika

Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil prane Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tirane

(57) 1. Makinë e kombinuar për të punuar një shufër teli (12) të çfarëdo lloji ose forme në shufra të gjata, për të marrë produkte metalike me të paktën një formë të lakuar, ku makina përfshin një tavolinë mbështetëse (14) të konfiguruar për të mbajtur dhe udhëzuar, përgjatë një aksi lëvizjeje (X), të paktën një rrëshqitëse të lëvizshme (18), që përmban një plan pune (19) mbi të cilin të paktën një njësi lakimi (15) është funksionuese, ku makina e kombinuar ka mjete shtrëngimi (16) në tavolinën mbështetëse (14), **karakterizuar në atë që** të paktën një rrëshqitëse (18) përmban gjithashtu, në planin e punës (19), një njësi përkulëse (30) të shoqëruar me të paktën një njësi lakimi (15) dhe mjetet e shtrëngimit (16) janë të pozicionueshme në një drejtim ortogonal me aksin e lëvizjes (X).

2. Makinë e kombinuar sipas pretendimin 1, **karakterizuar në atë që** të paktën një rrëshqitëse (18) përmban, koordinuar me planin e punës (19), një mjet shtrëngues (50) të pozicionuar ortogonalisht me aksin e lëvizjes (X).

3. Makinë e kombinuar sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** ka dy rrëshqitëse (18), ku një mjet shtrëngues (50) është i pranishëm në secilën rrëshqitëse (18) dhe vendosur në një pozicion të lidhur me mjetet shtrënguese (16) të pranishëm në tavolinën mbështetëse (14), ku mjeti shtrëngues (50) mund të pozicionohet ortogonalisht me aksin e lëvizjes (X).

4. Makinë e kombinuar sipas secilit prej pretendimeve nga 1 deri në 3, **karakterizuar në atë që** paktën një pjesë e njësisë të lakimit të sipërpërmendura (15) dhe/ose njësisë të përkuljes (30) mund të pozicionohet e palosur në lidhje me planin e punës së përmendur (19) të rrëshqitëses përkatëse (18).

5. Makinë e kombinuar sipas secilit prej pretendimeve më lart, **karakterizuar në atë që** rrëshqitëset e përmendura (18) janë të lëvizshme përgjatë një aksi të lëvizjes (X) në mënyrë të pavarur dhe të kontrolluar.

6. Makinë e kombinuar sipas secilit prej pretendimeve më lart, **karakterizuar në atë që** ajo shoqërohet me një kontroll, menaxhim dhe komandim të programueshëm.

7. Makinë e kombinuar sipas secilit prej pretendimeve më lart, **karakterizuar në atë që** të paktën një njësi përkulëse (30) është e pozicionuar në aksin e lëvizjes (X).

8. Makinë e kombinuar sipas secilit prej pretendimeve nga 1 deri në 6, **karakterizuar në atë që** të paktën një njësi përkulëse (30) është e pozicionuar jashtë aksit të lëvizjes (X).

9. Makinë e kombinuar sipas secilit prej pretendimeve më lart, **karakterizuar në atë që** të paktën një rrëshqitëse (18) siguron një mjet të vetëm i konfiguruar për të drejtuar funksionimin e të dyjave, njësisë lakuese (15) dhe njësisë përkulëse (30).

10. Makinë e kombinuar sipas secilit prej pretendimeve më lart, **karakterizuar në atë që** ajo përmban mjete ndaluese për të parandaluar deformime të padëshiruara në shufrën e telit në fjalë (12).

11. Metodë me një makinë të kombinuar (10) sipas secilit prej pretendimeve më lart, e cila ka të paktën një fazë për të ushqyer shufrën e telit, gjatë së cilës shufra e telit e përmendur (12) vihet në dispozicion në të paktën në njërin prej rrëshqitëseve të përmendura (18), e lëvizshme përgjatë tavolinës mbështetëse të

përmendur (14), një fazë lakimi gjatë së cilës shufra e telit në fjalë (12) lakohet nga të paktën një prej rëshqitëseve të përmendura (18), karakterizuar në atë që siguron:

- të paktën një fazë lakimi, gjatë së cilës të paktën një pjesë e shufrës së telit në fjalë (12) i nënshtrohet së paku një lakimi;
- të paktën një fazë transporti, e koordinuar me fazën e lakimit dhe/ose fazën e përkuljes, gjatë të cilës mjetet e përmendura të shtrëngimit (16, 50) transportojnë shufrat e telit (12) në bashkëpunim me njësitë e lakimit në fjalë (15) ose me njësitë e përkuljes në fjalë (30).

(11) **8870**

(97) EP3303329 / 18/09/2019

(96) 16726309.4 / 31/05/2016

(22) 17/12/2019

(21) AL/P/ 2019/878

(54) **PROCES PËR TË BËRË DERIVATIVËT INDAZOLE**

14/02/2020

(30) 201509492 02/06/2015 GB

(71) GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited

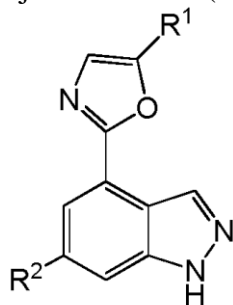
980 Great West Road, BrentfordMiddlesex TW8 9GS, GB

(72) WILLACY, Robert David (GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, StevenageHertfordshire SG1 2NY); BREAM, Robert Nicholas (GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, StevenageHertfordshire SG1 2NY); HAYLER, John David (GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, StevenageHertfordshire SG1 2NY); IRONMONGER, Alan Geoffrey (GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, StevenageHertfordshire SG1 2NY); SZETO, Peter (GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, StevenageHertfordshire SG1 2NY); WEBB, Michael Robert (GlaxoSmithKlineGunnels Wood Road, StevenageHertfordshire SG1 2NY); WHEELHOUSE, Katherine Marie Penelope (GlaxoSmithKilneGunnels Wood Road, StevenageHertfordshire SG1 2NY)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

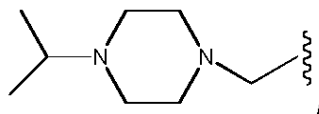
(57) **1.** Një proces për përgatitjen e një përbërje të formulës (IV) ose një kripë e saj



(IV)

ku

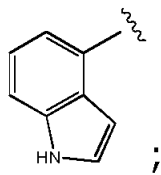
R<sup>1</sup> është



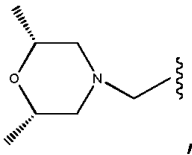
dhe

R<sup>2</sup> është

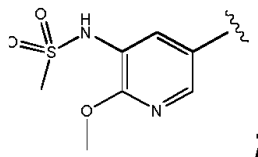




ose  
R<sup>1</sup> është

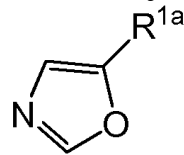


dhe  
R<sup>2</sup> është



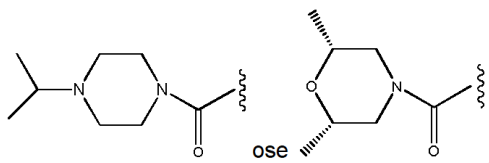
proces i cili përfshin:

(a) reagimin e një përbërje të formulës (VII) ose një kripë e saj

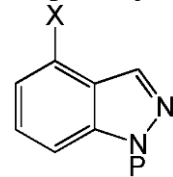


(VII)

ku R<sup>1a</sup> është

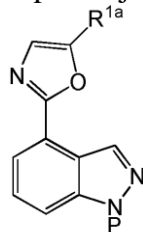


me një përbërje të formulës (X) ose një kripë e saj



(X)

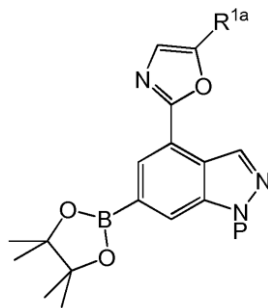
ku X është halogjen dhe P është një grup mbrojtës, në praninë e një katalizatori paladiumi për të dhënë një përbërje të formulës (XI) ose një kripë e saj



(XI)

ku R<sup>1a</sup> dhe P janë siç përcaktohen më sipër,

(b) reagimin e një përbërje të formulës (XI) ose një kripë e saj me një agjent boriluzues në praninë e një sistemi katalizator për të dhënë një përbërje të formulës (XII) ose një kripë e saj

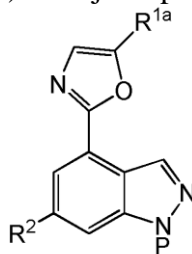


(XII)

ku  $R^{1a}$  dhe P janë siç përcaktohen më sipër,  
(c) reagimin e një përbërje të formulës (XII) ose një kripë e saj me një përbërje të formulës (XIV)  
ose një kripë e saj



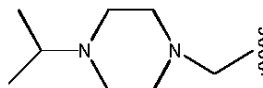
ku  $R^2$  është siç përcaktohet më sipër dhe  $X^1$  është halogjen, në praninë e një katalizatori paladiumi  
për të dhënë një përbërje të formulës (XIII) ose një kripë e saj



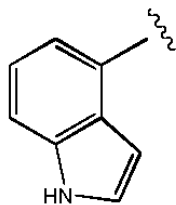
(XIII)

ku  $R^{1a}$ ,  $R^2$  dhe P janë siç përcaktohen më sipër, dhe  
(d) reagimin e një përbërje të formulës (XIII) ose një kripë e saj me një agjent reduktues ndjekur  
nga jombrojtja.

2. Një proces sipas pretendimit 1 ku  $R^1$  është

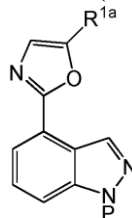


dhe  $R^2$  është



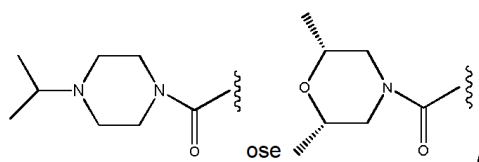
3. Një proces sipas pretendimit 1 ku X dhe  $X^1$  janë secili në mënyrë të pavarur klorinë.

4. Një proces për përgatitjen e një përbërje të formulës (XI) ose një kripë e saj

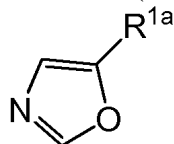


(XI)

ku  $R^{1a}$  është

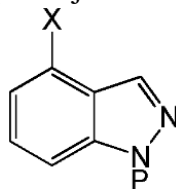


dhe P është një grup mbrojtës,  
 proces i cili përfshin reagimin e një përbërje të formulës (VII) ose një kripë e saj



(VII)

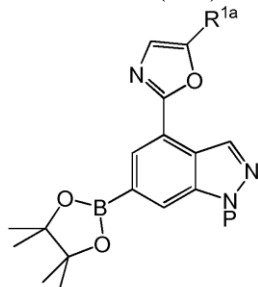
ku R<sup>1a</sup> është siç përcaktohet më sipër, me një përbërje të formulës (X) ose një kripë e saj



(X)

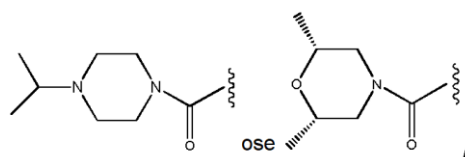
ku X është halogjen dhe P është siç përcaktohet më sipër, në praninë e një katalizatori paladiumi.

5. Një proces për përgatitjen e një përbërje të formulës (XII) ose një kripë e saj

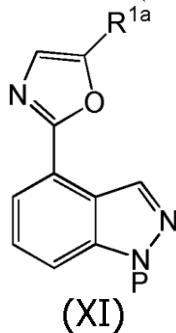


(XII)

ku R<sup>1a</sup> është



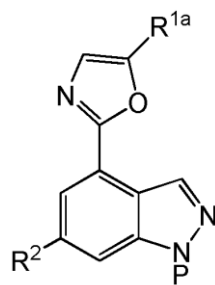
dhe P është një grup mbrojtës,  
 proces i cili përfshin reagimin e një përbërje të formulës (XI) ose një kripë e saj



(XI)

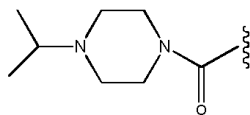
ku R<sup>1a</sup> dhe P janë siç përcaktohen më sipër, me një agjent borilizues në praninë e një sistemi katalizator.

6. Një proces për përgatitjen e një përbërje të formulës (XIII) ose një kripë e saj

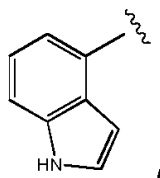


(XIII)

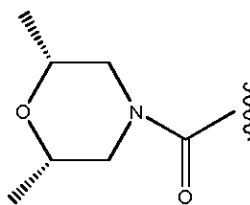
ku  $R^{1a}$  është



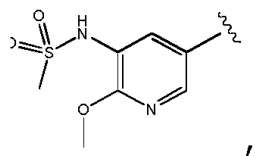
dhe  $R^2$  është



ose  $R^{1a}$  është

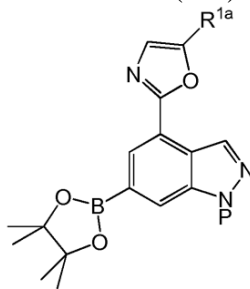


dhe  $R^2$  është



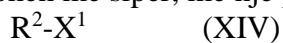
dhe P është një grup mbrojtës,

proces i cili përfshin reagimin e një përbërje të formulës (XII) ose një kripë e saj



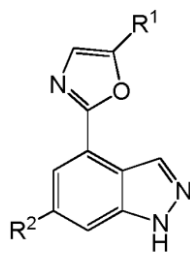
(XII)

ku  $R^{1a}$  dhe P janë siç përcaktohen më sipër, me një përbërje të formulës (XIV) ose një kripë e saj



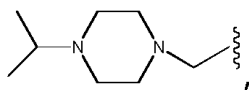
ku  $R^2$  është siç përcaktohet më sipër dhe  $X^1$  është halogjen, në praninë e një katalizatori paladiumi.

7. Një proces për përgatitjen e një përbërje të formulës (IV) dhe ose një kripë e saj

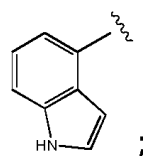


(IV)

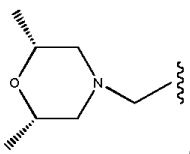
ku  
R<sup>1</sup> është



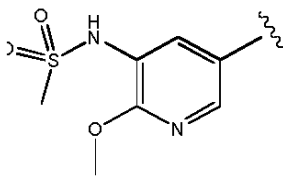
dhe  
R<sup>2</sup> është



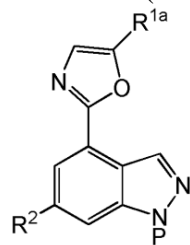
ose  
R<sup>1</sup> është



dhe  
R<sup>2</sup> është

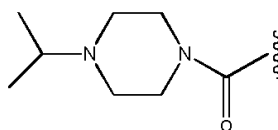


proces i cili përfshin reagimin e një përbërje të formulës (XIII) ose një kripë e saj

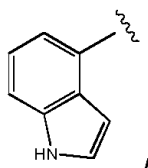


(XIII)

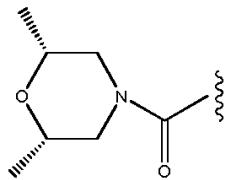
ku  
R<sup>1a</sup> është



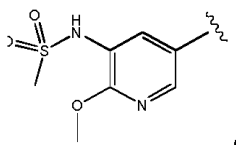
dhe  
R<sup>2</sup> është



ose  
R<sup>1a</sup> është

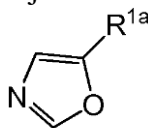


dhe  
R<sup>2</sup> është



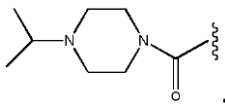
dhe P është një grup mbrojtës, me një agjent reduktues ndjekur nga jombrojtja.

**8.** Një përbërje e formulës (VII) ose një kripë e saj

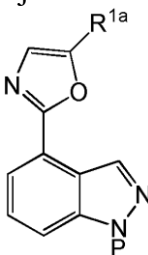


(VII)

ku R<sup>1a</sup> është

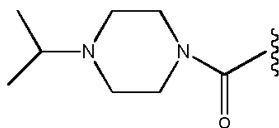


**9.** Një përbërje e formulës (XI) ose një kripë e saj



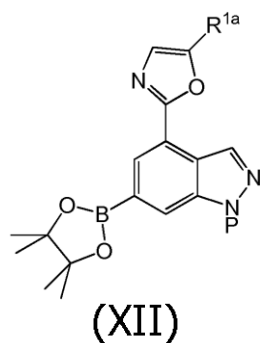
(XI)

ku R<sup>1a</sup> është

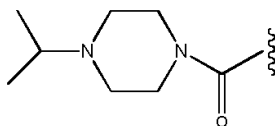


dhe P është tetrahidro-2*H*-piran-2-il.

**10.** Një përbërje e formulës (XII) ose një kripë e saj

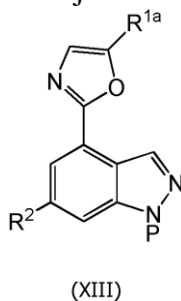


ku R<sup>1a</sup> është

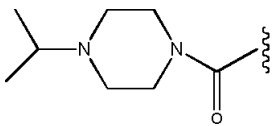


dhe P është tetrahidro-2*H*-piran-2-il.

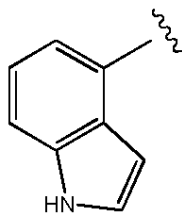
11. Një përbërje e formulës (XIII) ose një kripë e saj



ku R<sup>1a</sup> është



R<sup>2</sup> është



dhe P është tetrahidro-2*H*-piran-2-il.

(11) **8871**

(97) EP3137460 / 23/10/2019

(96) 15726701.4 / 17/04/2015

(22) 17/12/2019

(21) AL/P/ 2019/879

(54) **DERIVATE DIHETEROCIKLE CIKLOALKIL-TË LIDHURA**

14/02/2020

(30) 201461986876 P 30/04/2014 US

(71) Pfizer Inc.

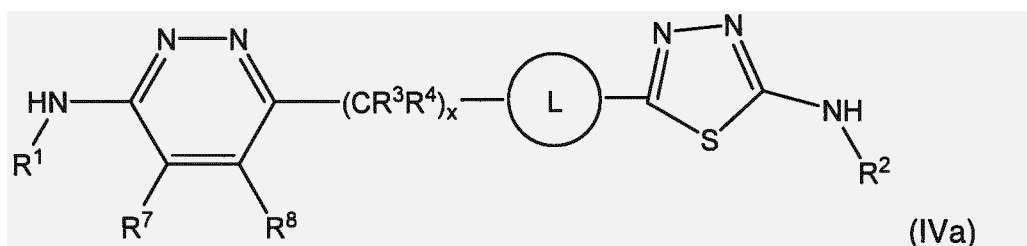
235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US

(72) HUANG, Qinhua (4219 Calle Mar De Ballenas, San Diego, California 92130); KUNG, Pei-Pei (5504 Shannon Ridge Lane, San Diego, California 92130); BURNS, Aaron Craig (18375 Camberwell Lane, San Diego, California 92128); COLLINS, Michael Raymond (17330 Campillo Drive, San Diego, California 92128); GREASLEY, Samantha Elizabeth (c/o Pfizer Inc.10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121); HOFFMAN, Robert Louis (728 Foxhall Court, San Marcos, California 92078); KANIA, Robert Steven (10670 Haven Brook Place, San Diego, California 92130); LINTON, Maria Angelica (10256 Rue Chamberry, San Diego, California 92131); NARASIMHAN, Lakshmi Sourirajan (13572 Ginger Glen Road, San Diego, California 92130); RICHARDSON, Paul Francis (c/o Pfizer Inc.10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121); RICHTER, Daniel Tyler (2220 Chicago Street, San Diego, California 92110) ;SMITH, Graham (c/o Pfizer Inc.10555 Science Center Drive, San Diego, California 92121)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

1. (57) Një përbërje e formulës (IVa)



ku

L është -(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> cikloalkil)- opsionalisht i zëvendësuar nga një deri në tre zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë nga halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, hidroksi, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi;

R<sup>1</sup> është hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, -C(O)R<sup>10a</sup>, ose 5-6 elementë heteroaril, ku cikloalkil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

dhe 5-6 elementë heteroaril janë në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një ose dy grupe R<sup>15</sup>; R<sup>2</sup> është hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, -C(O)R<sup>10b</sup>, ose 5-6 elementë heteroaril, ku cikloalkil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> dhe 5-6 elementë heteroaril janë në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një ose dy grupe R<sup>15</sup>; R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, ose C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil;

R<sup>7</sup> dhe R<sup>8</sup> janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen, halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil, hidroksi, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoksi, ose

-N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), ku C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil dhe C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoksi janë secili në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga by

halogjen ose hidroksi;

R<sup>10a</sup> dhe R<sup>10b</sup> janë secili në mënyrë të pavarur hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)<sub>Z</sub>- (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> cikloalkil),



-[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(4-6 elementë heterocikloalkil), -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril), ose-[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(5-10 elementë heteroaril), ku C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> cikloalkil, 4-6 elementë heterocikloalkil, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril, dhe 5-10 elementë heteroaril në R<sup>10a</sup> dhe R<sup>10b</sup> janë secili në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një,

dy ose tre halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, hidroksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, -(CH<sub>2</sub>)<sub>ë</sub>-N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>ë</sub>-C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>),

-C(O)OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, ose -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>) groupe;

secila R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> dhe R<sup>15</sup> është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, ose 3-6 elementë heterocikloalkil, ku C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, cikloalkil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, dhe 3-6 elementë heterocikloalkil

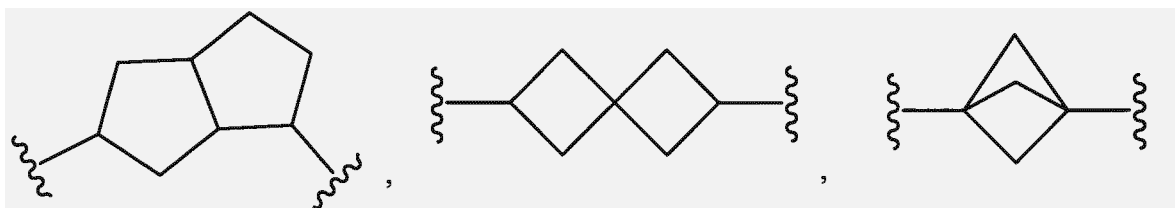
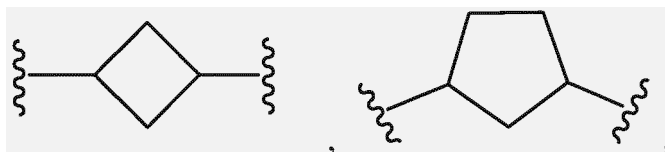
janë secili në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një, dy ose tre zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë nga halogjen, ciano, hidroksi, dhe metoksi; ë është 0, 1, 2 ose 3;

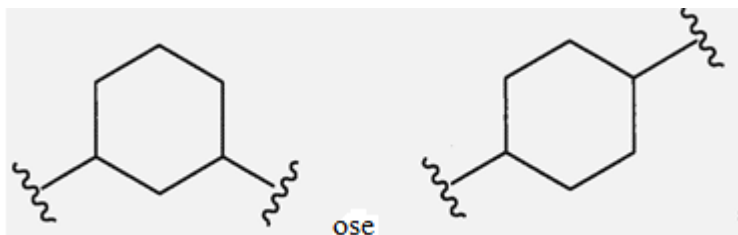
x është 1; dhe

z është 0, 1, 2 ose 3;

ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

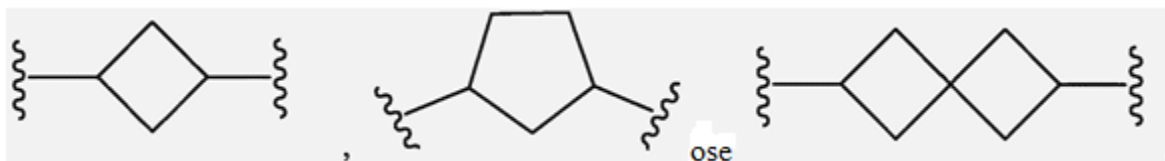
2. Përbërja ose kripa e pretendimit 1, ku L është





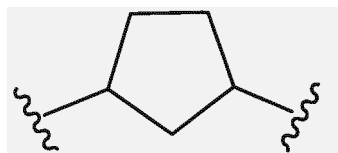
opsionalisht e zëvendësuar nga një deri në tre zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë nga halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, hidroksi, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi.

3. Përbërja ose kripa e pretendimit 2, ku L është



opsionalisht e zëvendësuar nga një deri në tre zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë nga halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, hidroksi, dhe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoksi.

4. Përbërja ose kripa e pretendimit 3, ku L është



5. Përbërja ose kripa e çdonjë prej pretendimeve 2 deri në 4, ku

R<sup>1</sup> është -C(O)R<sup>10a</sup> dhe R<sup>2</sup> është hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, -C(O)R<sup>10b</sup>, ose 5-6 elementë heteroaril, ku C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil dhe 5-6 elementë heteroaril janë në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një ose dy grupe R<sup>15</sup>; ose

R<sup>2</sup> është -C(O)R<sup>10b</sup> dhe R<sup>1</sup> është hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil, -C(O)R<sup>10a</sup>, ose 5-6 elementë heteroaril, ku C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cikloalkil dhe 5-6 elementë heteroaril janë në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një ose dy grupe R<sup>15</sup>; ose

R<sup>1</sup> është -C(O)R<sup>10a</sup> dhe R<sup>2</sup> është -C(O)R<sup>10b</sup>.

6. Përbërja ose kripa e pretendimit 5, ku R<sup>1</sup> është -C(O)R<sup>10A</sup> dhe R<sup>2</sup> është -C(O)R<sup>10b</sup>.

7. Përbërja ose kripa e pretendimit 6, ku R<sup>10a</sup> është -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> cikloalkil), -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(4-6 elementë heterocikloalkil), -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril), ose -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(5-10 elementë heteroaril) dhe R<sup>10b</sup> është

-[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> cikloalkil), -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(4-6 elementë heterocikloalkil), -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril),

ose-[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(5-10 elementë heteroaril), ku C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> cikloalkil, 4-6 elementë heterocikloalkil, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aril, dhe 5-10 elementë heteroaril në R<sup>10a</sup> dhe R<sup>10b</sup> janë secili në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një, dy ose tre halogjen, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, hidroksi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, -(CH<sub>2</sub>)<sub>ë</sub>-N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>),

-(CH<sub>2</sub>)<sub>ë</sub>-C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), -C(O)OR<sup>11</sup>, -N(R<sup>11</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, ose grupe -S(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>).

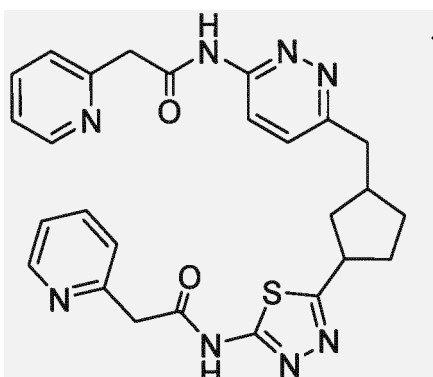
8. Përbërja ose kripa e pretendimit 7, ku R<sup>10A</sup> është -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(C<sub>6</sub> aril) ose -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(5-6 elementë heteroaril) dhe R<sup>10b</sup> është -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(C<sub>6</sub> aril) ose -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(5-6 elementë heteroaril), ku C<sub>6</sub> aril dhe 5-6 elementë heteroaril në R<sup>10a</sup> dhe R<sup>10b</sup> janë secili në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një ose dy halogjene ose grupe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil.

9. Përbërja ose kripa e pretendimit 8, ku R<sup>10a</sup> është -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(5-6 elementë heteroaril) dhe R<sup>10b</sup> është -[C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)]<sub>Z</sub>-(5-6 elementë heteroaril), ku 5-6 elementë heteroaril në R<sup>10a</sup> dhe R<sup>10b</sup> janë secili në mënyrë të pavarur opsionalisht të zëvendësuar nga një ose dy grupe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil.

10. Përbërja ose kripa e pretendimit 9, ku secila R<sup>13</sup> dhe R<sup>14</sup> është hidrogjen dhe secila z është 1.

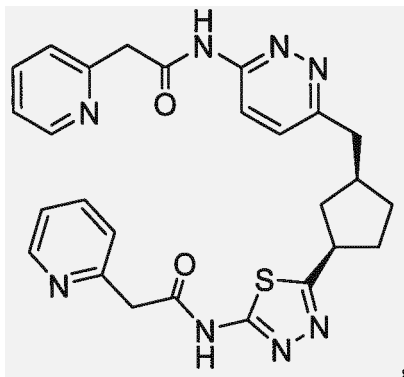
11. Përbërja ose kripa e pretendimit 10, ku R<sup>10a</sup> është -CH<sub>2</sub>-piridinil dhe R<sup>10b</sup> është -CH<sub>2</sub>-piridinil, ku secili piridinil është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose dy grupe C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil.

12. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



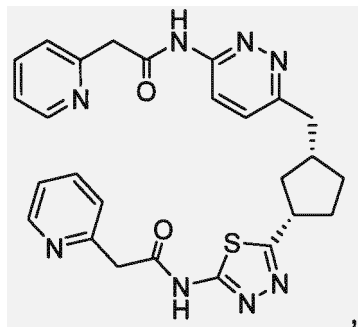
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

13. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



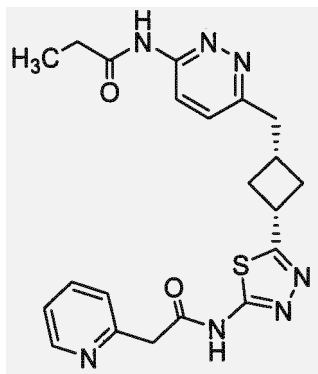
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

14. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



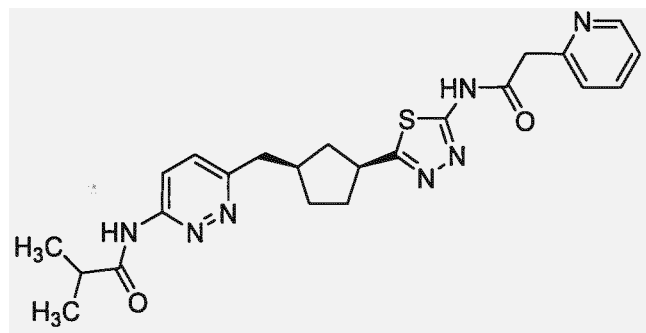
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

15. Përbërja e pretendimit 1, e cila shtë



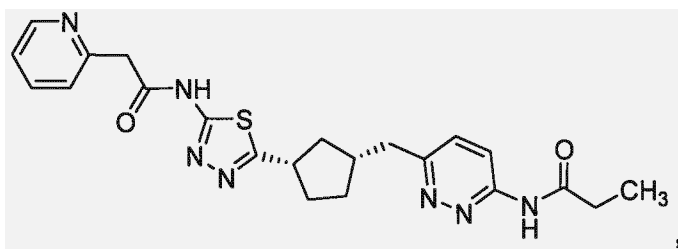
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

16. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



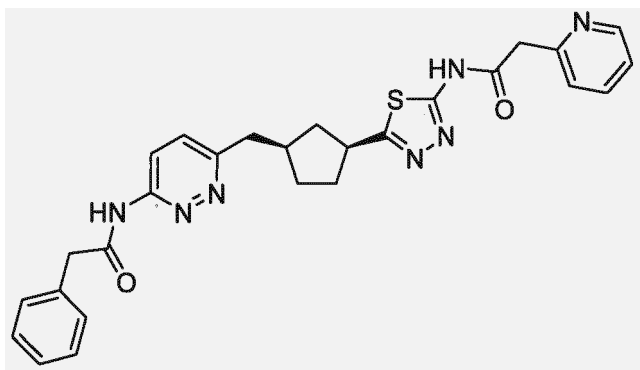
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

17. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



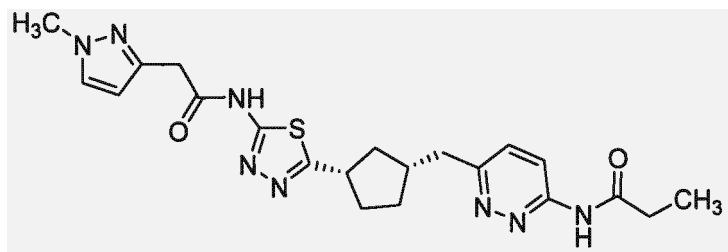
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

18. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



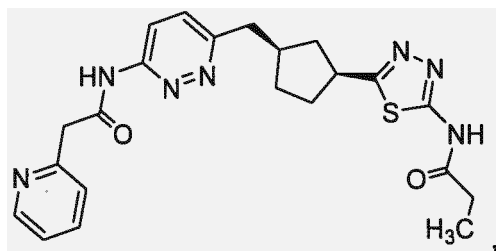
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

19. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



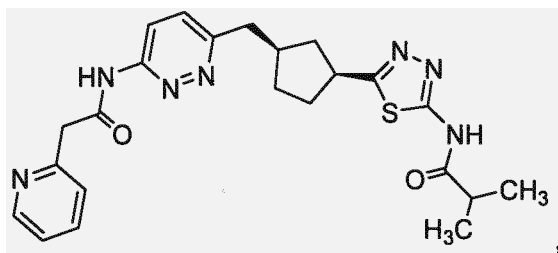
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

20. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



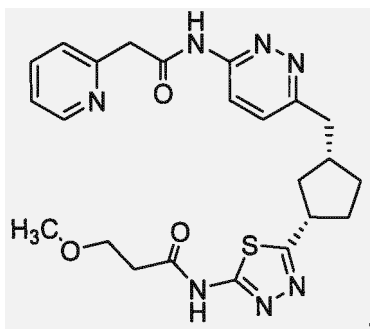
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

21. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



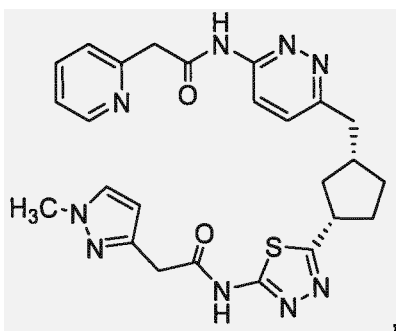
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

22. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



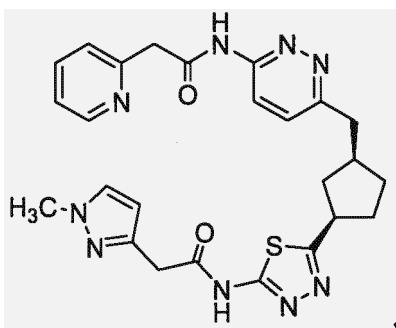
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

23. Përbërja e pretendimit 1, e cila është



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

24. Përbërja e pretendimit 1, e cila është





ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

25. Një përbërje farmaceutike që përfshin një përbërje të çdonjë prej pretendimeve paraardhëse, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një transportues ose hollues farmaceutikisht e pranueshme.
26. Një kombinim i një përbërje të çdonjë prej pretendimeve 1-24, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, me një agjent anti-tumor për përdorim në trajtimin e kancerit.
27. Një përbërje e çdonjë prej pretendimeve 1-24, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e rritjes së qelizave anormale në një gjitar.

(11) **8947**

(97) EP3092223 / 11/12/2019

(96) 15702312.8 / 08/01/2015

(22) 23/12/2019

(21) AL/P/ 2019/891

(54) **(R)-3-((3S,4S)-3-FLUOR-4-(4-HIDROKSIFENIL)PIPERIDIN-1-IL)-1-(4-METILBENZIL)PIRROLIDIN-2-NJË DHE PROILAÇE TË TIJ PËR MJEKIMIN E ÇRREGULLIMEVE PSIKIATRIKE**

07/04/2020

(30) 201461925405 P 09/01/2014 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

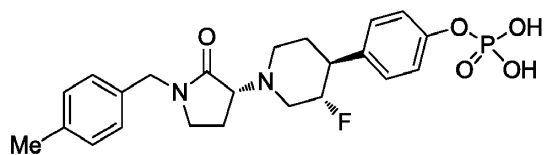
Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US

(72) MACOR, John E. (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543) ; THOMPSON III, Lorin A. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 5 Research Parkway, Wallingford, Connecticut 06492)

(74) Fatos DEGA

Rr. "Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

(57) **1. Përbërësi 4-((3S,4S)-3-fluor-1-((R)-1-(4-metilbenzil)-2-oksopirrolidin-3-il)piperidin-4-il)fenil dihidrogjen fosfat, me formulë**



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

2. Një përbërje farmaceutike që përmban përbërësin sipas pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij dhe një transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm.

3. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij për përdorim në një metodë për mjekimin e depresionit, sëmundjes së Alzheimer-it, dhimbjes neuropatike, ose sëmundjes së Parkinson-it.

4. Përbërësi ose kripa farmaceutikisht të pranueshme të tij për përdorim sipas pretendimit 3 i drejtuar te mjekimi i depresionit.

5. Përbërësi ose kripa farmaceutikisht të pranueshme të tij për përdorim sipas pretendimit 3 i drejtuar te mjekimi i sëmundjes së Alzheimer-it.

6. Përbërësi ose kripa farmaceutikisht të pranueshme të tij për përdorim sipas pretendimit 3 i drejtuar te mjekimi i dhimbjes neuropatike.

(11) **8948**

(97) EP3347379 / 06/11/2019

(96) 17797429.2 / 17/08/2017

(22) 23/12/2019

(21) AL/P/ 2019/895

(54) **ANTITRUPA ANTI-TIGIT, ANTITRUPA ANTI-PVRIG DHE KOMBINIMET E TYRE**  
07/04/2020

(30) US201662376334 P 17/08/2016 US; US201662376335 P 17/08/2016 US; US201662417217 P 03/11/2016 US; US201762477974 P 28/03/2017 US; US201762513771 P 01/06/2017 US; US201762513775 P 01/06/2017 US; US201762513916 P 01/06/2017 US and US201762538561 P 28/07/2017 US

(71) Compugen Ltd.

26 Harokmim Street, 5885849 Holon, IL

(72) WHITE, Mark (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); KUMAR, Sandeep (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); CHAN, Christopher (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); LIANG, Spencer (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); STAPLETON, Lance (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); DRAKE, Andrew, W. (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); GOZLAN, Yosi (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); VAKNIN, Ilan (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); SAMEAH-GREENWALD, Shirley (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); DASSA, Liat (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); TIRAN, Zohar (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); COJOCARU, Gad., S. (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); KOTTURI, Maya (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); CHENG, Hsin-Yuan (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); HANSEN, Kyle (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); GILADI, David, Nisim (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); SAFYON, Einav (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); OPHIR, Eran (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); PRESTA,

Leonard (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); THEOLIS, Richard (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); DESAI, Radhika (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon); WALL, Patrick (c/o Compugen Ltd., 26 Harokmim Street, 5885849 Holon)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një përbërje që përfshin një domein lidhës antigjen që lidhet me TIGIT (SEQ ID NO:97) human që përfshin:

a) një domein të rëndë variabël që përfshin SEQ ID NO: 160; dhe

b) një domein të lehtë variabël që përfshin SEQ ID NO:165.

**2.** Një përbërje sipas pretendimit 1 ku përbërja në fjalë është një antittrup që përfshin:

a) një zinxhir të rëndë që përfshin VH-CH1-hinge-CH2-CH3, ku VH në fjalë përfshin SEQ ID NO: 160; dhe

b) një zinxhir i lehtë që përfshin VL-VC, ku VL në fjalë përfshin SEQ ID NO:165 dhe VC është ose kappa ose lambda.

**3.** Një përbërje sipas pretendimit 2 ku sekuenca në fjalë CH1-hinge-CH2-CH3 është zgjedhur nga IgG1, IgG2 dhe IgG4 human, dhe variantet e tyre.

**4.** Një përbërje sipas pretendimit 2 ose 3 ku zinxhiri i rëndë në fjalë ka SEQ ID NO:164 dhe zinxhiri i lehtë në fjalë ka SEQ ID NO:169.

**5.** Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 2 deri në 4 më tej përfshin një antittrup të dytë që lidhet te një proteinë receptore takuese humane.

**6.** Një përbërje sipas pretendimit 5 ku antitrupi i dytë në fjalë lidhet me PD-1 human.

**7.** Një përbërje sipas pretendimit 5 ku antitrupi i dytë në fjalë lidhet me PVRIG human (SEQ ID NO:2).

**8.** Një përbërje sipas pretendimit 7 ku antitrupi i dytë në fjalë përfshin një domain lidhës antigjen që përfshin një domein të rëndë variabël që përfshin SEQ ID NO:5 dhe një domein të lehtë variabël që përfshin SEQ ID NO:10.

**9.** Një përbërje sipas pretendimit 7 ku zinxhiri i rëndë i antitrupit të dytë në fjalë ka SEQ ID NO:9 dhe zinxhiri i lehtë i antitrupit të dytë në fjalë ka SEQ ID NO:14.

**10.** Një përbërje acidi nukleik që përfshin:

a) një acid nukleik të parë që kodon një domein të rëndë variabël që përfshin SEQ ID NO: 160; dhe

b) një acid nukleik të dytë që kodon një domein të lehtë variabël që përfshin SEQ ID NO:165.

**11.** Një përbërje acidi nukleik sipas pretendimit 10 ku acidi nukleik i parë kodon një zinxhir të rëndë që përfshin VH-CH1-hinge-CH2-CH3, ku VH në fjalë përfshin SEQ ID NO: 160; dhe acidi nukleik i dytë në fjalë kodon një zinxhir të lehtë që përfshin VL-VC, ku VL në fjalë që përfshin SEQ ID NO:165 dhe VC është domeini lambda.

**12.** Një përbërje vektori shprehës që përfshin një vektor shprehës të parë që përfshin acidin nukleik të parë në fjalë sipas pretendimit 10 ose 11 dhe një vektor shprehës të dytë që përfshin acidin nukleik të dytë në fjalë sipas pretendimit 10 ose 11, përkatësisht.

**13.** Një përbërje vektor shprehëse që përfshin një vektor shprehës që përfshin acidin nukleik të parë në fjalë sipas pretendimit 10 ose 11 dhe acidi nukleik i dytë në fjalë sipas pretendimit 10 ose 11, përkatësisht.

**14.** Një qelizë pritëse që përfshin përbërjen vektor shprehëse në fjalë sipas pretendimit 12 ose 13.

**15.** Një metodë e përgatitjes së një antitrupi anti-TIGIT që përfshin:

a) kultivimin e qelizës pritëse në fjalë të pretendimit 14 sipas kushteve ku antitrupi në fjalë është shprehur; dhe

b) rikuperimin e antitrupit në fjalë.

**16.** Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në trajtimin e kancerit nëpërmjet aktivizimit të qelizave T.

(11) **8957**

(97) EP2847225 / 27/11/2019

(96) 13721596.8 / 06/05/2013

(22) 27/12/2019

(21) AL/P/ 2019/903

**(54) ANTITRUPAT KUNDËR KLAUDINËS 18.2 TË DOBISHËM NË DIAGNOSTIKIMIN E KANCERIT**

08/04/2020

(30) PCT/EP2012/001991 09/05/2012 WO

(71) Astellas Pharma Inc. and TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH

5-1, Nihonbashi-Honcho 2-Chome, Chuo-kuTokyo 103-8411, JP ;Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, DE

(72) SAHIN, Ugur (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); TÜRECI, Özlem (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); WÖLL, Stefan (Pommardstrasse 22a, 55299 Nackenheim) ;MITNACHT-KRAUS, Rita (Taunusstrasse 45, 61169 Friedberg)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një antitrup ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij i cili

(i) lidhet me një peptid që ka sekuencën e aminoacideve TEDEVQSYPSKHDYV (SEQ ID NO: 5) ose EVQSYPSKHDYV (SEQ ID NO: 6) dhe/ose

(ii) lidhet me kladin 18.2 (CLDN18.2), ku antitrupi ose fragmenti lidhës I antigjenit të sipërpërmendur lidhet me CLDN18.2 duke lidhur të paktën një epitop brenda CLDN18.2 që ka sekuencën e aminoacideve TEDEVQSYPSKHDYV (SEQ ID NO: 5) ose EVQSYPSKHDYV (SEQ ID NO: 6).

**2.** Antitrupi ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij të pretendimit 1, ku CLDN18.2 e sipërpërmendur është e lidhur me membranë sipërfaqësore qelizore CLDN18.2.

**3.** Antitrupi ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij të pretendimit 1 ose 2, ku CLDN18.2 e sipërpërmendur është i pranishëm në qelizat e kancerit.

**4.** Antitrupi ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij të pretendimit 3, ku qelizat e kancerit të sipërpërmendura janë CLDN18.2 që shprehin qelizat kancerogjene.

**5.** Antitrupi ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij të pretendimit 3 ose 4, ku qelizat kancerogjene të sipërpërmendura zgjidhen nga grupi i përbërë prej qelizave kancerogjene të stomakut, ezofagut, pankreasit, mushkërive, vezoreve, zorrës së trashë, hepatike, kokë-qafë dhe fshikëzës së tëmthit.

**6.** Antitrupi ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 e cila nuk lidhet me qelizat jo kancerogjene përveç qelizave epiteliale të stomakut.

**7.** Antitrupi ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 e cila nuk lidhet me qelizat jo kancerogjene të mushkërive.

**8.** Antitrupi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 i cili është një antitrup kimerik, human ose i humanizuar.

**9.** Antitrupi i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, i cili është një antitrup monoklonal.

**10.** Një antitrup i zgjedhur nga grupi I përbërë prej:

(i) një antitrup i prodhuar ose i përfutueshëm nga një klon i depozituar nën hyrjen nr.. DSM ACC3144 (muAB 43-14A) ose DSM ACC3143 (muAB 35-22A),

(ii) një antitrup i cili është një formë kimerizuese ose e humanizuar e antitrupit nën (i), dhe

(iii) një antitrup që përfshin pjesën e lidhjes së antigjenit ose vendin e lidhjes së antigjenit të antitrupit nën (i), ose

(iv) një fragment lidhës i antigjenit të antitrupit nën çdo njërin prej (i) deri në (iii).

**11.** Antitrupi i pretendimit 10, ku pjesa e lidhjes së antigjenit ose vendi i lidhjes së antigjenit të antitrupit nën (i) përfshin rajonin e ndryshueshëm të antitrupit nën (i).

**12.** Një konjugues që përfshin një antitrup ose fragment lidhës të antigjenit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 shoqëruar të paktën në një etiketë të zbulueshme..

**13.** Një hibridom e aftë për të prodhuar antitrupin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11.

**14.** Një hibridoma e depozituar nën hyrjen nr. DSM ACC3144 (muAB 43-14A) ose DSM ACC3143 (muAB 35-22A).

15. Një metodë për zbulimin e CLDN18.2 ose përcaktimin e sasisë së CLDN18.2 në një mostër që përfshin hapat e:

- (i) kontaktimi i një kampioni me antitrupin ose fragmentin lidhës të antigjenit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 ose konjugatit të pretendimit 12 dhe
- (ii) zbulimin e formimit të një kompleksi ose përcaktimin e sasisë së një kompleksi midis antitrupit, fragmentit lidhës të antigjenit ose konjugatit dhe CLDN18.2.

16. Një metodë për të përcaktuar nëse qelizat shprehin CLDN18.2 që përfshin hapat e:

- (i) kontaktimi i një kampioni qelizor me antitrupin ose fragmentin lidhës të antigjenit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 ose konjugatit të pretendimit 12 dhe
- (ii) zbulimin e formimit të një kompleksi midis antitrupit, fragmentit lidhës të antigjenit ose konjugatit dhe CLDN18.2 të shprehur nga qelizat në kampionin e sipërpërmendur.

17. Një metodë për diagnostikimin, zbulimin ose monitorimin e kancerit që përfshin hapat e:

- (i) kontaktimi i një kampioni biologjik me antitrupin ose fragmentin lidhës të antigjenit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 ose konjugatit të pretendimit 12 dhe
- (ii) zbulimin e formimit të një dhe/ose përcaktimin e sasisë së një kompleksi midis **antitrupit, fragmentit lidhës të antigjenit ose konjugatit dhe CLDN18.2.**

18. Një metodë për të përcaktuar nëse një kancer është i shërueshëm nga një terapi kanceroze që targeton CLDN18.2 që përfshin hapat e:

- (i) kontaktimi i një kampioni që përfshin qelizat kancerogjene me antitrupin ose fragmentin lidhës të antigjenit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 ose lidhësin e pretendimit 12 dhe
- (ii) zbulimin e formimit të një kompleksi midis antitrupit, fragmentit lidhës të antigjenit ose konjugatit dhe CLDN18.2.

19. Një pjesë testi diagnostikues që përfshin antitrupin ose fragmentin lidhës të antigjenit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 ose konjugatit të pretendimit 12.

20. Antitrupi ose fragmenti lidhës i antigjenit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, konjugati I pretendimit 12, hibridoma e pretendimit 13 ose 14, ose metoda e çdo njërit prej pretendimeve 15 deri në 18, ku CLDN18.2 e sipërpërmendur përfshin sekuencën aminoacide sipas SEQ ID NO: 2 të renditjes së sekuencave ose një variant të sekuencës së aminoacideve të sipërpërmendura.

(11) **8952**

(97) EP2968992 / 11/12/2019

(96) 14762323.5 / 14/03/2014

(22) 30/12/2019

(21) AL/P/ 2019/906

(54) **FORMULIME EUTEKTIKE TË KLORHIDRATIT TË CIKLOBENZAPRINËS DHE TË MANITOLIT**

07/04/2020

(30) 201361792757 P 15/03/2013 US

(71) Tonix Pharma Holdings Limited

Victoria Place, 5th Floor 31 Victoria Street Hamilton HM 10/BM, BM

(72) NEBULONI, Marino (Via Card. Ferrari 30, I-20017 Rho (MI)) ;COLOMBO, Patrizia (Via Morona 10, I-20090 Trezzano sul Naviglio)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

1. (57) Një përbërje farmaceutike që përmban një eutektik të manitolit dhe të HCl së Ciklobenzaprinës.

2. Përbërja farmaceutike e pretendimit 1, që përmban një eutektik prej 75%±2% të HCl së Ciklobenzaprinës dhe 25%±2% manitol ndaj peshës.

3. Përbërja farmaceutike e pretendimit 1, ku raporti molar eutektik i HCl së Ciklobenzaprinës:manitol është  $1.76 \pm 0.1$ .
4. Përbërja farmaceutike e pretendimit 1, ku manitoli në eutektik është  $\beta$ -manitol, opsionalisht ku eutektiku shkrin në  $143.6 \pm 3$  °C; ose ku manitoli në eutektik është  $\delta$  manitol, opsionalisht ku eutektiku shkrin në  $134$  °C $\pm 3$  °C.
5. Përbërja farmaceutike e secilit prej pretendimeve 1-4, ku HCl e Ciklobenzaprinës është HCl Ciklobenzaprine e mikronizuar.
6. Përbërja farmaceutike e secilit prej pretendimeve 1-5, e cila për më tej përmban një agjent bazifikimi, opsionalisht ku agjenti bazifikues është  $K_2HPO_4$ , ose ku agjenti bazifikues është citrat trinatriumi i thatë.
7. Një metodë për të prodhuar një përbërje farmaceutike që përmban një eutektik të manitolit dhe HCl të Ciklobenzaprinës ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve 1-6, ku metoda e përmendur përmban: përzierjen e HCl së Ciklobenzaprinës dhe manitolit, ose bluarjen e HCl së Ciklobenzaprinës dhe manitolit, ose spërkatjen e thatë të HCl së Ciklobenzaprinës dhe manitolit.
8. Metoda e pretendimit 7, që përmban bluarjen e HCl së Ciklobenzaprinës dhe manitolit, opsionalisht ku HCl e Ciklobenzaprinës dhe manitolit bluhet në një kokrrizues me presion të lartë.
9. Metoda e pretendimit 7, që përmban përzierjen e HCl së Ciklobenzaprinës dhe manitolit, opsionalisht ku HCl e Ciklobenzaprinës dhe manitolit janë përzier nëpërmjet ngjeshjes, preferueshëm ku HCl e Ciklobenzaprinës dhe manitoli janë ngjeshur në-përmjet ngjeshjes me rul.
10. Metoda e pretendimit 7, që përmban spërkatjen në të thatë të HCl së Ciklobenzaprinës dhe manitolit.
11. Metoda e secilit prej pretendimeve 1-7, ku HCl e Ciklobenzaprinës është HCl e Ciklobenzaprinës e mikronizuar.
12. Metoda e secilit prej pretendimeve 7-11, ku përbërja farmaceutike përmban një agjent bazifikimi, opsionalisht ku agjenti bazifikues është  $K_2HPO_4$ , ose ku agjenti bazifikues është  $Na_2HPO_4$ , ose ku agjenti bazifikues është citrat trinatriumi i thatë.
13. Metoda e secilit prej pretendimeve 7-12, ku eutektiku përmban  $\beta$  manitol, opsionalisht ku eutektiku shkrin në  $143.6 \pm 3$  °C; ose ku eutektiku përmban  $\delta$  manitol, opsionalisht ku eutektiku shkrin në  $134$  °C $\pm 3$  °C.
14. Metoda e pretendimit 13, ku eutektiku përmban  $\beta$  manitol, opsionalisht ku eutektiku shkrin në  $143.6 \pm 3$  °C.

(11) **8958**

(97) EP3122404 / 30/10/2019

(96) 15715591.2 / 25/03/2015

(22) 30/12/2019

(21) AL/P/ 2019/913

(54) **PAJISJE INFUZIVE NËNLËKURORE PËR INJEKTIMIN E SUBSTANCAVE MEDICINALE**

08/04/2020

(30) US 201461971966 P 28/03/2014 US

(71) Baxalta Incorporated and Baxalta GmbH

1200 Lakeside Drive, Bannockburn, IL 60015, US ;Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark, Opfikon, CH

(72) DHYANI, Tejas (1981 Marsh Meadow Lane, Round Lake, Illinois 60073); YARDIMCI, Atif Mehmet (172 Linden Avenue, Lake Forest, Illinois 60045); TAN, Aaron (1406 College Street, Cleveland, Mississippi 38732); MITCHELL, Nathan (102 Terra Springs Drive, Volo, Illinois 60020); JEDRZEJEK, Eric (1375 Woodhill, Lake Forest, Illinois 60045) ;KANUGA, Chinmay (20640 Pesaro Way, Porter Ranch, California 91326)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) 1. Një pajisje e dërgimit medicinal për dërgimin e një lënde medicinale në trupin e një përdoruesi, që përmban:

një shpërndarës të palosshëm (18) që ka një krah të majtë (20) dhe një krah të djathtë (22), shpërndarësi i bashkangjitur në një skaj me një tub (16), dhe i bashkangjitur në një skaj të kundërt me një gjilpërë (28); dhe

ku të paktën një brinjë e parë (32) është e vendosur në krahun e majtë dhe të paktën një brinjë e dytë (34) është vendosur në krahun e djathtë, në mënyrë të tillë që kur krahët të palosen mbrapsht larg nga gjilpëra dhe të ngjiten së bashku, brinjët e para dhe të dyta të parandalojnë gërshetimin dhe / ose rrëshqitjen e krahëve në lidhje me njëri-tjetrin gjatë futjes së gjilpërës në lëkurën e një përdoruesi, duke parandaluar kështu një thyerje të gjilpërës për shkak të lëvizjes së padëshiruar të krahëve, dhe

ku të paktën një brinjë e parë (32) është e vendosur paralelisht të hapësinuar nga një seksion qendror (38) i shpërndarësit (18) në një distancë të parë të paracaktuar, dhe së paku një brinjë e dytë (34) është e vendosur paralelisht nga qendra seksion në një distancë të dytë të paracaktuar, distanca e parë është e ndryshme nga distanca e dytë;

ku gjilpëra (28) ka një mur të hollë tubular të konfiguruar për akomodimin e substancës medicinale, ku një rajon i mesëm (44) i gjilpërës është pak i përkulur në një rreze të paracaktuar të lakimit, në mënyrë që rajoni i mesëm të rrethojë një rajon mbështetës (46) të vendosur në një skaj të jashtëm të qendrës, dhe ku rajoni i mesëm (44) i gjilpërës është përkulur gradualisht në një kënd prej 45 deri 90 gradë, në mënyrë që rajoni mbështetës (46) të mbështillet kundrejt rajonit të mesit të përkulur të gjilpërës.

2. Dërgimi medicinal i pretendimit 1, në të cilin të paktën një brinjë e parë dhe e dytë (32, 34) shtrihen përgjatë një gjatësitë të tërë gjatësore të një krahu korrespondues (20, 22).

3. Dërgimi medicinal i pretendimit 1, në të cilin secili prej të paktën një brinje të parë dhe të dytë (32, 34) është vendosur në një sipërfaqe të sipërme (36) të një krahu korrespondues (20, 22) në mënyrë të tillë që

kur krahët palosen, të paktën një brinjë e parë dhe e dytë janë në kontakt direkt me sipërfaqen e sipërme të krahut të kundërt korrespondues.

4. Dërgimi medicinal i pretendimit 1, në të cilin të paktën një brinjë e parë (32) është vendosur në mënyrë asimetrike nga të paktën brinja e dytë (34) në mënyrë të tillë që të paktën një brinjë e parë është mbivendosur me të paktën një brinjë të dytë kur krahët janë palosur mbrapsht lart nga gjilpëra dhe ngjeshura bashkë.

5. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 1, në të cilin një hapje e futjes së parë (40) në një skaj të parë të seksionit qendror (38) është konfiguruar për akomodimin e futjes së gjilpërës (28) dhe një hapje e dytë e futjes (42) në një skaj të dytë përballë të seksionit qendror është në komunikim fluid me tubin (16) është konfiguruar për akomodimin e futjes së tubit.

6. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 5, ku tubi (16) futet në hapjen e parë të futjes (40) afërsisht gjysmën e gjatësisë së seksionit të qendrës (38) për zvogëlimin e një gjatësi totale të gjilpërës.

7. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 1, që përmban më tej një kapak luer (12) të konfiguruar për marrjen e substancës në një skaj dhe në një skaj të kundërt, duke u bashkangjitur në një lidhës femëror luer (14).

8. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 1, që përmban më tej një tub fleksibël të zgjatur (16), i cili është bashkangjitur në njërën anë në një lidhës femërore luer (14), dhe në një skaj të kundërt, bashkangjitur në shpërndarësin e palosshëm (18), dhe një kapëse rrëshqitëse (24) konfiguruar për rregullimin e një fluksi të substancës në tub duke rregulluar në mënyrë tërthore kapësen në lidhje me një aks gjatësor të tubit.

9. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 1, ku secila nga të paktën një brinjë e parë dhe e dytë (32, 34) është vendosur në një sipërfaqe të sipërme (36) të një krahu përkatës (20, 22) dhe të cilën pajisja kuptoi më tej një shumësi e brinjëve të vendosur kryesisht diagonalisht (48) në një sipërfaqe fundore (50) të secilit krah, shumësia e brinjëve të konfiguruar për parandalimin e lëvizjes së padëshiruar të shpërndarësit (18) gjatë infuzionit, në të cilat brinjët janë vendosur në kënde në mënyrë të tillë që një lëvizje përpara drejt një fundi të mprehtë të gjilpërës parandalohet ndërsa lejohet një lëvizje e prapme larg skajit të mprehtë të gjilpërës.



10. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 9, ku brinjët (48) në sipërfaqen e poshtme (50) të secilës krah janë përgjithësisht të vendosura në mënyrë të barabartë paralelisht, dhe shtrihen përgjatë një gjatësie diagonale të plotë të një krahu korrespondues (20, 22).

11. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 9, ku brinjët (48) në ofrimin e poshtme (50) të secilës krah (20, 22) është pozicionuar në një këngë paraprake 45 gradë në krahasim me një bosht gjatësor të një seksion qendror (38) të shpërndarësit.

12. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 9, ku një hapje e parë e futjes (40) në një skaj të parë të shpërndarës (18) është konfiguruar për akomodimin e futjes së gjilpërës (28), dhe një hapje të dytë për futje (42) në një të dytë të kundërt fundi i shpërndarës në komunikimin e lëngut me tubin (16) është konfiguruar për vendosjen e vendosjes së tubit.

13. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 11, ku secila brinjë (48) në sipërfaqen e poshtme të krahut të majtë (20) është e prirur ose e pjerrët lart nga një anë e majtë e krahut të majtë në një anë të djathtë të krahut të majtë drejt seksionit qendror (38).

14. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 11, ku secila brinjë (48) në sipërfaqen e poshtme të krahut të djathtë (22) është hedhur ose pjerrësuar poshtë nga një anë e majtë e krahut të djathtë ngjitur me seksionin qendror (38) në një anë të djathtë të krahu i djathtë.

15. Pajisja e dërgimit medicinal e pretendimit 9, ku shumica e brinjëve (48) të vendosura në sipërfaqen e poshtme (50) të krahëve janë ndërtuar dhe rregulluar në një model kevron ose herringbone.

(11) **8959**

(97) EP3099389 / 16/10/2019

(96) 15708012.8 / 30/01/2015

(22) 16/01/2020

(21) AL/P/ 2020/27

(54) **APARAT RULETE ME RROTË**

08/04/2020

(30) 201401775 31/01/2014 GB

(71) TCS John Huxley Europe Limited

Unit 6 Festival Trade Park Crown Road Stoke-on-Trent, Staffordshire ST1 5NJ, GB

(72) ACTON, Steven William (TCS John Huxley Europe Limited) Unit 6 Festival Trade Park Crown Road, Stoke-On-Trent Staffordshire ST1 5NJ); SKINNER, Peter (TCS John Huxley Europe Limited) Unit 6 Festival Trade Park Crown Road, Stoke-On-Trent Staffordshire ST1 5NJ)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një aparat rulete me rrotë që përmban:

Një rrotë rulete e rrotullueshme (2) e vendosur në një enë e rrotave (9); dhe një hedhës topi adaptuar që të lëshojë një top rulete (100) në enën e rrotave (9) me një shpejtësi hedhjeje variable të parapërcaktuar; në të cilin hedhësi i topit përmban:

të paktën një element rrotullues i adaptuar që të përshpejtojë një top rulete (100) në kontakt me elementin e rrotullueshëm; dhe drejtues të parë dhe të dytë, secili që shtrihet nga hedhësi i topit në enën e rrotave, në të cilin:

udhëzuesi i parë është rregulluar për të drejtuar një top rulete nga hedhësi i topit në enën e rrotave në një drejtim të parë periferik; dhe udhëzuesi i dytë është rregulluar për të drejtuar një top rulete nga hedhësi i topit në enën e rrotave në një drejtim të dytë periferik, përballë drejtimin të parë periferik; lëshuesi i topit është përshtatur për të ndezur topin e përshpejtuar të ruletit në një të zgjedhur nga udhëzuesit e parë dhe të dytë.

2. Aparati i rrotës së ruletës sipas pretendimit 1, ku hedhësi i topit përmban dy elementë të rrotullueshëm që përcaktojnë një hendek midis tyre dhe të rregulluar për të përshpejtuar një top rulete që kalon nëpër hendek.
3. Aparati i rrotës së ruletës sipas pretendimit 1, ku hedhësi i topit përmban një element të rrotullueshëm dhe një element fiks që përcakton një hendek midis tyre dhe të rregulluar për të përshpejtuar një top rulete që kalon nëpër hendek.
4. Aparati i rrotës së ruletës sipas pretendimit 3, ku elementi fiks përmban një sipërfaqe të harkuar dhe hendeku përcaktohet midis sipërfaqes së harkut dhe elementit të rrotullueshëm.
5. Aparati i rrotës së ruletës sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i cili përfshin më tej një sistem kontrolli (5) për kontrollin e drejtimin të rrotullimit të elementit ose elementëve të rrotullueshëm, dhe zgjedhjen e shpejtësive të rrotullimit të elementit ose elementeve të rrotullueshëm.
6. Aparati i rrotës së ruletës sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku hedhësi i topit është përshtatur për të futur një top rulete në tasin e rrotave me një shpejtësi të rrotullimit të paracaktuar të ndryshueshme të paracaktuar; ku hedhësi i topit përmban tre ose më shumë elementë të rrotullueshëm që përcaktojnë një hendek midis tyre më të vogël se seksioni kryq i një topi rulete.
7. Aparati i rrotës së ruletës sipas pretendimit 6, ku elementët e rrotullueshëm janë rregulluar në mënyrë të barabartë, të vendosur rreth boshllëkut.
8. Aparati i rrotave të ruletës sipas pretendimit 6, ku aparati është përshtatur për të ndryshuar drejtimin e rrotullimit të lëshimit duke ndryshuar shpejtësinë relative të rrotullimit të atyre të ndryshme të shumësisë së elementeve të rrotullueshëm.
9. Aparati i rrotave të ruletës sipas pretendimit 6 ose pretendimit 8, ku aparati është përshtatur për të ndryshuar drejtimin e rrotullimit të hedhjes, duke ndryshuar drejtimet relative të rrotullimit të atyre të ndryshme të shumësisë së elementeve të rrotullueshëm.
10. Aparati i rrotave të ruletave sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku hedhësi i topit është përshtatur për të futur një top rulete në tasin e rrotave në të dy drejtimet rrotulluese.
11. Aparati i rrotave të ruletës sipas pretendimit 10, ku hedhësi i topit përmban mjete ndërprerjeje të përshtatura për të drejtuar në mënyrë selektive një top rulete në tasin e rrotave në të dy drejtimet rrotulluese.
12. Aparati i rrotës së ruletës sipas pretendimit 11, ku mjetet e ndërrimit përfshin:
  - një kuti ndërprerjeje (61b) që ka një hapje hyrëse (61c) dhe hapjet e daljes së parë dhe të dytë (61d, 61e);
  - një pjesë ndërprerjeje (61a) montuar në mënyrë të rrotullueshme në kutinë e ndërprerjes (61b) dhe ka një kalim lidhës të lakuar (61f) që kalon përmes anëtarit ndërrues (61a) dhe në formë në mënyrë që:
    - në një pozicion të parë rrotullues të anëtarit ndërrues (61a), kalimi lidhës i lakuar (61f) është rregulluar për të lidhur hapjen e hyrjes (61c) me hapjen e parë të daljes (61d), dhe

në një pozicion të dytë rrotullues të anëtarit ndërrues (61a), kalimi lidhës i lakuar (61f) është rregulluar për të lidhur hapjen e hyrjes (61c) me hapjen e dytë të prizës (61e).

**13.** Një hedhës i topit për një aparat rrotë rulete, ku hedhësi topi (11) përfshin:

dy elementë të rrotullueshëm që përcaktojnë midis tyre një gyp (17) më të vogël se seksioni kryq i një topi ruletë; dhe

udhëzuesit e parë dhe të dytë të rregulluar në anët e kundërta të gypit (17), dhe të pozicionuar në mënyrë që:

rrotullimi i elementeve të rrotullueshëm në drejtimet e para tërheq një top ruletë (100) brenda dhe përmes gypit (17) dhe ndez topin e ruletës në një drejtim të parë të qitjes në udhëzuesin e parë, dhe

rrotullimi i elementeve të rrotullueshëm në drejtimet e dyta tërheq një top ruletë (100) brenda dhe përmes gypit (17) dhe ndez topin e ruletës (100) në një drejtim të dytë të qitjes në udhëzuesin e dytë.

**14.** Një hedhës i topit sipas pretendimit 13, në të cilin: udhëzuesit e parë dhe të dytë janë secili i përshtatur që të shtrihet nga hedhësi i topit në një tas të timonit, në të cilin:

udhëzuesi i parë është rregulluar për të drejtuar, në përdorim, një top ruletë nga hedhësi topi në enën e rrotave në një drejtim të parë periferik; dhe

udhëzuesi i dytë është rregulluar për të drejtuar, në përdorim, një top ruletë nga hedhësi topi në tasin e timonit në një drejtim të dytë periferik, përballë drejtimin të parë periferik.

**15.** Një hedhës i topit sipas pretendimit 13 ose pretendimit 14, që përmban më tej një sistem kontrolli (5) për kontrollin e drejtimin të rrotullimit të elementeve të rrotullueshëm, dhe zgjedhjen e shpejtësive të rrotullimit të elementeve të rrotullueshëm.

(11) **8960**

(97) EP3244502 / 04/12/2019

(96) 17177970.5 / 29/01/2013

(22) 17/01/2020

(21) AL/P/ 2020/28

(54) **SET PËR VENDOSJEN E PAJISJEVE ELEKTRIKE, I CILI PËRMBAN VEÇANËRISHT PAJISJE BASHKUESE DHE MJETE SIGURIE**

08/04/2020

(30) 202012001075 U 03/02/2012 DE

(71) Bals Elektrotechnik GmbH & Co. Kg

Burgweg 22, 57399 Kirchhundem-Albaum, DE

(72) Ramm, Andreas (Bals Elektrotechnik GmbH & Co. KGHeinsberger Strasse 56, 57399 Kirchhundem)  
;Bankstahl, Mareike (Bals Elektrotechnik GmbH & Co. KGIm Knickhahn 9, 57399 Kirchhundem)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57) **1.** Një pllakë instalimi (301, 302, 303, 304, 305, 306) për një set për vendosjen e pajisjeve të ndërtimit për pajisje elektrike ku seti për vendosjen e mjeteve të ndërtimit përmban një njësi bazë sistemuese me një tërësi hapjesh instaluese (101, 102A, 102B, 102, 106A), ku pllaka e instalimit përmban:

një kornizë (310), në të cilën një kllapë vepruese (311) është sistemuar në mënyrë qendrore nëpërmjet një bashkimi me menteshë, ku korniza përfshin një mekanizëm mbyllës që bashkëvepron kllapën vepruese (311) dhe një mekanizëm kyçës;

ku mekanizmi kyçës është përshtatur për të parandaluar aktivizimin e mekanizmit mbyllës për aq kohë sa kllapa vepruese (311) është e hapur dhe/ose ku mekanizmi kyçës është përshtatur

për tu aktivizuar për të hapur kllapën vepruese kur kllapa vepruese (311) është mbyllur nga një pajisje përshtatëse të formuar në kornizën (311) për të çaktivizuar mekanizmin mbyllës me mekanizmin kyçës që mbetet i aktivizuar kur kllapa vepruese (311) është e hapur.

2. Pllaka e instalimit (301, 302, 303, 304, 305, 306) sipas pretendimit 1, ku korniza (310) për më tej përfshin një rondelë (318) dhe mekanizmi kyçës është dizenuar të aktivizojë mekanizmin mbyllës kur kllapa vepruese (311) drejtohet për të mbyllur kllapën vepruese, dhe ku mekanizmi mbyllës është dizenuar në gjendjen e aktivizuar për të shtyrë kllapën vepruese brenda në rondelë (318) kur kllapa vepruese është e mbyllur.

## **Housing Construction Set for Electrical Equipment, in Particular Including Plug Devices and Fuses**

### Description

The invention relates to a housing construction set for electrical equipment, which includes, for example, plug devices and fuses. Known plug devices and/or electrical outlet combinations include a housing, which has recesses on its top side for the installation of plug devices and/or receptacles and is equipped for being fastened onto a wall, for example. If electrical fuses, for example, automatic fuses, fault current safety switches, cutout fuses, etc. are also to be accommodated in the housing, it will additionally be necessary to have a larger rectangular recess for installation of a pivotable transparent window.

Document US5910642A discloses a mounting plate for a housing kit for electrical equipment, comprising a frame on which an actuating flap is pivotally mounted by means of a hinge joint and which has a locking mechanism cooperating with the actuating flap and a locking mechanism. Construction sets are also known for various plug device combinations, for example, from DE 103 10 630 B3.

Accordingly, the set disclosed there includes a housing having at least one installation opening, an installation plate on which at least one plug device can be assembled and an installation plate designed as an installation window made of at least partially transparent material, wherein both the installation plate on which at least one plug device can be assembled and the installation plate designed as an installation window can be equipped for installing in the installation opening of the housing.

It is shown to be an advantage that it is possible in this way to rely on similar basic models of the housing for all desired combinations and now the installation plates in question must be manufactured and stored for the individual assembly with plug devices and windows, such that one window can be provided in each installation opening of the housing in which plug devices can also be assembled.

Another set for plug device combinations described in DE 103 10 630 B3 includes two housings equipped differently, each having at least one similar installation opening and an installation plate on which at least one plug device can be assembled and each being equipped for assembly in the installation opening of the housing.

It is shown to be an advantage of this construction set in DE 103 10 630 B3 that a simple and reliable production of very different plug device combinations with a few or many different plug devices is possible with little production preparation, such that, despite the use of different housing sizes, it is still possible to use the same installation plates because the installation openings in the housings are of the same type in each case.

Although the subject matter of DE 103 10 630 B3 thus permits a very flexible and inexpensive production of plug device combinations because there is fundamentally freedom of choice in installing either an "installation plate for a plug device" or an "installation plate for an installation window" in one and the same installation opening as well as assembling one and the same installation plate either in the "installation opening of the first housing" or in the "similar installation opening of the other housing."

With regard to the respective application-specific use of such plug device combinations, however, this leads to extremely high demands of the actual assembly, in particular with respect to any pre-installation of electrical equipment in the respective housing. Since suitable installation plates are included in a construction set for an individual housing and thus for a plug device assembly and designed as windows, wherein these installation plates which fit in one and the same housing opening and/or are contained in a set for at least two differently designed housings, each plate fitting in a housing opening of one housing or in a similar housing opening of the other housing, which is designed differently; therefore, due to the components themselves there is essentially no longer any technical certainty that, for example, pre-installed devices can be installed in the correct positions in the housing during assembly of the plug device combinations, so that various safety measures, for example, minimum distances, must be maintained and the installation plates that are suitable with plug devices predetermined for such electrical equipment must also be used for electrical equipment in the housing.

An important purpose of the present invention is therefore to provide a housing construction set for electrical equipment, such as plug devices and fuses, for example, which will also permit flexible production or combinations of electrical equipment in a housing but will offer additional technical safety elements which are used in assembly.

The approach according to the invention is given by an object having the features according to Claim 1. Preferred embodiments and refinements are the subject matter of the dependent claim.

Accordingly, the invention makes available a housing construction set for electrical equipment, in particular for electrical equipment, which includes at least one plug device, and/or one fuse, which includes a housing base body with numerous installation openings and numerous installation plates,

whereby at least one installation plate is designed to be suitable for assembly of at least one plug device and/or at least one installation plate is made at least partially of a transparent material and/or at least one installation plate is completely closed and/or at least one installation plate has air passages and/or at least one installation plate has a frame on which an operating flap is mounted pivotably by means of a hinge joint. A first coding means is formed on each installation opening and a second coding means is formed on each installation plate, such that each first coding means of an installation opening in the housing construction set has a unique first coding and each second coding means of an installation plate in the housing construction set has a unique second coding, such that each second coding means of an installation plate in the housing construction set is designed to be complementary to at most one first coding means of one installation opening, and each second coding means of an installation plate, which is made at least partially of a transparent material, at least in the housing construction set, is designed to be complementary to the first coding means of another installation opening, as each second coding means of an installation plate, which is designed to be suitable for assembly of at least one plug device.

An important advantage is thus that it prevents an arbitrary and thus also incorrect or even dangerous arrangement of at least the installation plates that are suitable for assembly of plug devices and the installation plates that are designed as windows, for example, for fuses located behind the windows such as automatic fuses. Consequently, when assembling a housing construction set according to the invention, an unintended, incorrect or dangerous arrangement can easily be detected in advance, even including the devices located behind these installation plates, and therefore these situations can easily be prevented.

Depending on the customer's specific wish, however, the flexible supply of an individually assembled construction housing construction set can be guaranteed, and the set can be assembled only in the predetermined manner because of the coding means, which act as technical safety elements.

Flexible production of combinations of electrical equipment inside a housing is thus further enabled.

Furthermore, according to a particularly preferred embodiment, with at least one installation plate, which has frames on which an operating flap is pivotably arranged, the frame has a locking mechanism and a closure mechanism, which cooperates with the operating flap, wherein the locking mechanism prevents activation of the closing mechanism as long as the operating flap is open.

An important advantage here is that an operating flap is also sealed only by intentional closing of same, namely by a closure mechanism, which prevents an unintentional closing of the operating flap. Consequently, assembly is also greatly simplified in this way. The frame preferably also has a gasket and the locking mechanism is designed to activate the closure mechanism when the operating flap is pivoted to close this operating flap, so that the closure mechanism presses the operating flap onto the gasket in further closing of the operating flap in the subsequently activated state.

The locking mechanism can especially preferably be activated in the closed state of the activation flap, namely to open the activation flap.

The first and second coding means can be supplied in a particularly simple manner in different sizes and/or shapes of the installation openings and/or installation plates, wherein especially preferably the first and second coding means are each supplied through unique arrangements of pin-type extensions or receptacles for accommodating pin-type extensions, so that when only the latter option for unique coding is applied, it is also possible to rely on fundamentally repeating basic components in the production of the housing base bodies and the installation plates. Thus for a unique arrangement of pin-type extensions, for example, certain pin-type extensions which are initially temporary for unique coding can be removed only in the last manufacturing step of the housing construction set.

Additional advantages and features of the present invention are derived from the following description of a few specific embodiments, which are given as examples with reference to the accompanying drawings, in which:

Figures 1a) to 1d) each show a top part of the housing of housing base bodies with different designs, with installation openings formed in them and with unique first coding means;

Figure 2 shows five different installation plates as examples suitable for forming unique second coding means; and

Figure 3 shows various partial sectional views of a particularly preferred installation plate with a frame in which an operating flap is arranged pivotably and a locking mechanism and a closure mechanism are also provided.

Construction sets for the housings for electrical equipment that can be assembled within the scope of the present invention are described below on the basis of exemplary embodiments, including in particular electrical equipment, comprising at least one plug device and/or a fuse, such as, for example, an automatic fuse, a fault current safety switch, fuse cutouts, etc.

Such housing construction sets contain a housing base body, which may be constructed of one or more parts, comprising, for example, a housing top part and a housing bottom part, which may be joined together in a reversible manner. In the following reference, first to Figures 1a through 1d, the discussion is based, for the sake of simplicity, on a multipart housing base body, where Figures 1a to 1d show the respective housing top parts of such a housing base body, each of which can be reversibly connected to a housing bottom part (not shown). Such a housing bottom part may be constructed like a box, for example, like housing bottom parts according to DE 103 10 630 B3, but it should be pointed out that, depending on the type of electrical equipment to be accommodated in the housing, a housing bottom part with at least one installation opening may also be formed within the scope of the present invention and/or the base body may also be designed to be in one piece.

In addition to the connecting means 10, 11 for connecting to a suitable housing bottom part, each housing top part according to Figures 1a to 1d includes numerous installation openings 101 to 104 (Figure 1a), 105 to 107 (Figure 1b), 108 and 109 (Figure c) as well as 110 (Figure 1d).

To further enlarge the set of installation openings in the respective manufacture and assembly of a housing construction set, the installation openings 102a and 102b of the housing top part of a construction set based on Figure 1a as well as the installation openings 106a and 106b of the housing top part of a construction set based on Figure 1b are separated from one another by an additional web 150 and/or 152, expediently mounted permanently on the housing top part in advance, in particular being integrally molded there. Accordingly, in the case of a construction set based otherwise on Figure 1a or Figure 1b, the permanent attachment in advance, in particular by injection molding, of the web 150 and/or 152 to the housing top part may also be omitted as an alternative, so that instead of the installation openings 102a and 102b or 106a and 106b, there is one installation opening 102 or 106, respectively. Accordingly, in the case of a construction set based otherwise on Figure 1a or Figure 1b, the web 150 or 152 may be offset in parallel as an alternative, mounted permanently elsewhere, in particular by integral molding, for example, on the dotted line on the housing top part marked as 151 or 153, so that instead of the size of the



installation openings 102a, 106a, 102b and 106b, as shown there, the installation openings 102a or 106a are increased in size or the installation openings 102b or 106b are reduced in size. Consequently, depending on the customer's specifications, it is possible to assemble a highly individual construction building set based on one or more differently designed housing base bodies having corresponding installation openings, each with unique coding means and likewise with installation plates each having unique second coding means.

As shown in Figures 1a to 1d, the installation openings 101, 103, 104, 105, 107, 108, 109, 110 as well as installation openings 102 and 106 each have the same size and shape, as long as the permanent attachment of the web 150 in advance between the installation openings 102a and 102b and/or the web 152 between the installation openings 106a and 106b has been omitted; therefore, in the present example, numerous receptacles for receiving pin-type extensions are formed in predetermined positions on each of the installation openings as a particularly preferred type of first coding means and are each unique in their configuration in a housing construction set according to the invention.

The installation opening 101, for example, thus has receptacles for holding pin-type extensions in the predetermined positions 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209 and 210. In the predetermined position 201, however, the installation opening 101 does not have a receptacle but instead is not suitable for receiving such pin-type extensions there.

The installation opening 102a has receptacles in the predetermined positions 201, 203, 206, 207 and 208, which are the same or corresponding with respect to the installation opening 101. However, the installation opening 102a does not have any receptacle at the same corresponding predetermined position 202 with respect to the installation opening 101, but instead it is not suitable there for receiving such pin-type extensions.

The installation opening 102b has receptacles in the same corresponding predetermined positions 204, 205 and 210 with respect to the installation opening 101. However, the installation opening 102b does not have a receptacle at the same corresponding predetermined position 209 with respect to the installation opening 101 but instead is not suitable for receiving such pin-type extensions there.

If, in modification thereof, the installation openings 102a and 102b are not separated from one another by the web 150 but instead together form a single installation opening 102, such an installation

opening has receptacles for receiving pin-type extensions in the same corresponding predetermined positions 201, 203, 204, 205, 206, 207, 208 and 210 with respect to the installation opening 101, but there are no receptacles in the predetermined positions 202 and 209, and instead, such an installation opening is not suitable for receiving such pin-type extensions.

The installation opening 103 does not have a receptacle in the same corresponding predetermined position 203 with respect to the installation opening 101 but instead is not suitable there for receiving such pin-type extensions. In all of the same predetermined positions with respect to the installation opening 101, the installation opening 103 does have a receptacle for receiving pin-type extensions.

The installation opening 104 does not have a receptacle in the corresponding same predetermined position 204 with respect to the installation opening 101, but instead is not suitable there for accommodating such pin-type extensions. In all others of the same predetermined positions with respect to the installation opening 101, the installation opening 104 has a receptacle for receiving pin-type extensions.

The installation opening 105 does not have any receptacle at the same corresponding predetermined position 205 with respect to the installation opening 101 but instead is not suitable for receiving such pin-type extensions there. In all others of the same predetermined positions with respect to the installation opening 101, the installation opening 105 has a receptacle for receiving pin-type extensions.

The installation openings 106a, 106b, 107, 108, 109 and 110 each have no receptacle in the same predetermined positions 206, 204, 207, 208, 209 and/or 210 with respect to the installation opening 101 but instead are not suitable for receiving such pin-type extensions there. In all others of the same predetermined positions with respect to the installation opening 101, the installation openings 106a, 106b, 107, 108, 109 and 110 each have a receptacle for receiving pin-type extensions.

If, in modification thereof, the installation openings 106a and 106b are not separated from one another by the web 152 but instead jointly form a single installation opening 106, then such an installation opening does not have a receptacle in the same predetermined positions 206 and 204 with respect to the installation opening 101 but instead is not suitable for receiving such pin-type extensions there. However,

in all others of the same predetermined positions with respect to the installation openings 101, the installation opening 106 does have a receptacle for receiving pin-type extensions.

Consequently, due to the first coding means, it is always ensured that each first coding means in a housing construction set with only one housing base body is already unique, even in the case of equally large installation openings aligned in a row next to one another in a building construction set, which includes only one housing base body, i.e., based on Figures 1a, Figure 1b, Figure 1c or Figure 1d.

Consequently, however, due to the first coding means, it is always ensured that each first coding means is then unique with at least two differently designed housing base bodies in this housing construction set, even a housing construction set having housing base bodies of various designs based at least on Figures 1a and Figure 1d or based on Figures 1b, 1c and/or 1d. If there is always one installation opening 102 and/or 106 instead of the installation openings 102a and 102b and/or 106a and 106b, then it is always ensured that each coding means in this building construction set is always unique with housing base bodies of various designs, in a housing construction set having housing base bodies of various designs, based on Figures 1a, 1b, 1c and/or 1d.

Figure 2 shows numerous installation plates, which are suitable for assembly of a housing construction set within the scope of the invention, wherein, for the sake of simplicity, only closed installation plates 301, 302 and 303 and installation plates 304 and 305 equipped with ventilation passages are shown. However, it should be pointed out that other types of installation plates are also provided in the same way for an individually assembled housing construction set within the scope of the invention, preferably installation plates which are designed for suitability for assembly of at least one plug device (for example, a plug or a plug receptacle), as also described in DE 103 10 630 B3, for example, i.e., installation plates that are made at least partially of a transparent material and/or installation plates that have at least one frame on which an operating flap is pivotably arranged by means of a hinge joint.

The installation plates 301, 302, 303, 304 and 305 each have pin-type extensions in the same predetermined positions 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209 or 210 with respect to the installation openings according to Figures 1a through 1d.

Within a housing construction set assembled according to the invention, in which, for example, an installation plate 301 can be assembled correctly only in the installation opening 101, consequently the pin-type extension in position 201 for unique coding there is removed and the other extensions remain as permanent pin-type extensions.

Furthermore, if another installation plate 301 should be properly mountable only in the installation opening 103 within the same housing construction set assembled according to the invention, then consequently, for unique coding in position 203 with this additional installation plate 301, the pin-type extension there is removed and the other extensions remain as permanent pin-type extensions earmarked for this purpose.

With the housing construction set assembled according to the invention in which, for example, only the installation plate 302 can be assembled correctly in the installation opening 102b, the pin-type extension is consequently removed from the position 209 for unique coding and the other extensions remain in place permanently earmarked for this purpose. However, if an installation plate based on installation plate 302 contained in a housing construction set assembled according to the invention should be mountable only in the installation opening 106b, then consequently, the pin-type extension in position 204 for unique coding is removed and the other extensions expediently remain in place as permanent pin-type extensions earmarked for this purpose.

Alternatively, however, if the web 150 is mounted on the housing top part permanently in advance, parallel to the dotted line labeled as 151, in a construction set that is otherwise based on Figure 1a and if only the installation plate 303 can be assembled correctly in the installation opening 102b which is thus reduced in size, then in a corresponding manner the pin-type extension is thus removed accordingly in position 209 on the installation plate 303 for unique coding and the other extensions remain in place permanently earmarked for this purpose. Similarly, with a construction set that is otherwise based on Figure 1b and with which, however, as an alternative, the web 152 is mounted permanently in advance on the housing top part on the dotted line labeled as 153 in the case of an installation plate, based on installation plate 303, this installation plate, which should be mountable only in this reduced installation opening 106b, consequently the pin-type extension in position 204 for unique coding is removed and the other extensions remain in place as permanent pin-type extensions earmarked for this purpose.

Furthermore, if the installation plate 304 can be assembled only in the installation opening 102a within a housing construction set, which is assembled according to the invention, then consequently the pin-type extension in position 202 for unique coding is removed and the other extensions remain as permanent pin-type extensions earmarked for that purpose. However, if an installation plate based on the installation plate 304 can be assembled only in the installation opening 106a, then consequently the pin-type extension in position 206 there for unique coding is removed and the other extensions remain as permanent pin-type extensions earmarked for that purpose.

As an alternative, however, if the web 150 in a construction set based otherwise on Figure 1a is mounted on the housing top part permanently in advance, so that it is parallel with the dotted line labeled as 151, and if only the installation plate 305 can be assembled correctly in the installation opening 102a, which is thereby enlarged, then in a corresponding manner, the pin-type extension in position 202 for unique coding is thus removed in a corresponding manner on installation plate 305 and the other extensions remain permanently and are earmarked for this purpose. Similarly with a construction set which is otherwise based on Figure 1b, but with which, as an alternative, the web 152 is mounted on the housing top part permanently in advance, so that it is parallel with the dotted line labeled as 153 in the case of an installation plate based on the installation plate 305 which should be mountable only in this enlarged installation opening 106a, then consequently the pin-type extension for unique coding in position 206 is removed and the other extensions remain as permanent pin-type extensions earmarked for that purpose.

It will be obvious to those skilled in the art based on the possibilities described above with reference to Figure 2 that in this way it is consequently possible to assemble installation plates within a housing construction set according to the invention, such that the installation plates, each of which has a second unique coding means within the housing construction set, said second coding means ensuring in

conjunction with the first coding means that within the housing construction set assembled according to the invention, every second coding means of an installation plate is designed to be complementary with at most one first coding means of an installation opening and at least within a housing construction set of every second coding means of an installation plate, which is at least partially made of a transparent material, every second coding means is designed to be complementary to the first coding means of another installation opening, as every second coding means of an installation plate, which is designed for suitability of the assembly of at least one plug device.

Furthermore, this easily makes possible housing construction sets within which each first coding means of an installation plate is designed to be complementary to at most one second coding means of an installation plate so that within the housing construction set only one single installation plate from the total number of installation plates in the housing construction set can be assembled in each of the numerous installation openings.

Consequently, it can always be ensured that, based on Figures 1a, 1b, 1c or 1d, for example, only one single installation plate from the numerous installation plates in a housing construction set, which includes only one housing base body, in the housing construction set can be assembled.

Consequently, within a housing construction set having housing base bodies of various designs, based at least on Figures 1a and 1d or based on Figures 1b, 1c and/or 1d, it can always be ensured that every second coding means of an installation plate in the housing construction set is designed to be complementary to at most one first coding means of an installation opening, so that each of the numerous installation plates in the housing construction set can be assembled only in a single installation opening.

If only one installation opening 102 and/or 106 is present, instead of separate installation openings 102a and 102b and/or 106a and 106b, then it is always possible to ensure that every second coding means of an installation plate in a housing construction set having housing base bodies in various designs, based on Figures 1a, 1b, 1c and/or 1d, will be designed to be complementary to at most one first coding means of an installation opening, so that each of the numerous installation plates in the housing construction set can be assembled only in a single installation opening.

Figures 3a to 3e show various partial sectional views of another installation plate 306 equipped with second coding means and having a frame 310, in which an operating flap 311 is arranged, so that it is pivotable, and a locking mechanism and a closure mechanism that work together with the operating flap, so that the locking mechanism preferably prevents activation of the closure mechanism as long as the operating flap is open.

According to Figure 3a, for example, pin-type extensions as part of the second coding means can be seen on the installation plate, for example, in the setting corresponding predetermined positions 202 and 207 with respect to the installation opening 101 (Figure 3a). The operating flap shown here may be made in part of a transparent material to form a window 312.

The closure mechanism in the embodiment shown here comprises two disks 350, each of which is arranged on a rotating lever 360 and can be rotated with it and is aligned essentially in parallel with the operating flap with respect to the closed condition of the flap. For each of these disks, the operating flap has a receptacle 314 with which the closure mechanism can engage for closing the operating flap. In the embodiment shown here (Figure 3a), the receptacles 314 are formed on the side opposite the pivot axis 313 to which the closure mechanism is also designed to be in proximity on the frame.

Each of the disks 350 has a recessed segment, so that in a rotational position of the disks, the recessed segment points in the direction of the receptacle and therefore the disks cannot engage in the receptacles 314 (Figure 3d) and in another rotational position of the disks 350, the side of the disk which is opposite the recessed segment points in the direction of the receptacles, so the disks 350 can engage in the receptacles 314.

Furthermore, each of the receptacles 314 is bordered by a side surface 315 and by an outer surface 316, which faces in the direction of the installation opening in the closed state. A protrusion 317, which can be pressed when closed into a gasket 318 arranged on the frame, is expediently formed on the bottom side of the operating flap, as seen in the direction of the installation opening in the closed state. The protrusion 317 and the gasket 318 preferably both run all the way around.

The locking mechanism in the embodiment shown here comprises two protrusions 340, which are hinge-connected to the frame, such that each of the protrusions can be brought into a locked state, in which the locking effect of the protrusion 340 is deactivated, and it can be brought into an unlocked state in which the locking effect of the protrusion 340 is activated. Each of the protrusions 340 is hinge-connected directly to the frame near a disk 350 such that each protrusion 340 in the locked state engages in a groove 351 formed on the circumference of the disk 350 (Figure 3d) and each protrusion 340 in the pivoted state is first out of the groove 351 formed on the circumference of the disk 350 (Figure 3b).

The groove 351 is therefore designed in a position on the circumference of the disk 350 so that in the locked state of the protrusions 340, the recessed segment points in the direction of the receptacle 314 and therefore the disks cannot engage in the receptacles 314 (Figure 3d). In the pivoted state, the protrusions 340 cannot be forced out of the groove 351 formed on the circumference of the disk 350 (Figure 3b), so the rotary lever 360 can fundamentally be rotated up to the rotational position of the disks 350, in which the side of a disk opposite the recessed segment points in the direction of the receptacles. If the operating flap is closed, the disk 350 can thus engage in the receptacles 314, such that the protrusion 317 is also pressed into the gasket 318. To support a simpler engagement of the disks 350 in the receptacles 314 and a more effective pressing of the protrusion 317 into the gasket 318, the disks 350 may be formed so that they taper toward the outside radially and/or have a slope on the top side and/or the bottom side, defining a type of helical path.

To bring the protrusions 340 back into the locked state, the rotary lever 360 is rotated back in the opposite direction until each protrusion 340 engages in the respective groove 351. The rotary levers 360 are preferably prestressed in the locked state of the protrusion 340 and are more relaxed in the pivoted state in comparison with the locked state, for example, by means of spring means 355, which can be attached to the rotary lever 360 on the one end, for example, to move it around and can be attached to the frame 310 on the other end.

Furthermore, the side surfaces 315 of the receptacles 314 and the protrusions 340 are expediently arranged with respect to one another, so that the side surfaces 315 first encounter the protrusions 340 when closing the operating flap 311 and then pivot them until they have assumed the pivoted state and thus are forced out of the grooves 351 (Figure 3b). The rotary lever 360 is thus rotatable, and when the operating flap is closed, the disks 350 can thus engage in the receptacles 314. The spring means 355 here may induce the required rotation.

A locking and closure mechanism, which is preferably formed, thus operates as follows.

In the open state of the operating flap (Figure 3a), the protrusions 350 are in the locked state, as also shown in Figure 3d, so that the recessed segments of the disks 350 point in the direction of the receptacles 314. Consequently, the locking mechanism prevents activation of the closure mechanism, as long as the operating flap is open.

In closing the operating flap, the outside surfaces 316 and/or the side surfaces 315 strike(s) the protrusion 340 and pivot it out of the groove 351, so that the protrusion 340 is driven to the side, for example.

Based on the spring means, the rotary lever 360 is rotated out of the prestressed state in the direction of the more relaxed state up to the rotational position of the disks 350 shown in Figure 3b, i.e., until in the completely closed state of the operating flap, the sides of the disks 350 opposite the recessed segments engage in the receptacles 314 and also press the protrusion 317 into the gasket 318 (Figure 3c).

Consequently, the locking mechanism is designed to activate the closure mechanism when the operating flap 311 is pivoted to close the actuating plate such that the closure mechanism is in turn designed to press the operating flap 311 onto the gasket 318 when the actuating plate is closed in the activated state.

To open the operating flap, the rotary lever 360 serves as an adjusting device to reactivate the locking mechanism when the operating flap 311 is still closed, namely to deactivate the closure mechanism (Figures 3d and 3e), i.e., in the example described here, until the sides of the disks 350 opposite the recessed segments are rotated out of the receptacles 314 here and have released them, so that the operating flap 311 can be raised and the protrusion 340 is locked again. The locking mechanism then remains activated further while the actuation flap is opened.

It should be clear from the preceding description that a suitable installation plate may be such a plate having a frame on which an operating flap is pivotably arranged by means of a hinge joint and which has a closure mechanism that cooperates with the operating flap and also has a locking mechanism, such that the locking mechanism prevents activation of the closure mechanism as long as the operating flap is open and/or such that the locking mechanism can be activated to open the operating flap by an adjusting device formed on the frame for deactivating the closure mechanism and remains activated while the operating flap remains open even for other housing construction sets for electrical devices in which the housing construction set contains a housing base body having a numerous installation openings.

#### List of reference numerals

10, 11	connecting means;
101, 102, 102a, 102b, 103, 104, 105, 106, 106a, 106b, 107, 108, 109, 110	installation openings;
150, 152	webs;
151, 153	alternative location for webs;
201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210	predetermined positions;
301, 302, 303, 304, 305, 306	installation plates;
310	frame;
311	operating flap;
312	window;



313	pivot axis;
314	receptacle for disk;
315	lateral surface;
316	outside surface;
317	protrusion;
318	gasket;
340	hinged protrusion;
350	disk groove;
351	spring;
355	means;
360	rotary lever.

(11) **8961**

(97) EP3258919 / 15/01/2020

(96) 16710352.2 / 17/02/2016

(22) 17/01/2020

(21) AL/P/ 2020/29

(54) **FORMULIMI PUDËR PËR HUNDËN PËR TRAJTIMIN E HIPOGLICEMISË**

08/04/2020

(30) 201562117031 P 17/02/2015 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

(72) MANTRIPRAGADA, Sankaram B. (c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); PICHE, Claude A. (c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); VAN BETSBRUGGE, Jo Jan Filip (c/o Eli Lilly and CompanyP. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(57) **1.** Një përbërje pudër që përmban glucagon (SEQ ID NO:1),  $\beta$ -ciklodekstrin, dhe një dodecylfosfokolinë, ku të paktën një porcion i pudrës është i pranishëm në një fazë të karakterizuar nga një pikë kulmore mesatare e XRPD-së (*Difraksioni i Rrezeve X në Pudër*) ashtu siç përcaktohet nga difraksioni i rrezeve-x në pudër.

**2.** Përbërja sipas pretendimit 1, ku glukagoni është i pranishëm në një sasi prej 5 deri në 15 përqind ndaj peshës.

**3.** Përbërja sipas pretendimit 1 ose 2, e cila për më tej përmban një shtesë të përzgjedhur nga acidet organike me peshë molekulare të vogël ose kripërat dhe esteret e tyre të tretshme në ujë farmaceutikisht të pranueshme.

4. Përbërja sipas pretendimit 3, ku shtesa është acid citrik ose citrat natriumi.
5. Përbërja sipas pretendimit 3 ose 4, ku sasia e shtesës është deri në 10 përqind ndaj peshës.
6. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku sasia e  $\beta$ -ciklodekstrinës është ndërmjet 44 dhe 90 përqind ndaj peshës.
7. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku sasia e dodecilsfosfokolinës është ndërmjet 5 dhe 51 përqind ndaj peshës.
8. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7 ku përmbajtja e ujit e përbërjes është poshtë 5 përqind ndaj peshës së peshës së përgjithshme të përbërjes.
9. Një aplikues nazal për një formulim pudër, ku aplikuesi i përmendur përfshin një rezervuar për formulimin pudër, dhe një formulim pudër të ndodhur brenda në rezervuar, ku formulimi pudër është një përbërje sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8.
10. Një metodë për të përgatitur një përbërje pudër sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku metoda e përmendur përmban hapat e
  - a. formimin e një përzierje të parë të glukagonit dhe të dodecilsfosfokolinës në një transportues ujor, ku dodecilsfosfokolina është e pranishme në një përqendrim më të madh se ose të barabartë me përqendrimin kritik të mishelës;
  - b. shtimin e  $\beta$ -ciklodekstrinës në përzierjen e parë për të formuar një përzierje të dytë;
  - c. tharjen e përzierjes së dytë për të krijuar një formulim të ngurtë; dhe
  - d. përpunimin e formulimit të ngurtë për të prodhuar një pudër të njëtrajtshme, ku pudra e njëtrajtshme përfshin të paktën një porcion të pudrës në fazën e karakterizuar nga një pikë kulmore mesatare e XRPD-së (*Difraksioni i Rrezeve X në Pudër*).
11. Metoda sipas pretendimit 10, ku tharja e përzierjes së dytë kryhet nëpërmjet tharjes në të ftohtë ose tharjes në të thatë të përzierjes së dytë.
12. Një përbërje sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 për tu përdorur në trajtimin e hipoglicemisë.
13. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 12 ku përbërja administrohet në një sasi terapeutikisht aktive si një pudër në mukozën e hundës së pacientit që do të trajtohet.
14. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 13, ku përbërja administrohet vetëm tek njëra nga vrimat e hundës së pacientit.

(11) **8962**

(97) EP2875472 / 30/10/2019

(96) 13742590.6 / 22/07/2013

(22) 17/01/2020

(21) AL/P/ 2020/30

(54) **MJETE IDENTIFIKIM AUTOMJETESH**

08/04/2020

(30) 102012106594 20/07/2012 DE

(71) Tönnjes ISI Patent Holding GmbH

Syker Strasse 201, 27751 Delmenhorst, DE

(72) BEENKEN, Björn (Ziegelweg 64, 27777 Ganderkesee)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Mjete identifikimi tw automjetit, mundësisht një identifikim automjeti, që ka të paktën pjesërisht një film elektrikisht të përcjellshëm (12) i cili të paktën është implementuar pjesërisht si një hologram (36) dhe / ose si film reflektues, një bartës i të dhënave (26) i cili mund të lexohet në mënyrë të pakontaktueshme, në veçanti një radio çip, dhe një antenë për transportuesin e të dhënave (26), e cila është implementuar si një antenë e çarë, **e karakterizuar në atë që** filmi (12) është implementuar si një film vetë-ngjitës (12), dhe se antena për bartësin e të dhënave (26) është zbatuar si një hapje në hologram (36) dhe / ose në filmin reflektues të filmit vetë ngjitës (12), ku transportuesi i të dhënave (26) është ngjitur në hologramin (36) dhe / ose filmin reflektues dhe ka një mbështjellje me anë të së cilës transportuesi i të dhënave (26) mund të bashkohet me antenën e slotit në mënyrë induktive dhe / ose kondensuese..

**2.** Identifikimi i automjetit do të thotë sipas pretendimit 1, i karakterizuar nga fakti që bartësi i të dhënave (26) mund të lexohet në rangje të frekuencave të shumta në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra, ku një antenë për leximin e veçantë zbatohet mundësisht për secilën nga vargjet e frekuencës.

**3.** Mjet i identifikimit tw automjetit sipas pretendimit 1 ose 2, i karakterizuar nga fakti që filmi (12) të paktën është implementuar pjesërisht si një hologram reflektues (36) dhe / ose që filmi (12) ose hologram (36) është implementuar si hologram i ngulitur.

**4.** Identifikimi i mjetit sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar nga fakti që filmi (12) ka një shtresë metalike (16), në veçanti depozitimimin e avullit, për krijimin e përcjellshmërisë dhe veshjes (16) ka rajone në të cilat përçueshmëria elektrike zvogëlohet ose ndërpritet, në veçanti në formën e një slot (24), në mënyrë që të preferohet të zbatohet të paktën një strukturë antene për antenën, në veçanti të paktën një antenë e çarë, lak përçuesi, antenë pllaka, ose të ngjashme.

**5.** Identifikimi i mjetit sipas pretendimit 2, karakterizuar në atë që njëra prej antenave është implementuar në një hapje (30) të një antene tjetër.

**6.** Mjeti i identifikimit të automjetit sipas pretendimit 2, i karakterizuar nga fakti që të paktën një antenë është zbatuar si një antenë afër fushës dhe / ose të paktën një antenë është zbatuar si një antenë në terren, ku preferohet që strukturat e ndara për secilën antenë.

**7.** Identifikimi i mjetit sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i karakterizuar në atë që filmi (12) ka një shtresë ngjitëse (18) në të paktën njërin anë për fiksimin e mundshëm të përhershëm në një automjet, ku shtresa ngjitëse (18) është aplikohet mundësisht në anën e veshjes reflektuese dhe / ose elektrike përçuese (16).

**8.** Identifikimi i mjetit sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i karakterizuar nga fakti që filmi (12) ka të paktën një shtresë ngjitëse (18) për ngjitjen e mundshme të përhershme të të paktën dy shtresave të filmit (12) me njëra-tjetrën, ku filmi (12) mundësisht mund të paloset së bashku në një pikë të paracaktuar lakimi.

**9.** Identifikimi i mjetit sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i karakterizuar në atë që filmi (12) mund të mbishkruhet në të paktën njërin anë, veçanërisht midis dy shtresave të filmit (12) të cilat mund të fiksohen në njëra-tjetrën për të mbrojtur nga manipulimet.

**10.** Mjet i identifikimit tw automjetit sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i karakterizuar në atë që mbajtësi i të dhënave (26) ose çipi i radios vendoset në film, ose futet në një hapje të filmit (12), ku chip radio është mundësisht e rregulluar në anën e filmit (12) që ka shtresën ngjitëse (18).

**11.** Mjeti identifikimi i automjetit sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i karakterizuar në atë që filmi (12) dhe / ose veshja e filmit (12) dhe / ose hologrami (36) ka veçori të shkatërrimit, të cilat preferohet të njihen vizualisht te një vëzhgues pa mjete ndihmëse, në rast shkëputjeje ose manipulimi të të paktën një shtrese ngjitëse të ngjitur (18).

**12.** Mjeti identifikimi i automjetit sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i karakterizuar në atë që filmi (12) dhe / ose veshja e filmit (12) dhe / ose hologrami (36) ka veçori të shkatërrimit, të cilat

preferohet të njihen vizualisht te një vëzhgues pa mjete ndihmëse, në rast shkëputjeje ose manipulimi të të paktën një shtrese ngjithëse të ngjitur (18).

### **Description**

The invention relates to a vehicle identification means according to the preamble of claim 1.

The vehicle identification means described here are used for identifying vehicles by means of a unique identification in particular. This identification preferably contains a combination of letters and/or numbers or also other data to be uniquely assigned. For the unique assignment to a vehicle, the vehicle identification means is fastened, for example, to a so-called license plate on the front and/or rear to the vehicle body or the bumper of a vehicle. Alternatively or additionally, for example, the vehicle identification means can also be attached or glued onto a (window) pane, such as a windshield in particular. It can accordingly be used as a so-called auxiliary identification or "third identification".

The above-described vehicle identification means are frequently forged or used without authorization for other vehicles, to which they are not assigned. This may be prevented or at least proven, for example, by using vehicle identification means, if the latter has a data carrier which can be read out in a contactless manner. For this purpose, data of the vehicle with which the identification means are associated are stored on the data carrier. In addition, the combination of letters and numbers of the actual identification or at least another unique identification code is frequently also stored in the data carrier.

The readout of the data carrier is typically performed by means of an external read device. By way of a comparison of the read out data to that of the vehicle on which the data carrier is fastened, conclusions can be drawn about possible manipulations. In particular, it may thus be established whether the identification means is assigned to the correct vehicle or a foreign vehicle.

Previously known vehicle identification means have typically been based on a film, which is particularly at least partially electrically conductive, for example as described in DE 10 2009 033 559 A. For protection from manipulations, these means can be equipped with a hologram, for example as indicated in JP 2002 042088 A, which is destroyed, in particular when it is detached. Alternatively or additionally, the film can be implemented as a reflective film. Such a light-reflecting (reflective) film is used to make an identification inscription, which is typically applied in non-reflective form, better visible, in particular in the case of artificial illumination in darkness. In addition, a data carrier can be provided, which requires a

separate antenna for the readout. Such vehicle identification means are accordingly complex to produce and susceptible to malfunction in the handling in particular because of the variety of different components.

The invention is based on the object of providing an improved vehicle identification means, which has the simplest possible structure and is preferably less susceptible to malfunction.

A vehicle identification means to achieve this object has the features of claim 1. In this identification means, the hologram is implemented as an antenna for the data carrier. The gist of the invention can be seen that the film is implemented as a self-adhesive film, and that the antenna for the data carrier is implemented as an opening in the hologram and/or the reflective film of the self-adhesive film, wherein the data carrier is adhesively bonded on the hologram and/or the reflective film and has a coil by means of which the data carrier can be coupled to the slot antenna in an inductive and/or capacitive manner. Accordingly, it is not necessary to provide an antenna as a separate component. The structure of the vehicle identification means is therefore simpler as a whole and also less susceptible to malfunction. The film of the vehicle identification means is at least partially electrically conductive. The hologram is preferably implemented at least partially in the conductive regions of the film. It preferably covers at least nearly the entire film surface, in particular except for the possible openings described hereafter. It is a reflective hologram in particular. Therefore, malfunction-free operation of the vehicle identification means can be ensured. In particular, a readout is possible by means of the hologram as an antenna.

The data carrier can preferably be read out in multiple frequency ranges independently of one another. One data carrier or multiple data carriers can be provided. The data carriers can preferably be read out in the same and/or different frequency ranges, in particular independently of one another. This means that during a readout in one frequency range, a readout does not take place in another frequency range or only takes place with reduced power.

In the case of one exemplary embodiment of such an identification means, said identification means has an antenna for separate readout of the at least one data carrier for each frequency range. The vehicle identification means comprises in particular an at least partially electrically conductive film and at least one data carrier which can be read out in a contactless manner, and which can be read out in multiple frequency ranges independently of one another. The film is at least partially used as an antenna for the at least one data carrier. If a separate antenna is provided for each of the frequency ranges, a separate optimization of each individual antenna can be performed for the respective frequency range or intended purpose, respectively. Thus, a separate or independent readout can be performed in different frequency ranges. In particular, mutual interference is thus significantly reduced or even completely avoided. A readout in separate frequency ranges can relate to a single data carrier which can be read out simultaneously in multiple frequency ranges. Multiple independent antennas can preferably be provided

for this purpose. Alternatively, separate data carriers can also be provided which are then preferably each assigned at least one separate antenna. The antennas are preferably each implemented as optimized to the associated frequency range. An optimum range and lack of susceptibility to malfunction can therefore be achieved.

Furthermore, the film is at least partially implemented as a reflective hologram. With the aid of such a hologram, the forgery protection is improved with regard to a visual check of the authenticity of the vehicle identification. The hologram is implemented in this case as an antenna for the data carrier. Due to the use of the hologram as an antenna, it is not necessary to provide a separate antenna. The susceptibility to malfunction is thus reduced and the production of the vehicle identification is simplified. Furthermore, the film is implemented as a self-adhesive film. The film is a reflective film, i.e., a light-reflecting film. The reflective film can also be implemented as an antenna. In particular, the film or the hologram is implemented as a so-called embossed hologram. This means that depressions are embossed into the film or the hologram. These depressions or hologram symbols ensure a holographic, three-dimensional effect. Accordingly, corresponding coloured shimmering elements are visible, which change at least in colour during the movement of the observer in relation to the hologram. Alternatives are rainbow holograms and/or other thin-film holograms.

The features of the above-described subjects of the invention can optionally also be combined with one another. The following statements additionally relate explicitly to all vehicle identification means according to the invention, however:

A frequently used frequency range is, for example, the high-frequency range (HF) or shortwave range from approximately 3 MHz to 30 MHz. A readout takes place in the near field range here, i.e., at a distance from several centimetres up to several tens of centimetres. A further widespread frequency range is that of ultrahigh frequency (UHF), also called decimetre waves or microwaves, typically at 0.3 GHz to 3 GHz. A readout is typically performed here at a distance of multiple meters up to several tens of meters, but can also be performed at a shorter distance. A readout of one frequency range particularly preferably does not interfere with a readout of another frequency range. Therefore, various data of one or different data carriers can be read out in multiple frequency ranges independently of one another. This is true in particular if multiple separate data carriers are provided, which preferably operate in different frequency ranges. A separate antenna or antenna structure is particularly preferably implemented and/or optimized for the separate readout for each of the frequency ranges. By providing a separate antenna, a separation of the frequency ranges and in particular a separate readout is enabled or at least improved.

The film is particularly preferably equipped with a coating, in particular vapour deposition. The coating is metallic and electrically conductive. This is preferably performed to create the conductivity. The provision

of a reflective, in particular metallic coating can possibly also be necessary to create a hologram, however, if it is a correspondingly reflective or reflecting hologram. The metallic layer is then used simultaneously as an electrical conductor and as a reflector surface for light.

The film particularly preferably has the regions in which the electrical conductivity is reduced and/or interrupted. At least one antenna structure for the antenna is thus implemented. It is a flat and flexible antenna form in the form of a film in this case. Such a slot antenna operates similarly, but practically inversely to a classic dipole antenna. The electrical and magnetic field components are exchanged. In the present case, a slot antenna can be provided by leaving out a small region in the film, preferably in the form of a slot. The essential visual effect of the planar hologram therefore remains in existence. Only a comparatively small slot in the hologram must be provided. At least nearly the entire area of the hologram may preferably be used simultaneously as an antenna here. In a typical dipole antenna, only a small area would be able to be coated or would be electrically conductive and therefore would also be usable as a hologram. Alternatively or additionally, at least one conductor loop, winding, and/or coil (loop), or at least one strip, plate, and/or lug or metal wing (strap) can be provided. These can be used to contact the antenna and/or for coupling into the antenna or in particular as the antenna.

One antenna is furthermore preferably implemented in an opening of another antenna. This is implemented, for example, in that a large area of the hologram as the first antenna is implemented as a surrounding antenna, preferably for UHF. An opening can then be provided, in which a comparatively smaller antenna with respect to area is implemented, in particular made of the same material as the surrounding antenna. This inserted antenna is typically provided for a different frequency range than the surrounding antenna, in particular for HF. Such an inserted antenna preferably has the shape of at least one spiral, coil, conductor loop (loop), strip, plate, lug, metal wing (strap), and/or the like. To have an optimum transmitting and receiving power, the antennas are optimized for the respective frequency range. An antenna which is smaller with respect to area is typically provided in this case for higher frequencies. Therefore, the hologram can also be used as an antenna for the data carrier. An antenna structure is preferably formed in the hologram.

The data carrier is electrically connected to the antenna or the electrically conductive layer, in particular the hologram and/or the reflective film. The electrical connection takes place in a galvanic and/or capacitive and/or inductive manner. A direct electrical connection and/or a capacitive coupling and/or an inductive coupling, in particular by means of a coil, is accordingly provided. An electrically conductive contact can be produced, for example, with the aid of a solder or tin solder or another permanent and conductive type of connection. An adhesive is also provided, which is used for fixing the data carrier. The adhesive can additionally implement a conductivity, for example, in the event of pressure application or

after heating. For this purpose, conductive particles can be embedded in the adhesive, which are pressed together when pressure is applied and therefore implement a conductive connection. Alternatively, particles can be fused together or agglomerated by heating, so that a conductive connection is also produced. A capacitive or inductive coupling is typically performed with the aid of a coil, other suitable conductor webs, or a corresponding antenna structure, respectively.

At least one of the antennas is preferably implemented as a near-field antenna. The frequency range of the near field is in particular in HF. At least one of the antennas is preferably implemented as a far-field antenna. Its frequency range is preferably in UHF. In particular, separate structures are provided for each antenna. Depending on the frequency range, different fields of use of the individual antennas or antenna structures result. A near-field antenna can, for example, first be read out by bringing an external read device up close, up to from a few centimetres to decimetres. The corresponding frequency range is typically in the HF (high frequency) range. This can be performed with the aid of a correspondingly prepared mobile telephone, for example, which has a communication unit for the near field (near field communications, NFC). A readout in the far field is typically performed using corresponding stationary transmitters. Therefore, a readout can be performed over a distance from several meters up to several tens of meters, also during a relative movement of the vehicle identification means and read device. This is the case, for example, with traveling vehicles, which are read out using stationary read-out devices.

The film of the vehicle identification preferably has an adhesive layer on at least one side. With the aid of this adhesive layer, the vehicle identification can preferably be permanently fastened on a vehicle, in particular on a windowpane, preferably a windshield. The adhesive layer is preferably applied on the side of the reflective coating or the electrically conductive coating. The reflective layer or the conductive coating is therefore glued on facing toward the vehicle part. A mechanical protection of the coating is therefore ensured simultaneously. The adhesive layer can be cured after the application by a separate curing process, in particular by means of artificial ultraviolet (UV) light, or, for example, also by irradiation of sunlight, in particular as natural UV light. The adhesive can cure in various ways. This can take place, for example, by way of temperature, radiation action, or the like. In particular, curing can take place due to UV light, for example, by way of a UV lamp or also sunlight.

Furthermore, the film preferably has at least one adhesive layer for the preferably permanent gluing of at least two layers of the film to one another. The film can be folded together in particular at a predetermined bending point for this purpose. The folded together layers of the film are in particular at least essentially congruent to one another. Alternatively, one of the at least two film layers, which can be folded together, can protrude beyond the other with respect to area. The smaller film layer is preferably arranged below the



one which is larger with respect to area and is preferably arranged facing toward the vehicle part, so that it is better protected.

Furthermore, the film can preferably be inscribed on at least one side. The inscription can preferably be arranged between two layers of the film which can be fastened on one another. In particular, the inscription can be performed directly on the film. Alternatively, it can be applied and/or introduced on or into a coating or by means of an additional film or another material. In that the inscription is preferably performed between the layers of the film, manipulation of the inscription is made substantially more difficult or even prevented after the gluing together. The inscription can also be arranged on a bottom side of the film facing toward the vehicle or in the region of the adhesive layer for protection from manipulation, however.

Furthermore, the data carrier or the radio chip is placed on the film. An opening can particularly preferably be provided in the film, into which the data carrier is insertable. The radio chip is arranged on the side of the film having the adhesive layer, in particular embedded therein, to improve the protection. This is typically the side facing toward the vehicle part. A direct contact between antenna and radio chip is particularly preferably provided. Alternatively or additionally, a coupling can be implemented between antenna and radio chip in an inductive and/or capacitive manner. In particular, a contact can be produced by means of conductor loops (loops) and/or metal lugs or metal wings (straps) and/or the like.

In particular, the film and/or the coating of the film and/or the hologram is provided with recognizable features of destruction in the event of detachment or manipulation. This is performed, for example, in that the adhesive layer detaches parts of the hologram or the film or its coating. This can be achieved in that the adhesive layer adheres more or less strongly to the film or the hologram at individual surface regions. A possible destruction is therefore preferably visually recognizable to an observer without aids. Specifically, this is preferably the case if corresponding partial regions of the hologram are detached. Finally, the transmitting and/or receiving power of the antenna is preferably reduced in the event of a detachment of the adhesive layer and/or a manipulation of the hologram. This is detected by way of a destroyed conductor loop. The manipulation or a detachment of the adhesive layer is preferably detected by the data carrier. For this purpose, in particular a security device can be provided, which is destroyed in the event of detachment or manipulation of the hologram. In particular an elongated conductor loop is suitable for this purpose, for example, which may be completely detached without destruction only with extreme difficulty. Such a security device is also referred to as a "tamper alarm". A manipulation can therefore also be recognized in a technical manner during the readout without difficulties. The data carrier reduces the transmitting power in this case preferably by at least 30%, preferably 50%, particularly

preferably at least 70% in relation to the power without manipulation. A reduced transmitting and/or receiving power therefore represents an index of a manipulation.

Preferred exemplary embodiments of the invention will be explained in greater detail hereafter on the basis of the drawing. In the following:

- Fig. 1 shows a vehicle identification means according to the invention having a hologram,
- Fig. 2 shows a further vehicle identification means according to the invention having two data carriers and two antennas,
- Fig. 3 shows a vehicle identification means according to the invention having two data carriers, two antennas, an additional security device, and a hologram, and
- Fig. 4 shows a section through a vehicle identification means according to the invention in the region of a data carrier and slot.

A vehicle identification means 10 according to the invention or also a vehicle identification consists of a planar material, for example, a film 12. The present case relates to essentially rectangular exemplary embodiments of the vehicle identification means 10. However, nearly any other arbitrary (external) geometric shapes of the film or a coating or an imprint of the film are also possible. This is dependent in particular on the local, regional, or national conditions, such as corresponding legal or other regulations, which prescribe corresponding vehicle identification means 10 and their design.

The vehicle identification means 10 shown in Figs. 1 and 3 is equipped in the region of the film 12 with a hologram 36. An array of hologram symbols 14 is shown here as an example, which are only to illustrate the structure or the design of the vehicle identification means 10. The illustrated hologram symbols 14 are in no way fixed in the shape and number shown, but rather can be provided in practically any arbitrary shape and number, in particular also comprehensively. The hologram 36 is a so-called embossed hologram in the present case. This means that depressions are introduced into a coating 16 of the film 12, preferably using a stamping or rolling technology. This coating 16 is implemented, for example, as a metallic layer. The embossed hologram symbols 14 are visible with corresponding coloured shimmering and three-dimensional effects in the event of incident light. Alternatively, laser-written holograms may also be provided, for example.

The vehicle identification means 10 has an inscription field 20. An inscription 22 is provided in this inscription field 20, which is used for identification. The inscription 22 of the identification 10 can be applied, for example, by printing, gluing, stamping out, or embossing. The inscription 22 itself is not restricted to the letters and numbers shown here, of course. It can contain any type of inscription and combination of characters or the like, including graphic illustrations. However, in particular at least the

official identification or the number on the license plate is frequently provided for identification of the vehicle at this position.

The vehicle identification means 10 additionally has at least one so-called transponder, which is formed from a data carrier 26 and an antenna. In the present case, a so-called slot antenna is used as the antenna. A slot antenna is implemented accordingly as an opening in the form of a slot 24 in an electrically conductive material. The electrically conductive material is represented here by the film 12 having an electrically conductive coating 16. The coating 16 is a metal layer here. A slot antenna functions in a similar manner as a typical dipole antenna because of a corresponding interruption in the electrically conductive material. Only the magnetic and electrical field components are exchanged. The specific implementation of the slot 24 in the present case is a U-shaped curve having lateral arms. The slot shape is used for optimized lock-on of the data carrier 26 which is implemented as a radio chip or RFID chip (radio frequency identification device). Accordingly, the data carrier 26 can be supplied with electrical energy by irradiation of electromagnetic waves via the antenna made of film 12 and slot 24. The data carrier 26 is then capable of in turn emitting the data stored thereon via the slot antenna by radio.

In the further exemplary embodiment shown in Fig. 2, a further opening 30 is provided in the electrically conductive region of the film 12. An antenna coil 32 made of electrically conductive material is provided inside this opening, which is rectangular here. The coil 32 is also formed from the material of the coating 16 in this case. The antenna coil 32 is also coupled to a data carrier 34 as a radio chip.

It is already recognizable on the basis of the dimensions of the two different antennas that the two data carriers 26 and 34 operate in different frequency ranges. The radio chip 34 typically functions in this case in the HF or high-frequency range, while the radio chip 26 operates in the so-called UHF or ultrahigh frequency range. Correspondingly different readout distances are also linked thereto. The HF chip 34 can be read out in the range of several centimetres to decimetres, as a so-called near-field communication (NFC). The UHF radio chip 26, in contrast, can typically also still be read out from a distance of several meters up to a few tens of meters. A readout of the HF chip 34 is typically also performed by a handheld read device, for example, a suitable mobile telephone having integrated NFC read device. A readout of the UHF chip 26, in contrast, can be performed, for example, *inter alia*, by permanently installed read devices in the region of bridges or in general on roads, in particular also in the case of moving vehicles.

The exemplary embodiment of Fig. 2 in particular does not show a holographic structure in the region of the film 12. The film 12 is implemented as conductive, but does not have to be implemented as a hologram 36. This also fundamentally applies accordingly to the remaining exemplary embodiments.

In a third exemplary embodiment according to Fig. 3, the above-mentioned features are essentially combined with one another. On the one hand, it relates to a holographic material of the film 12, on which

hologram symbols 14 are correspondingly shown. In addition, two separate data carriers 26 and 34 having the corresponding slot antenna having the slot 24 or the antenna coil 32, respectively, are provided. Finally, the inscription field 20 with the inscription 22 is arranged in the region of the opening 40 as an example here, instead of on the hologram 36. However, another arrangement is also readily conceivable.

In addition, a further opening 40 is implemented in a central region of the vehicle identification 10. An oval conductor loop 42 is implemented therein, which has an interruption in the lower region in the drawing. It is contacted separately at both ends with the data carrier 26 in the region of this interruption. This is performed such that the data carrier 26 can establish whether the conductor loop 42 produces a closed conductive connection or has an interruption. If the conductor loop 42 has been destroyed, for example, by improper handling, for example, in the scope of a manipulation attempt or an unauthorized detachment of the vehicle identification means 10 from a substrate, this is detected by the data carrier 26. This so-called "tamper alarm" then ensures, for example, that the chip 26 recognizably changes the transmitting power, in particular significantly reduces it or even turns it off entirely. In this manner, it can then be established upon the electronic readout of the data carrier 26 in a simple manner whether a manipulation attempt has taken place.

The film 12, as is shown as a sectional image in Fig. 4, forms the carrier material of the vehicle identification means 10. A coating 16 made of a metallic material is applied thereon. This material of the coating 16 is interrupted in particular in the region of the slot 24, so that the conductivity therefore also locally disappears in this region. The data carrier 26 can then be placed as shown on the slot or corresponding contact surfaces of the coating 16. Both sections of the coating located laterally to the slot are each connected to one contact of the data carrier 26 in this case.

Contacts 28 are provided for contacting the data carrier 26 with the coating 16. Solder or tin solder can typically be used for this purpose, for example. However, a more cost-effective and less malfunction-susceptible contacting is provided in the present case. For this purpose, firstly an adhesive is provided for fixedly gluing the data carrier 26 and as a contact material 28. The chip 26 is thus already fixedly connected to the vehicle identification 10. For the electrical contact, for example, pressure can be exerted on the adhesive when it is put on, if the latter contains loosely distributed conductive particles in the interior. While these particles have a sufficient distance from one another in the unloaded state, they are pressed against one another in the event of pressure application and thus result in an electrical contact of the radio chip 26 with the coating 18. The adhesive then fixes the data carrier 26 in this contacted state. Alternatively, a contact can also be produced by an adhesive or a similar material, which induces agglomeration of contained particles by heating, for example. A conductive connection is then established between the contacts of the data carrier 26 and the coating 18 by an accumulation and possible fusing.

Heating can be performed by direct heat supply using a soldering tool, for example, or also in another manner, for example, by friction welding or ultrasonic soldering.

Alternatively or additionally, coupling of the transmitting power into the antenna can be performed by means of at least one coil, winding, conductor loop, and/or at least one plate, metal lug, metal wing, or the like. For this purpose, these are conductively connected at least to the radio chip 26. This is used in particular for the inductive or capacitive, alternatively also galvanic coupling into the antenna.

To attach the vehicle identification 10 to a vehicle (not shown), an adhesive layer 18 is provided. This adhesive layer 18 is applied in the present case directly to the coating 16, so that a mechanical protection thereof by the external film 12 is produced simultaneously. The vehicle identification means 10 is then attached using the adhesive layer 18 on the vehicle. As a third vehicle identification 10, it can, for example, be attached on a (window) pane, such as a windshield, in particular in the interior of the vehicle.

The adhesive used for the adhesive layer 18 can preferably be a curing adhesive, which cures, for example, due to the action of ultraviolet light, for example, due to sunlight. After the curing, the adhesive may only be detached from the substrate with great difficulty. Parts of the coating 16 also adhere to the adhesive of the adhesive layer 18. It can therefore be visually established in a simple manner whether a manipulation has been performed by detaching the already glued vehicle identification means 10. For this purpose, in particular individual regions of the coating are bonded more strongly to the adhesive layer 18 and other regions are bonded more strongly to the film 12. Therefore, the coating 16 is torn apart into parts adhering to the film 12, on the one hand, and into parts adhering to the adhesive, on the other hand. Thus, a visually visible destruction of the coating 16 is performed. Since the coating 16 preferably relates to the hologram 36, the hologram is visibly destroyed at the same time.

Alternatively or additionally, the film 12 can also be able to be folded together or can be able to be folded, which is not shown here. One layer of the film 12 then lies on top and one layer of the film 12 lies on the bottom. The coating 16 and also the radio chip 26 are then enclosed between the film layers in the interior. Furthermore, a possible inscription 22 is then also located between these layers of the film 12.

In particular, a reflective film for the reflection of light can also be implemented as an antenna. The reflective film typically has an electrically conductive layer or is formed thereby. It is therefore suitable as an antenna material. The reflective film is typically arranged underneath the hologram layer, in order not to reflect light shaded by an imprint in particular.

The vehicle identification means described here is preferably a vehicle identification, preferably a motor vehicle identification. It relates in particular to a so-called "third identification", which is attached in addition to the "license plates" on a (motor) vehicle. The vehicle identification is preferably fastened on a

windowpane of the vehicle, in particular on the windshield, preferably in the interior. In addition to the identification of the vehicle or the owner, respectively, further data, for example control data or toll charges, can also be ascertained or proven on the basis of this identification means.

\*\*\*\*\*

### List of reference numerals

- 10 vehicle identification means
- 12 film
- 14 hologram symbol
- 16 coating
- 18 adhesive layer
- 20 inscription field
- 22 inscription
- 24 slot
- 26 data carrier
- 28 contact material
- 30 opening
- 32 antenna coil
- 34 data carrier
- 36 hologram
- 40 opening
- 42 conductor loop

(11) **8966**

(97) EP3262034 / 04/12/2019

(96) 16705187.9 / 19/02/2016

(22) 24/01/2020

(21) AL/P/ 2020/48

(54) **DERIVATET E 2-AMINOPIRIDINËS SI ANTAGONISTËT E RECEPTORIT TË ADENOZINËS A2B DHE LIGANDET E RECEPTORËVE TË MELATONINËS MT3**  
10/04/2020

(30) 201530233 25/02/2015 ES

(71) Palobiofarma, S.L.

Tecnocampus Mataró, 3 Avenida Ernest Lluch, 32 Planta 4, oficina 1, 08302 Mataró-Barcelona, ES

(72) CAMACHO GÓMEZ, Juan Alberto (c/o Palobiofarma S.L.Tecnocampus Mataró 3 Avenida Ernest Lluch, 32 Planta 4, oficina 1, 08302 Mataró, Barcelona); CASTRO- PALOMINO LARIA, Julio Cesar

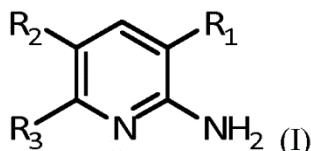
(c/o Palobiofarma S.L.Tecnocampus Mataró 3 Avenida Ernest Lluch, 32 Planta 4, oficina 1, 08302 Mataró, Barcelona) ;MENDOZA LIZALDEZ, Adela (c/o Palobiofarma S.L.Tecnocampus Mataró 3

Avenida Ernest Lluch, 32 Planta 4, oficina 1, 08302 Mataró, Barcelona)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) 1. Një përbërje e formulës (I):



ku:

- R<sup>1</sup> përfaqëson një atom halogjen ose atom hidrogjen;
- R<sup>2</sup> përfaqëson një unazë heteroarile me gjashtë anëtarë që përmban karbon, hidrogjen dhe një ose më shumë atome azoti, të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej atom halogjeni, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil linear ose i degëzuar, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi linear ose i degëzuar dhe grupe C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkoksi;
- R<sup>3</sup> përfaqëson një unazë heteroarile me gjashtë anëtarë që përmban karbon, hidrogjen dhe një ose më shumë atome azoti, të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej atom halogjeni, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil linear ose i degëzuar, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi linear ose i degëzuar dhe grupe C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkoksi;

N-oksidi i përbërjeve të sipërpërmendura dhe kripa farmaceutikisht e pranueshme e tyre, me kusht që përbërja e formulës (I) nuk është:

- 5-(piridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amin
- 5-(piridin-3-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin
- 5-(pirazin-2-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amin
- 5-(4-metilpiridin-2-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amin

**2.** Një përbërje sipas pretendimit 1 ku R<sup>3</sup> përfaqëson një unazë heteroarile me gjashtë anëtarë që përmban një ose dy atome azoti, të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej atom halogjeni, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil linear ose i degëzuar, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi linear ose i degëzuar dhe C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkoksi.

**3.** Një përbërje sipas pretendimit 2 ku R<sup>3</sup> përfaqëson një grup të zgjedhur nga piridil ose pirimidinil, të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej atom halogjeni, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil linear ose i degëzuar, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi linear ose i degëzuar dhe C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkoksi.

**4.** Një përbërje sipas pretendimit 3 ku R<sup>3</sup> është zgjedhur nga grupi 3-piridil ose 4-piridil, i zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej atom halogjeni, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil linear ose i degëzuar, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi linear ose i degëzuar dhe C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkoksi.

**5.** Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ku R<sup>2</sup> përfaqëson një grup piridil të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej atom halogjeni, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil linear ose i degëzuar, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi linear ose i degëzuar dhe C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkoksi.

6. Një përbërje sipas pretendimit 5 ku R<sup>2</sup> përfaqëson një grup 4-piridil të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një atom halogjeni.

7. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 ku R<sup>1</sup> përfaqëson një atom klor ose brom.

8. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku R<sup>1</sup> përfaqëson një atom klor ose brom, R<sup>2</sup> përfaqëson një grup 4-piridil të zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose dy atome fluor dhe R<sup>3</sup> përfaqëson një grup të zgjedhur nga 3-piridil ose 4-piridil, në mënyrë opsionale të zëvendësuar nga një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej atom halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil linear ose i degëzuar, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi linear ose i degëzuar dhe C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cikloalkoksi.

9. Një përbërje sipas pretendimit 1 i cili është një prej:

- 5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amin,
- 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin,
- 6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoksipiridin-3-il)piridin-2-amin,
- 6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 6-(5-klorpiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoksipiridin-3-il)piridin-2-amin,
- 5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amin,
- 5,6-bis-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 5-(3-klorpiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin,
- 5-(3-klorpiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amin,
- 5-(2-klor-6-metilpiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin,
- 5-(2-metoksipiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-5-(piridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-6-(piridin-3-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-6-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-6-(5-fluoropiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoksipiridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(5-metoksipiridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-6-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-6-(5-klorpiridin-3-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoksipiridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-brom-5-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(6-metoksipiridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5,6-bis-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(3-klorpiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(3-klorpiridin-4-il)-6-(piridin-4-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(2-klor-6-metilpiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin,
- 3-klor-5-(2-metoksipiridin-4-il)-6-(piridin-3-il)piridin-2-amin.



10. Nje kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 9 dhe një diluent ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
11. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 10 që përfshin më tej një sasi terapeutikisht efektive të një agjenti terapeutik të zgjedhur nga Pirfenidone, Nintedanib, antagonistin LPA1 AM152, agonistët e dopaminës të zgjedhur prej L-Dopa, Ropinirole dhe Pramipexole, frenuesit e enzimës monooxygenase B (MAO-B) të zgjedhura nga Selegiline dhe Rasagiline, dhe frenuesit e enzimeve acetilkolinesteraza të zgjedhura nga Galantamin, Rivastigmine, Donepezil dhe Tacrine.
12. Një produkt i kombinuar që përfshin një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 dhe një agjent terapeutik të përdorur për trajtimin e sëmundjeve të zgjedhura nga grupi i përbërë prej sëmundjeve respiratore, sëmundjeve metabolike, sëmundjeve neurologjike dhe kancerit.
13. Një produkt i kombinuar sipas pretendimit 12 ku agjenti terapeutik është zgjedhur nga Pirfenidone, Nintedanib, antagonistin LPA1 AM152, agonistët e dopaminës të zgjedhur prej L-Dopa, Ropinirole dhe Pramipexole, frenuesit e enzimës monooxygenase B (MAO-B) të zgjedhura nga Selegiline dhe Rasagiline, dhe frenuesit e enzimeve acetilkolinesteraza të zgjedhura nga Galantamin, Rivastigmine, Donepezil dhe Tacrine.
14. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim si një medikament.
15. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 9 për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje ose gjëndjeje patologjike të zgjedhur nga grupi i përbërë prej që përbëhet nga astma, sëmundja pulmonare obstruktive kronike, fibroza pulmonare idiopatike, obeziteti, diabeti, ateroskleroza, demenca e plakjes, sëmundja e Alzheimerit, sëmundja e Parkinsonit dhe kanceri..

(11) **8967**

(97) EP3461798 / 22/01/2020

(96) 18195038.7 / 18/09/2018

(22) 24/01/2020

(21) AL/P/ 2020/49

(54) **PAJISJE PASTRIMI ME RULA**

10/04/2020

(30) 201700109013 28/09/2017 IT

(71) KERAGLASS INDUSTRIES S.r.l.

Via Sassogattone, 13/A, 42031 Baiso (RE), IT

(72) Spezzani, Stefano (Via Scaluccia 4, 42031 Baiso (RE))

(74) Arben Kryeziu

Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, Albania, AL, Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2,

Ap.39, Tirane, Albania, AL

1. (57) Pajisje pastrimime rula (cilindra) (100) që përbëhet nga:

Një kornizë mbështetëse (1)

Vegël pastrimi (2) e mbështetur nga kjo kornizë (1) në mënyrë të tillë që të jetë e lëvizësh me në lidhje me kornizën në fjalë (1) dhe e konfiguruar në mënyrë të tillë që të vihet në kontakt me rulat (cilindrat) (20) dhe të pastrojë sipërfaqet e jashtme të tyre;

Një ose më shumë vegla mbyllëse (10) të konfiguruar në mënyrë të tillë që të fiksojnë kornizën në fjalë (1) në një pozicion të parapërcaktuar në lidhje me rulat (20), ndërkohë që rulat lëvizin;

pajisja e pastrimit me rula në fjalë (100) **ekarakterizuar në atë që**

veglat mbyllëse të përmendura (10) janë konfiguruar në mënyrë të tillë që të lëvizin vertikalisht në lidhje me kornizën e përmendur më sipër (1).

2. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas pretendimit 1, në të cilën veglat mbyllëse të përmendura më sipër (10) janë konfiguruar për t'u lëvizur nga një pozicion kontakti me rulat (20) tek një pozicion jo kontakti dhe e kundërta.
3. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas njerit prej pretendimeve 1 ose 2, në të cilën veglat mbyllëse të përmendura më sipër (10) dhe korniza në fjalë (1) lëvizen në mënyrë reciproke në një drejtim vertikal (Y) prej një ose më shumë lëvizësish (15).
4. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas njerit prej pretendimeve 1 deri 3, në të cilën ndërkohë qëveglat (mjetet) mbyllëse (10) kontaktojnë rulat (20), korniza në fjalë (1) pozicionohet në një pozicion jo-kontaktues në lidhje me rulat (20), dhe ndërkohë që kjo kornizë (1) hyn në kontakt me rulat (20), veglat e mbylljes (10) pozicionohen në një pozicion jo-kontaktues kundrejt rulave (20).
5. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas njerit prej pretendimeve 1 deri 4, në të cilën veglat mbyllëse të përmendura më sipër (10) përbëhen nga element rrotullues ngarkesë (11), të cilët janë konfiguruar për t'u futur në hapësirën midis dy rulave të afërt (20).
6. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas njerit prej pretendimeve 1 deri 5, në të cilën korniza e përmendur më sipër (1) ka një sipërfaqe fundore të sheshtë (1a) kështu që kjo sipërfaqe fundore e sheshtë (1a) hyn në kontakt me rulat (20), ndërsa pajisja e pastrimit me rula (100) mund të lëvizë përgjatë drejtimit transportues (Z) të rulave duke i rrotulluar këto rula (20).
7. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas njerit prej pretendimeve 1 deri 6, në të cilën mjete pastrues i përmendur më sipër (2) përbëhet nga një element pastrimi në formë harku (3) i cili përbëhet nga një material abraziv dhe/ose nga një leckë elektrostatische të pozicionuara në pjesën fundore të poshtme të mjetit të pastrimit në fjalë (2), dhe të konfiguruar për të qenë të përshtatshëm për t'u vënë në kontakt direkt me rulat kështu që të pastrojë dhe/ose të shkëlqejë (lustrujë) sipërfaqen e jashtme të rulave (20).
8. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas njerit prej pretendimeve 1 deri 7, në të cilën mjete pastrues i përmendur më sipër (2) përbëhet nga një element pastrimi me tehe (4) i vendosur në pjesën e poshtme fundore të këtij mjeti të pastrimit (2) dhe i konfiguruar në mënyrë të atillë që të jetë i përshtatshëm (aftë) për t'u vënë në kontakt direkt me rulat (20) me qëllim që të largojë pjesët e huaja (papastërtitë) që gjenden në sipërfaqen e jashtme të rulave (20).
9. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas njerit prej pretendimeve 7 ose 8, në të cilën mjete pastrues i përmendur më sipër (2) përbëhet nga të paktën dy sista (42) të konfiguruar për të lejuar një përshtatje me këndet e këtyre elementeve pastrimi (3,4) kundrejt rulave (20).
10. Pajisja e pastrimit me rula (100) sipas njerit prej pretendimeve 1 deri 9, në të cilën mjete pastrues i përmendur më sipër (2) përfshin një rregullator (5) i konfiguruar për të përshtatur forcën e kontaktit të këtij mjeti pastrimi (2) me rulat.

11. Metodëpërpastrimin e rulaveme anëtënjëpajisjejetëpastrimitme rulasipasnjëritprejpretendimeve 1 deri 10, kupajisja e pastrimitme rulanëfjalë (100) ndalohet (stopohet) nënjëpoziciontëparapërcaktuar kundrejt rulave duke ulurveglat e mbylljes (10) kundrejt (nëlidhje me) kornizës (1) tëkësajpajisjejetëpastrimit me rula.

(11) **8968**

(97) EP2838545 / 04/12/2019

(96) 13764190.8 / 25/03/2013

(22) 27/01/2020

(21) AL/P/ 2020/50

(54) **PËRBËRJA NEUROPROTEKTIVE QË PËRFSHIN POLIGALEN, ASTRAGALI, CHUANXIONG DHE ANGELICA SINENSIS**

10/04/2020

(30) 201261614698 P 23/03/2012 US and 201361790851 P 15/03/2013 US

(71) Moleac Pte Ltd.

11 Biopolis Way Helios No. 09-08, Singapore 138667, SG

(72) MOHA OU MAATI, Hamid (Residence HeracleeBat DAppt 13114 Rue Maurice Maccario, F-06000 Nice); LAZDUNSKI, Michel (21 avenue Colombo, F-06000 Nice); HEURTEAUX, Catherine (7 domaine de la Valliere230 chemin Notre Dame, F-06480 La Colle sur Loup) ;PICARD, David (18 Sian Tuan Avenue, Singapore 588292)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një kompozim ose pjesë për përdorim në një metodë për të siguruar neurombrojtja, trajtimin e goditjes në tru, një çrregullim neurologjik, isheminë, ose sigurimin e neurokondicionimit për të siguruar tolerancën ndaj trurit kundër një ngjarje ishémique, epileptike ose tjetër dëmtuese, ku përbërja ose pjesa përbëhet si element përbërës aktiv, katër përbërësit e mëposhtëm:

- i. Polygalae (thinleaf milkwort, Polygala tenuifolia Willd., Polygala sibirica L. ose Yuanzhi), më e preferueshme rrënja e tyre (dmth radix polygalae);
- ii. Astragali (Membranous Milkvetch ose Huang Qi), më e preferueshme rrënja e tyre (dmth radix astragali);
- iii. Chuanxiong, më e preferueshme rizoma e saj (dmth rhizoma chuanxiong); dhe
- iv. Angelicae sinensis (Chinese Angelica ose DanGui), më e preferueshme rrënja e saj (dmth radix angelicae sinensis).

**2.** Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 1, ku kompozimi është një kompozim farmaceutik që përfshin një shtesë, mbartës ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm.

**3.** Kompozimi ose pjesa për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku neurombrojtja është kundër goditjes ose çrregullimeve degjenerative.

**4.** Kompozimi ose pjesa për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku goditja është goditje cerebrale.

**5.** Kompozimi ose pjesa për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku goditja është sëmundje kardiovaskulare (goditje në zemër kryesisht për shkak të goditjes në arterie koronare).

**6.** Kompozimi ose pjesa për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimi 2, ku çrregullimi neurologjik është një çrregullim neurodegenerativ ose një dëmtim traumatik i trurit.

**7.** Një kompozim ose mjet i përbërë prej si elementë përbërës aktiv të katër përbërjeve të mëposhtme:

- i. Polygalae (thinleaf milkwort, Polygala tenuifolia Willd. Polygala sibirica L. ose Yuanzhi), më e preferueshme rrënja e tyre (dmth radix polygalae);
- ii. Astragali (Membranous Milkvetch ose Huang Qi), më e preferueshme rrënja (dmth radix astragali);

- iii. Chuanxiong, më e preferueshme rizoma e saj (dmth rhizoma chuanxiong); dhe
- iv. Angelicae sinensis (Chinese Angelica ose DanGui), më e preferueshme rrënja (dmth radix angelicae sinensis).

8. Kompozimi ose mjete sipas pretendimit 7 që përfshin një shtesë, mbartës ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **8975**

(97) EP2900274 / 20/11/2019

(96) 13824348.0 / 25/09/2013

(22) 04/02/2020

(21) AL/P/ 2020/66

(54) **KONJUGATI I NJË FRAGMENTI TË NJË MURI QELIZOR TË NJË BAKTERI DHE NJË MBARTËSI MUKOPOLISAKARIDIK, DHE PËRDORIMET E TYRE NË MJEKËSI**

14/04/2020

(30) MI20121597 25/09/2012 IT

(71) Aileens Pharma S.r.l.

Via Donatori del Sangue, 1, 20834 Nova Milanese (MB), IT

(72) LONGO, Sonia (Via A. Della Pergola 4, 20099 Sesto S. Giovanni) ;BIZZINI, Bernard (29 bis Blvd Marcou, 11000 Carcassonne)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një konjugat i një fragmenti të një muri qelizor të *Corynebacterium granulosum* dhe një mbartës i pranueshëm në mënyrë fiziologjike, ku fragmenti i murit qelizor është P40 dhe mbartësi i pranueshëm në mënyrë fiziologjike përfshin një mukopolisakarid ose një fraksion mukopolisakaridik për përdorim të jashtëm si medikament për modulimin e përgjigjes imune ose antitropave të lëkurës dhe/ose mukozës.

**2.** Një konjugat i një fragmenti të një muri qelizor të *Corynebacterium granulosum* dhe një mbartës i pranueshëm në mënyrë fiziologjike, ku fragmenti i murit qelizor është P40 dhe mbartësi i pranueshëm në mënyrë fiziologjike përfshin një mukopolisakarid ose një fraksion mukopolisakaridik për përdorim në trajtimin topikal të afeksioneve dermatologjike ose çrregullimeve ose afeksioneve të mukozës vaginale.

**3.** Konjugati për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku mukopolisakaridi i pranueshëm në mënyrë fiziologjike ose fraksioni mukopolisakaridik është zgjedhur nga acidi hialuronik, kondroitin-4-sulfate, kondroitin-6-sulfate, sulfat dermatan, sulfat heparan, heparin, sulfat keratan dhe përzierje të tyre.

**4.** Konjugati për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 - 3, ku fragmenti i një muri qelizor të *Corynebacterium granulosum* i cili është P40 është një fraksion i patretshëm i izoluar nga një mur qelizor i delipiduar i *Corynebacterium granulosum*.

**5.** Konjugati për përdorim sipas pretendimit 1 ku mukoza është mukoza vaginale.

**6.** Një kompozim për përdorim topikal që përfshin një konjugat për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5 dhe një ekscipient të pranueshëm në mënyrë fiziologjike.

(11) **8976**

(97) EP3285781 / 13/11/2019

(96) 16721203.4 / 22/04/2016

(22) 04/02/2020

(21) AL/P/ 2020/67

(54) **TRETËSIRË UJORE HOMOGENE E KITOZANIT TË INJEKTUESHËM QË KA NJË PH TË AFËRT ME PH FIZIOLOGJIK**

14/04/2020

(30) 1553644 23/04/2015 FR

(71) BIOXIS Pharmaceuticals

317 Avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, FR

(72) GUERRY, Alexandre (10 Chemin de Bonnet Gris, 38490 Les Abrets) ;BERTAINA, Frédéric (188 rue des Chênes, 30320 Poulx)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një konjugat i një fragmenti të një muri qelizor të *Corynebacterium granulosum* dhe një mbartës i pranueshëm në mënyrë fiziologjike, ku fragmenti i murit qelizor është P40 dhe mbartësi i pranueshëm në mënyrë fiziologjike përfshin një mukopolisakarid ose një fraksion mukopolisakaridik për përdorim të jashtëm si medikament për modulimin e përgjigjes imune ose antitropave të lëkurës dhe/ose mukozës.

**2.** Një konjugat i një fragmenti të një muri qelizor të *Corynebacterium granulosum* dhe një mbartës i pranueshëm në mënyrë fiziologjike, ku fragmenti i murit qelizor është P40 dhe mbartësi i pranueshëm në mënyrë fiziologjike përfshin një mukopolisakarid ose një fraksion mukopolisakaridik për përdorim në trajtimin topikal të afeksioneve dermatologjike ose çrregullimeve ose afeksioneve të mukozës vaginale.

**3.** Konjugati për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku mukopolisakaridi i pranueshëm në mënyrë fiziologjike ose fraksioni mukopolisakaridik është zgjedhur nga acidi hialuronik, kondroitin-4-sulfate, kondroitin-6-sulfate, sulfat dermatan, sulfat heparan, heparin, sulfat keratan dhe përzierje të tyre.

**4.** Konjugati për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 - 3, ku fragmenti i një muri qelizor të *Corynebacterium granulosum* i cili është P40 është një fraksion i patretshëm i izoluar nga një mur qelizor i delipiduar i *Corynebacterium granulosum*.

**5.** Konjugati për përdorim sipas pretendimit 1 ku mukoza është mukoza vaginale.

**6.** Një kompozim për përdorim topikal që përfshin një konjugat për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5 dhe një ekscipient të pranueshëm në mënyrë fiziologjike.

### **Injectable homogeneous aqueous solution of chitosan having a pH close to the physiological pH**

The present invention relates to fillers or biological materials that can be injected into humans or animals. In particular, the present invention relates to an injectable homogeneous aqueous solution of chitosan having a pH as close as possible to the physiological pH (pH=7). The present invention also relates to compositions containing such a homogeneous aqueous solution of chitosan. The invention also relates to such compositions for use as dermatological or cosmetic compositions, or for use as a medical device, advantageously as a bioresorbable implant.

Various injectable fillers are already known, in particular for humans.

Collagen has long been the preferred filler for the face, in particular for filling wrinkles and fine lines, or for reshaping the lips. However, since being placed on the market, hyaluronic acids have become the most used products. Indeed, in addition to the biodegradability of collagen which is judged to be too rapid, there are safety problems linked to its animal origin (bovine or porcine).

The direct injection of hyaluronic acid has two advantages: an immediate mechanical filling effect and an absence of inflammatory phenomena due to its biocompatibility. However, this biocompatibility goes hand-in-hand with a rapid biodegradation that makes the product unsatisfactory, even though the product lifetime can be prolonged through the use of cross-linked hyaluronic acid.

Nevertheless, the products which are currently used most frequently in medicine and aesthetic surgery are resorbable products having a lifetime that is generally less than 12 months.

Fillers which can be termed “permanent” are also available on the market, in the sense that their bioresorption may require several years. These products contain, among other things, synthetic or biosynthetic polymers, such as acrylic derivatives, polyacrylamides, which induce a fibrous encapsulation that is important for the longevity of the filler. However, the persistence of the injected product in the tissues presents a risk of long-term complications or delayed inflammatory phenomena, for example the formation of inflammatory granulomas, cysts, etc., several months, or even several years, after injection. Today, there are other products which provide an interesting alternative: this involves PLA (polylactic acid), a polymer having a slower biodegradation than that of other natural polymers such as collagen or

hyaluronic acid. It is estimated that the filler persists for up to two years after injection. These products are marketed, in particular, under the name New-Fill (or Sculptra). The main problem with this technology is that the filling effect is only visible after a period of eight weeks, which does not provide complete satisfaction for the patient.

Furthermore, the fibrosis observed during use of non-degradable products appears to be of great interest in terms of the long-term aesthetic effect, and thus so-called “semi-permanent” products have been developed which, through their uniform composition of “vector particles”, have a profibrotic effect whilst remaining biodegradable. An example is the product Atlean, which provides a dispersion of TCP (tricalcium phosphate) particles in hyaluronic acid, and the product Radiesse, which provides a dispersion of calcium hydroxyapatite particles in a gel of carboxymethyl cellulose. In all cases, the vector gel ensures the immediate ascetic effect of filling, while the particles gradually generate a fibrosis which produces the long-term effect. The interest of these products, in addition to the double action mechanism (mechanical and tissue inductor), is that they are eventually completely reabsorbed.

In a particularly advantageous manner, due to its unique chemical structure, chitosan behaves with regard to the organism as a “lure” of the biological medium (A. Montebault, K. Tahiri, C. Korwin-Zmijowska, X. Chevalier, M. Corvol, A. Domard, *Biochimie*, 88 (2006), 551-64): it is both sufficiently “recognised” so as not to induce dangerous inflammatory reactions, as well as sufficiently “unrecognised” so was not to be degraded too rapidly. The molecule consists of a succession of *N*-acetyl-D-glucosamine and D-glucosamine fragments, the first being a constituent of extracellular matrix molecules (this residue is found in hyaluronic acid, for example), and the second being completely absent from this, chitosan is therefore more difficult to degrade from a biological point of view.

The concept of using a “lure” of the biological environment is quite novel in the field of injectable substances, particularly in aesthetic medicine, and no chitosan-containing filler is currently commercially available.

Furthermore, chitosan is known in the literature to stimulate certain immunity cells, such as macrophages, which produce an increased quantity of growth factors when present. These growth factors are biological mediators which promote the production of extracellular matrix and the proliferation of fibroblasts, which are cells producing collagen fibre. Thus, chitosan promotes the synthesis of fibrous tissue, which enables long-term “biological” filling without adverse side effects, the creation or substitution of biological tissues or filling of biological tissues, for example filling of cutaneous depressions, injection in bone cartilage or in the joints).

International application WO 2013/079646, filed by the applicant, proposes in particular an injectable homogeneous aqueous solution of chitosan, containing a chitosan having a degree of acetylation less than 20%, said aqueous solution having a pH less than 6.2. These formulations exhibit very good results and good injectability properties at the values of pH less than 6.2. However, as explained in the application, it is necessary to maintain a pH less than 6.2 in order to avoid gelling of these solutions. Indeed, a chitosan having a degree of acetylation less than 20% such as that used in these injectable formulations, is sensitive to pH, and has the peculiarity of being soluble in liquid form in aqueous solution at pH values less than 6.2, but gelling above a pH of 6.2.

However, when it is desired to inject a solution of chitosan directly into tissues having a physiological pH (between 6.8 and 7.4), it would be desirable to use a solution having a pH as close as possible to the physiological pH, in order to avoid necrosis of the tissues due to the acidity of the injected formulation.

WO 2009/150651 proposes formulating chitosan-based compositions, the pH of which is close to the physiological pH, by combining, in an injectable hydrogel, a highly acetylated chitosan that is soluble at the physiological pH with a highly deacetylated chitosan which precipitates at a pH of around 6.5, in such a way as to obtain a mixture of chitosans with varying degrees of acetylation, the resulting mixture not precipitating at a pH greater than 6.5. However, due to their higher viscosity, these hydrogels with gelled texture have poor injectability properties (or syringeability, i.e. ease of injection due to a more or less satisfactory flow through the needle of a syringe) in comparison to compositions in the form of non-gelled liquids. In addition, the mixture of two chitosans with different degrees of acetylation is not simple to implement and may present homogeneity problems in the hydrogels obtained.

Application WO03/042250 proposes chemical modification by cross-linking of the chitosans in solution having a pH of order 6.8, said solutions being prepared and maintained in liquid form at very low temperatures (4 °C), in order to allow their gelling at 37 °C. It is therefore both the chemical modification of the chitosan, as well as an increase in the temperature, which enables the gelling of solutions at 37 °C to be controlled. However, within the context of this application, neutral solutions of chitosan can only be obtained by holding the solutions at a very low temperature (of order 4 to 5 °C), and by using a glycerophosphate buffer that is known to increase the solubility of chitosans in water and to confer thermogelling properties on the chitosan solution. Glycerophosphate can however present unacceptable problems, particularly when it is injected into biological tissues. In addition, the neutral liquid solutions obtained according to application WO03/042250 can be neither prepared nor stored at ambient temperature, which introduces significant constraints and significant additional industrial costs.

It would therefore be desirable to possess chitosan-based formulations having a pH closer to the physiological pH, and which remain liquid at ambient temperature, in particular between 20 and 25 °C, in order to be easily injectable.

The present invention therefore relates, according to a first aspect, to an injectable homogeneous aqueous solution of chitosan containing, in a physiologically acceptable medium, between 0.1 and 4.5% by weight of a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a weight average molecular mass of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, said solution having a pH greater than or equal to 6.2, and advantageously between 6.2 and 7.2, said solution not containing chitosan having a degree of acetylation greater than 20%, said solution being liquid and homogeneous at ambient temperature.

The invention also relates, according to a second aspect, to an aqueous solution such as previously described, characterised in that it can be prepared by a method comprising at least the following steps:

- dissolving the chitosan in water by adding acid, such as a weak acid, in order to obtain a homogeneous aqueous solution of chitosan containing, in a physiologically acceptable medium, between 0.1 and 4.5% by weight of a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a weight average molecular mass of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, said solution having a pH less than 6.2,

said weak acid being advantageously chosen from the group consisting of acetic acid, glycolic acid, lactic acid, glutamic acid, and the mixtures of same, and

- readjusting the pH by dialysis, preferably at ambient temperature, in order to obtain an aqueous solution having a pH greater than or equal to 6.2, advantageously between 6.2 and 7.2, and preferably between 6.25 and 7.1.

The invention therefore also relates to a method for preparing an aqueous solution as previously described, comprising at least the following steps:

- dissolving the chitosan in water by adding acid, such as a weak acid, in order to obtain a homogeneous aqueous solution of chitosan containing, in a physiologically acceptable medium, between 0.1 and 4.5% by weight of a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a weight average molecular mass of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, said solution having a pH less than 6.2,

said weak acid being advantageously chosen from the group consisting of acetic acid, glycolic acid, lactic acid, glutamic acid, and the mixtures of same, and

- readjusting the pH by dialysis, preferably at ambient temperature, in order to obtain an aqueous solution having a pH greater than or equal to 6.2, advantageously between 6.2 and 7.2, and preferably between 6.25 and 7.1.

The homogeneous solutions of chitosan according to the present invention are temperature-stable, particularly up to 40 °C, in particular between 20 and 30 °C, and are therefore not thermogelling but only gel when the pH is increased. They are therefore distinguished, by this aspect, from formulations described in patent application WO03/042250. Obtaining temperature-stable solutions is particularly advantageous for industrial implementation of solutions of the invention and the storage of same.

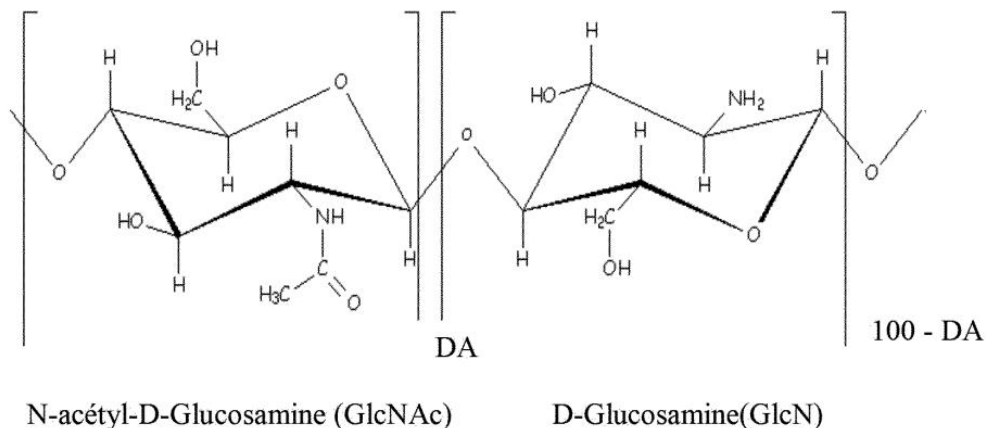
### Chitosan

Aqueous solutions according to the invention comprise at least one chitosan.

Chitosan is an aminopolysaccharide generally obtained by N-deacetylation of chitin, a polysaccharide widely found in biomass. Chitin is present, in particular, in the cuticles of arthropods, the endoskeleton of cephalopods, and the cell walls or extracellular matrix of mushrooms, yeasts or algae.

Advantageously, according to the invention, chitosan is a natural product coming from an animal source, for example from crustaceans such as crabs, shrimp or squids, or from a plant source such as mushrooms or algae. Chitosan and chitin are respectively linear copolymers of 2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose and of 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose. It is more common to speak of N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc) and D-glucosamine (GlcN)), linked by  $\beta$ -1,4 glycosidic linkages. Chitin and chitosan are differentiated by the molar fraction (expressed in %) of GlcNAc units present in the copolymer, also referred to as the degree of acetylation (DA).

The chemical structures of chitosan and chitin are schematically represented below as a function of the degree of acetylation (DA):



Degree of acetylation (DA):

$$DA(\%) = \frac{n\text{GlcNAc}}{n\text{GlcNAc} + n\text{GlcN}} \times 100$$

where nGlcNAc = number of acetylated units, and nGlcN = number of deacetylated units.

According to the present invention, chitosan has a degree of acetylation (DA) less than 20%, preferably less than 19%, more preferably less than 17%, yet more advantageously less than or equal to 15%, for example less than 10%.

Typically, chitosan according to the invention has a degree of acetylation (DA) between 0.5 and 20 %, more preferably between 1 and 19 %, more preferably between 1 and 17 %, yet more preferably between 2 and 15% and still more preferably between 2 and 10%.



The degree of acetylation is preferably measured according to the method described in the publication “Physico-chemical studies of the gelation of chitosan in a hydroalcoholic medium” A. MONTEBAULT, C. VITON, A. DOMARD *Biomaterials*, 26(8), 933-943, 2005).

Chitosan used in the solutions of the invention has a weight average molecular mass (determined before sterilisation according to the method described in “Physico-chemical studies of the gelation of chitosan in a hydroalcoholic medium” A. MONTEBAULT, C. VITON, A. DOMARD *Biomaterials*, 26(8), 933-943, 2005) of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, advantageously between 200,000 and 1,000,000 g/mol, more advantageously between 250,000 and 800,000 g/mol, and yet more advantageously between 300,000 and 600,000 g/mol.

Conventionally, a chitosan with molecular mass between 100,000 and 1,000,000 g.mol<sup>-1</sup> can also be characterised by its viscosity (conventionally at a concentration of 1% in an aqueous solution with 1% acetic acid, at 25 °C). With this consideration, the molar mass of chitosan can also be defined by a viscosity between 5 Pa.s and 20 Pa.s.

The viscosity of the composition is measured at 25 °C using a DHR1 rheometer (TA industrie) and a flat geometry of 40 mm in a dynamic mode with applied shear rate of 0.01 to 1 s<sup>-1</sup>.

According to a preferred embodiment, the chitosan used in these solutions according to the invention is not chemically modified and, in particular, is not grafted in order to promote the solubility thereof in aqueous solution at pH values close to neutrality (between 6.2 and 7.2). It is distinguished in this sense from chitosans used in application WO03/042250 or application JP-H02-69502, in publication “*Synthesis and characterization of sugar-bearing chitosan derivatives: aqueous solubility and biodegradability*”, Jae Hyung Park et al., *Biomacromolecules* 2003, 4, 1087-1091, and in the publication “*Water solubility of partially N-acetylated chitosans as a function of pH: effect of chemical composition and depolymerization*” Varum K. M. et al., *Carbohydrate polymers* 25 (1994), 65-70.

According to a particular feature, another chitosan having lower average molecular mass, advantageously less than 20,000 g/mol, can be added to the chitosan as previously defined, provided that the homogeneity of the thus obtained solution is not altered.

In this embodiment, this other chitosan can be present in the form of cross-linked chitosan particles.

### **Solution**

The injectable homogeneous aqueous solution of chitosan according to the invention contains, in a physiologically acceptable medium, a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a weight average molecular mass of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, as described above.

For the purposes of the present application, “physiologically acceptable medium” shall mean a medium which presents no risk of intolerance or toxicity during injection of the injectable solution according to the invention into biological tissues. The physiologically acceptable medium shall therefore be inert and biocompatible with respect to biological tissues such as muscles, joints, eyeballs and more generally in the soft or hard tissues of the body, for example the organs (digestive system or urogenital system) or the adipose tissues, mucous membranes, gums, cartilage, bones, etc.

The pH of the aqueous solution according to the present invention is greater than or equal to 6.2, and is advantageously between 6.2 and 7.2, preferably between 6.25 and 7.1, and more preferably between 6.3 and 7.0.

In the context of the invention, the chitosan is advantageously soluble in an aqueous solution, such as water, in the pH range mentioned above, by protonation of the amine groups of the chitosan. Advantageously, the aqueous solution according to the invention is stable, in particular stable (conservation of the rheological properties, colour, transparency and/or limpidity at 25 °C of same) during storage at temperatures between 4 and 25 °C for at least 1 month, preferably at least 6 months, and more preferably at least 24 months. In other words, even after a prolonged storage period at temperatures between 4 and 25 °C, the properties at 25 °C (rheological, colour, transparency and/or limpidity) of the aqueous solution according to the invention are preserved.

For the purposes of the present invention, an injectable “solution” shall mean a composition in the form of a liquid, as opposed to a gelled composition. Hence it is distinguished from compositions in the form of

injectable solubilised chitosan-based hydrogels such as those described in patent application WO 2009/150651. Due to their higher viscosity, these hydrogels with gelled texture exhibit less favourable injectability properties (or syringeability, i.e. ease of injection due to a more or less satisfactory flow through the needle of a syringe) than the liquid solutions according to the invention.

For the purposes of the present invention, “liquid” solutions shall mean a composition which flows under its own weight, in particular after at most 24 hours, preferably at most 10 hours, in contrast to a gel, and in particular a hydrogel.

Liquid solutions according to the invention preferably exhibit a viscosity at 25 °C of less than 1000 Pa.s, preferably between 20 and 800 Pa.s, more preferably between 50 and 600 Pa.s. By way of comparison, formulations in the form of hydrogels typically have a viscosity of order 4000 to 10,000 Pa.s.

The viscosity of the composition is measured at 25 °C using a DHR1 rheometer (TA industrie) and a flat geometry of 40 mm in a dynamic mode with applied shear rate of 0.01 to 1 s<sup>-1</sup>.

The distinction between the solutions according to the invention and formulations in the form of gels can be seen in particular by the measurement of the rheological properties of these compositions.

The gel/solution distinction is made during a rheological study in oscillation from 0.1 to 100 rad.s<sup>-1</sup> at a constant frequency of 1 Hz at 25 °C, in order to determine the viscous moduli G'' and the elastic modulus G'.

Indeed, for the purposes of the present invention, a liquid solution is characterised in particular by the fact that the viscous modulus G'' is greater than the elastic modulus G'. By contrast, in the case of a gel, the elastic modulus G' is greater than the viscous modulus G''. The measurements are carried out on a DHR2 rheometer (TA industries) and a flat geometry 40 mm in a dynamic mode (angular frequency: 100 to 1 rad/s, deformation 1 %, 37 °C). The samples, consisting of 2.5 ml of chitosan solution to be tested, are deposited in the cups, placed at 37 °C in the culture medium for 24 hours.

For the purposes of the present invention, “homogeneous” chitosan solution shall mean that all of the chitosan polymer is dissolved, the solution comprising no solid particles in suspension in the liquid phase. The solution according to the invention is typically transparent. The homogeneity of the chitosan solution can be characterised in particular by measurement of the transmittance of light through a sample of the solution. Hence, according to a preferred embodiment, the chitosan solution according to the present invention has a light transmittance value, at a wavelength equal to 500 nm, through a sample of thickness 1 cm, greater than 60 %, preferably greater than 70 %, more preferably greater than 80%, and yet more preferably greater than 90%. In particular, the homogeneous aqueous solution according to the invention has a transmittance between 60 and 100%, preferably between 70 and 99%, more preferably between 80 and 98%, and yet more preferably between 90 and 97%.

The homogeneous liquid solutions of chitosan which are the subject of the present invention are preferably liquid and homogeneous at ambient temperature, in other words between 20 and 25 °C, preferably at 25 °C. They are distinguished in this respect from intermediate solutions described in the examples of application WO03/042250, which are liquid at low temperature (4 °C) but are gelled and become turbid when the temperature is increased.

The homogeneous liquid solutions of chitosan which are the subject of the present invention are preferably stable over time during storage at 25 °C. In particular, their viscosity at 25 °C and their transmittance remains stable for at least 1 hour and for up to more than 3 years, in order to allow storage of the solutions. Hence, the solutions according to the invention preferably have storage stability at 25 °C for a period of between 1 hour and 3 years, more preferably between 10 hours and 2 years, still more preferably between 1 day and 1 year, and still more preferably between 1 month and 9 months.

According to a particular feature of the present invention, the homogeneous chitosan aqueous solution contains between 0.1 and 4.5 %, advantageously between 1 and 3.5 %, in particular between 2 and 3.5 %, chitosan by weight, with respect to the total weight of the aqueous solution.

In a particularly advantageous manner, the aqueous solution according to the invention is formulated to be administered or is used by intradermal or subcutaneous, intramuscular, intra-articular or intraocular injection, and more generally into the soft or hard tissues of the body, for example the organs (digestive system or urogenital system) or the adipose tissues, mucous membranes, gums, cartilage, bones, etc. Due

to having a pH close to the physiological pH, the solution according to the invention can be injected directly into the tissues, without the risk of causing necrosis. The solution can be packaged in a syringe such as a sterile syringe.

In a particular embodiment, the aqueous solution according to the invention is sterilised before injection, for example by autoclave.

After sterilisation, the chitosan typically has a weight average molecular mass between 50,000 and 1,200,000 g/mol, advantageously between 100,000 and 1,000,000 g/mol.

After sterilisation, the liquid solutions according to the invention preferably have a viscosity less than 800 Pa.s, preferably between 5 and 800 Pa.s. The viscosity of the solutions after sterilisation is measured according to the method described for measuring the viscosity of the solutions before sterilisation.

In a particularly advantageous manner, before injection the aqueous solution according to the present invention contains no chitosan having a degree of acetylation greater than 20%. Thus, the chitosan according to the invention is not mixed with a chitosan having a degree of acetylation between 30 and 60%, such as that described in patent applications WO 2008/072230 and WO 2009/150651.

In a particular embodiment according to the present invention, the aqueous solution contains several chitosans, but with a single degree of acetylation (DA), said degree of acetylation being less than 20%, advantageously less than 10%.

In another particular embodiment of the present invention, the aqueous solution contains a chitosan such as defined above in mixture with another chitosan, such as a chitosan oligosaccharide also called a chitooligosaccharide, having a degree of acetylation less than 20%, advantageously less than 10%, in a yet more advantageous manner having a degree of acetylation identical to the chitosan as defined above, and typically having a very low weight average molecular mass, for example less than 20,000 g/mol, advantageously less than 17,000 g/mol.

In a further particular embodiment of the present invention, the aqueous solution contains, as a polymer, a single chitosan having a degree of acetylation as defined above, advantageously having an average molecular mass as defined above, advantageously with a content between 0.1 and 4.5 %, advantageously between 1 and 3.5 %, in particular between 2 and 3.5 %, by weight of chitosan, with respect to the total weight of the aqueous solution.

### **Cross-linking agent**

In a particular embodiment, the chitosan can be partially cross-linked through ionic interactions induced, for example, by the addition of sulfate, citrate, metallic anions or even anionic molecules, in particular by the formation of polyelectrolyte complexes with polysaccharides having a carboxylic COO<sup>-</sup> group (alginates, pectin, xanthan, hyaluronic acid), with polysaccharides having a sulfate group, or with polylactic acid (PLA), or by interaction with proteins (collagen), nucleic acid (DNA, RNA, siRNA, mRNA, etc.) or oxidised polysaccharides.

In another particular embodiment, the chitosan can be partially cross-linked by means of covalent cross-linking agents (e.g. genipin), excluding agents known for their toxicity, such as agents of the epoxy group (for example 1,4-butanediol diglycidyl ether - BDDE) or bifunctional or polyfunctional esters (for example ethylenediaminetetraacetic acid – EDTA), divinyl sulfone, carbodiimides, and dialdehydes.

In a particular embodiment, the aqueous solution according to the invention comprises a combination of an aqueous solution of non-cross-linked chitosan with an aqueous solution of cross-linked chitosan.

### **Method for preparing the solution**

According to a particular feature, the aqueous solution according to the invention can be prepared by the following steps

- dissolving the chitosan in water by adding acid, such as a weak acid, in order to obtain a homogeneous aqueous solution of chitosan containing, in a physiologically acceptable medium, between 0.1 and 4.5% by weight of a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a

weight average molecular mass of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, said solution having a pH less than 6.2,

said acid being advantageously chosen from the group consisting of acetic acid, glycolic acid, lactic acid, glutamic acid, and the mixtures of same, and

- readjusting the pH by dialysis, preferably at ambient temperature, in order to obtain an aqueous solution having a pH greater than or equal to 6.2, advantageously between 6.2 and 7.2, and preferably between 6.25 and 7.1.

Before dissolving, the chitosan is typically in the form of a powder or flakes. After dissolving, the chitosan is in protonated form. This is a cationic polyelectrolyte for which the counter-ion comes from the acid used for dissolving. For example, if acetic acid is added to the water in order to dissolve the chitosan, the chitosan is found in the form of chitosan acetate, in other words a protonated  $\text{NH}_3^+$  form of amine functions in electrostatic interaction with acetate ions.

The chitosan is dissolved in the water using a strong acid or a weak acid. However, the chitosan is preferably dissolved in the water using a weak acid in order to avoid its degradation by hydrolysis in acid solution (at pH values of order 3 or less obtained during solubilisation by strong acid). Strong acids, although allowing effective solubilisation of chitosan in water, are more difficult to use and require working precisely on the stoichiometry.

The strong acid can be, for example, hydrochloric acid or phosphoric acid.

The weak acid can be chosen from acetic acid, glycolic acid, lactic acid, glutamic acid, and mixtures of same.

In a particular embodiment according to the invention, during the dissolving step, the acid is added in the strictly necessary quantity for dissolving the chitosan. It is possible to use an excess of acid for certain chitosans, for example chitosans that are difficult to solubilise with the strictly necessary quantity of acid, then the chitosan is precipitated again using ammonia for example. After a series of washings intended to remove the excess ammonia and the salts, the chitosan can then be freeze-dried in order to recover the dry matter. This will then be easier to solubilise.

In another particular embodiment according to the invention, during the dissolving step, the acid is added in the strictly necessary quantity for dissolving the chitosan, such as the strictly necessary stoichiometric quantity for protonation of the  $\text{NH}_2$  sites.

Typically, the number of sites to be protonated is calculated in the following manner:

$$n_{\text{NH}_2} = \frac{M_{\text{monomer}} \times (1 - \text{DA}) \times (1 - \%_{\text{H}_2\text{O}})}{m \times (1 - \text{DA}) \times (1 - \%_{\text{H}_2\text{O}})}$$

where  $m$  = mass of raw material introduced,  $\%_{\text{H}_2\text{O}}$  = water content of the raw material,  $\text{DA}$  = degree of acetylation,  $n_{\text{NH}_2}$  = the number of sites to be protonated in moles.  $M_{\text{monomer}}$  = average molecular mass of the residues, in  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Control of the pH of the solutions is very important in order to avoid acid necrosis of the tissues after injection, and also to protect the solutions from hydrolysis and degradation of the chitosan if a sterilisation is performed (for example by autoclave at 121 °C for 15 minutes).

In the context of the present invention, adjustment of the pH is carried out in a very gradual manner by dialysis.

Without wishing to be bound by any theory, it appears that by adjusting the pH in a gradual manner (in particular by dialysis), as opposed to a sudden adjustment by addition of a buffer solution, it is possible to maintain the solution in liquid non-gelled form while attaining pH values closer to the physiological pH. The methods of the prior art, in which the pH adjustment is carried out by adding a compound such as sodium bicarbonate or a PBS buffer ("Phosphate Buffer Saline" - saline solution of phosphate buffer), appears to lead to too sudden a change in pH, leading to gelling of the solution from a pH of 6.2. Against

all expectations, the inventors responsible for the present application have shown that by controlling the rise in pH in order to make it continuous, and gradual, it was possible to maintain the aqueous solution of chitosan in liquid form at pH values greater than 6.2, even more advantageously approaching the physiological pH.

The pH value is advantageously controlled using a pH meter during the rise in pH in order to attain a pH greater than or equal to 6.2 and advantageously between 6.2 and 7.2, preferably between 6.25 and 7.1, most preferably between 6.3 and 7.0.

The dialysis is a membrane method for separating molecules or ions in solution. Thus, in the context of the present invention, the aqueous solution of chitosan according to the invention can undergo dialysis against a buffer solution having a pH equal to the final desired pH for the chitosan solution (target pH), in other words at least greater than 6.2, advantageously between 6.2 and 7.2, preferably between 6.25 and 7.1. When the buffer solution has a pH greater than the pH for gelling of the solution (for example 7.5), the dialysis should then be monitored in order to avoid gelling of the solution.

The buffer solution can, for example, be a saline solution of phosphate buffer (PBS, TBS, PBS-lactic acid), tris(tris(hydroxymethyl)methylamine), 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES), 2-[[tris(hydroxymethyl)methyl]amino]ethanesulfonic acid (TES), 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid (MOPS), piperazine-N,N'-bis(2-ethanesulfonic acid), MES (2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid (PIPES), sodium chloride (NaCl).

According to a preferred embodiment, the buffer solution is a phosphate buffer solution PBS ("Phosphate Buffer Saline" - phosphate buffer saline solution) comprising an "acid" salt  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , a "basic" salt  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  and NaCl.

According to a particular embodiment, the buffer is physiologically acceptable, in other words it presents no risk of intolerance or toxicity during injection of the injectable solution according to the invention into the tissues. For this purpose, the buffer is preferably not glycerophosphate and in particular not  $\beta$ -glycerophosphate which, although a mild irritant to the skin, poses calcification problems when injected into the tissues.

According to a particular embodiment of the invention, dialysis can be carried out in a static manner, in a single bath, against a buffer solution such as described above.

In this embodiment, the buffer solution can have a pH greater than the desired pH for the chitosan solution, for example between 7.0 and 7.5. The dialysis must then be monitored in real-time so as not to increase the pH beyond the gelling pH. However, the use of a buffer solution having too high a pH may have the disadvantage of creating a pH gradient within the dialysis pouch containing the aqueous solution of chitosan, in particular between the periphery and the centre of the pouch, which could alter the homogeneity of the chitosan solution. Moreover, if the pH gradient causes gelling of the aqueous solution of chitosan at the periphery of the membrane, this could reduce the efficiency and quality of the dialysis by limiting exchange of protons, salt and solvent between the chitosan solution and the buffer solution.

Thus, when the dialysis is carried out in a static manner, in a single bath against a buffer solution, it is preferable that said buffer solution has a pH equal to the final desired pH for the chitosan solution (target pH), for example between 6.5 and 6.9.

According to a more preferred embodiment, the dialysis can be carried out in a static manner in a plurality of successive baths, against buffer solutions having different pH values that are increasingly close to the final desired pH for the chitosan solution (target pH). It is thus possible to raise the pH in a more gradual manner as a function of the number of buffer baths used, in order to approach as close as possible to the gelling pH of the chitosan solution, without ever reaching it. However, each change of bath is accompanied by a sudden variation in pH, although of low amplitude, which is capable of destabilising the chitosan solution and causing it to gel at pH values of order 6.3-6.4. These pH values are certainly higher than those obtained for compositions from the prior art using the addition of a buffer directly into the aqueous solution of chitosan, but can advantageously come closer to the physiological pH in order to minimise the risk of necrosis of the tissue during injection of the aqueous solution of chitosan.

Thus, according to a particular preferred embodiment, the dialysis is carried out in a dynamic manner, in other words by continuously circulating a solution, allowing the gradual increase in pH, through one or more dialysis pouches comprising a dialysis membrane enclosing the aqueous solution of chitosan.

This method of dialysis utilises, in particular, a first reservoir A containing a volume  $V_A$  of weak acid solution. The weak acid solution contained in reservoir A is circulated through a series of dialysis pouches connected in series or in parallel with one another. The outlet of the last pouch is connected to a second reservoir B containing a volume  $V_B$  of base, which base can be the conjugate base of the weak acid used in the first reservoir A, or a stronger base. The content of the second reservoir B then flows into reservoir A, thus modifying the composition thereof. The system functions as a closed circuit, until the acid-base equilibrium is attained in reservoirs A and B, thus forming, in each reservoir, a buffer solution having determined pH. In this way, the pH of the chitosan solution contained in the dialysis pouches increases gradually until attaining that of the chosen buffer solution. Such a device is illustrated in figure 1.

Hence, the dynamic dialysis method according to the invention implements, in particular, the following steps:

- i. preparing, in a first reservoir A, a first solution comprising a weak acid, referred to as the “weak acid solution”,
- ii. preparing, in a second reservoir B, a second solution comprising the conjugate base or a base stronger than the conjugate base of the weak acid used in the “weak acid solution”,
- iii. circulating the “weak acid solution” through one or more dialysis pockets consisting of a dialysis membrane enclosing an aqueous solution of chitosan containing, in a physiologically acceptable medium, between 0.1 and 4.5% by weight of a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a weight average molecular mass of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, said solution having a pH less than 6.2,
- iv. introducing said “weak acid solution” recovered at the end of the dialysis of step iii) into the second reservoir B, the composition of said second reservoir B being thus modified to a “base +  $\epsilon$  weak acid” mixture,  $\epsilon$  representing a very small minority quantity,
- v. introducing the “base +  $\epsilon$  weak acid” mixture of reservoir B into reservoir A, in order to obtain a “weak acid +  $\epsilon$  base” mixture in said reservoir A,
- vi. repeating steps iii, iv, and v until the acid-base equilibrium is attained in reservoirs A and B, thus forming, in each reservoir, a buffer solution having determined pH.

The weak acid solution contained in reservoir A can comprise in particular any weak acid, preferably weaker than the acid used for dissolving the chitosan.

Preferably, the weak acid used in the solution of reservoir A is chosen from dihydrogen phosphate ( $H_2PO_4^-$ ), 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethane sulfonic acid, 2-[[1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propane-2-yl]amino]ethanesulfonic acid, 3-(N-morpholino)propanesulfonic acid, piperazine-N,N'-bis(2-ethanesulfonic) acid, 2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid, the carboxylic acids such as acetic acid, and glycolic acid. More preferably, the weak acid used in reservoir A is a mixture of dihydrogen phosphate ( $H_2PO_4^-$ ) and NaCl.

In order to simultaneously control the osmolarity of the chitosan solution, the weak acid used in the solution of reservoir A can be associated with a so-called neutral salt, in other words not interacting with the acid-base pair contained in reservoirs A and B, in particular a sodium salt (NaCl) or potassium salt (KCl).

The basic solution contained in reservoir B comprises the conjugate base or a stronger base than the conjugate base of the weak acid used in the weak acid solution utilised in the solution of reservoir A. Hence, when dihydrogen phosphate ( $H_2PO_4^-$ ) is the weak acid used in reservoir A, hydrogen phosphate ( $HPO_4^{2-}$ ) can be used in reservoir B. The acid-base pair is chosen in such a way that its pKa is close to the desired pH for the buffer solution (+/- 1). In particular, the pKa of the acid-base pair can be advantageously between 5.3 and 8.2, preferably between 5.5 and 7.5.

The dialysis pouches comprise a dialysis membrane enclosing the aqueous solution of chitosan. The dialysis membrane can, for example, be made of a regenerated cellulose polymer (natural cellulose transformed by a series of chemical and physical operations) or a cellulose ester (for example cellulose acetate) with an exclusion threshold between 5 kDa and 30 kDa.

A system of pumps can in particular ensure the continuous circulation of the weak acid solution contained in reservoir A and the conjugate base contained in reservoir B.

An agitation system can be used in the two reservoirs A and B. In reservoir A, this enables the solution to be homogenised and to avoid variations in pH linked to the introduction of a part ( $\epsilon$ ) of the solution contained in reservoir B. In reservoir B, the agitation is particularly useful when the base used this in the form of a salt. The agitation thus allows the gradual solubilisation of the basic salt. The use of a base in the form of a salt therefore makes it possible to further slow the rise in pH and therefore to ensure a still more gradual dialysis.

At the end of the dynamic dialysis method, the acid-base equilibrium is attained in reservoirs A and B, thus forming, in each reservoir, an AB buffer solution of determined pH.

The weak acid content used in reservoir A and the conjugate base content used in reservoir B are calculated by methods known to a person skilled in the art, in order to obtain, after the acid-based equilibrium has been re-established, an AB buffer solution having the desired pH.

The total volume of the AB buffer solution ( $V_{AB} = V_A + V_B$ ) preferably represents at least 5 times the volume of the aqueous solution of chitosan to undergo dialysis, preferably at least 10 times.

The volume  $V_A$  of acid solution preferably represents 100 times the volume  $V_B$  of conjugate base or of stronger base than the conjugate base of the weak acid used in the first reservoir A. Indeed, the more concentrated or strong the base used in reservoir B, the more rapid the dialysis. In order to slow the dialysis, it is preferred, in the context of the invention, to increase the volume  $V_B$  of reservoir B to the constant volume  $V_a$  of reservoir A.

The continuous circulation of solutions A and B, the precursors of the AB buffer solution, enables a gradual increase in pH (and osmolarity when salts are used) of the chitosan solution allowing physiological values to be approached. The kinetic adjustment of the pH can be controlled by modifying the speed of circulation of solutions A and B.

The dynamic dialysis method has at least one of the following advantages:

- avoiding the formation of a film of gelled chitosan on the dialysis membrane
- not resulting in physiochemical breakdown in the chitosan solution, which could compromise its stability
- tending more easily to the gelling pH without causing gelling; and approaching this region more closely
- increasing the reproducibility of the tests
- avoiding the need for continuous control of pH during dialysis
- increasing the homogeneity of the chitosan solution and therefore of the syringes after distribution, facilitating sterilisation (identical content in each syringe).
- limiting the handling of dialysis membranes and therefore limiting the risk of contamination
- and limiting human actions and therefore the cost of dialysis.

After injection, in particular in the tissues, the homogeneous aqueous solution according to the present invention will advantageously form a semi-crystalline system, in particular due to the change in pH linked to the influence of the buffered media of the organism.

A “semi-crystalline system” shall typically mean a system consisting of a crystalline phase and a non-crystalline (amorphous) phase.

Typically, the crystals of chitosan obtained correspond to the hydrated allomorph of chitosan.

In a particularly advantageous manner according to the invention, the aqueous solution has good biocompatibility and is bioresorbable. In particular, the product according to the invention has a sufficiently long bioresorption for a prolonged effect, such as a prolonged filling effect.

“Bioresorbable” or “bioresorption” shall mean a biodegradation which leads to a total or essentially total degradation of the injected product.

According to a particular feature of the present invention, the chitosan solution is fluid before injection, rapidly gels (in several minutes to several hours) *in situ*, and has a long resorption time once injected, typically several weeks to several months, for example of order 3 or 4 weeks to 12 to 18 months. The product or biomaterial consisting of or containing the aqueous solution according to the invention has the bacteriostatic and fungistatic nature of chitosan, well-known in the field of the agri-food industry and wound dressings. These properties facilitate the preservation of the product and contribute to limiting the risks of infection connected to injection, or delayed inflammatory phenomena for other products as those mentioned above. Of all the natural molecules currently used for filling wrinkles (collagen, hyaluronic acid), chitosan is the only one to present such properties. Furthermore, the product or biomaterial consisting of or containing the aqueous solution according to the invention ensures immediate advantageous effective biological filling: the chitosan in effect promoting the synthesis of collagen, enables filling of cutaneous faults such as wrinkles by stimulation of natural mechanisms.

The present invention also relates to an injectable homogeneous aqueous solution of chitosan containing, in a physiologically acceptable medium, between 0.1 and 4.5% by weight of a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a weight average molecular mass of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, said solution having a pH greater than or equal to 6.2, and advantageously between 6.2 and 7.2, said solution not containing chitosan having a degree of acetylation greater than 20%, said solution being liquid and homogeneous at ambient temperature, for use in the creation or substitution of biological tissues, for example as implants, or for filling of biological tissues, for example filling of cutaneous depressions, injection into bone cartilages or into the joints.

Advantageously, the solution and the chitosan are as defined above.

In particular, the chitosan has a weight average molecular mass between 100,000 and 1,500,000 g/mol, advantageously between 200,000 and 1,000,000 g/mol, more advantageously between 250,000 and 800,000 g/mol, and yet more advantageously between 300,000 and 600,000 g/mol.

Typically, the aqueous solution does not contain any chitosan having a degree of acetylation greater than 20%.

Advantageously, said aqueous solution is able to be prepared according to the steps of the method mentioned above.

The present invention also relates to a composition comprising an aqueous solution according to the invention, and optionally an acceptable excipient or compound.

In a particular embodiment, the aqueous solution of chitosan according to the invention advantageously comprises a salt such as sodium chloride, or any other acceptable excipient, in order to adjust the osmolarity of the composition. The addition of a salt such as sodium chloride can be useful for obtaining an isotonic solution.

According to a particular feature of the present invention, the composition can additionally comprise at least one compound having known therapeutic activity. Examples include an analgesic compound, local anaesthetic such as lidocaine, mepivacaine, bupivacaine or ropivacaine, an angiogenic compound, a vaccine, a hormone, or even an active compound such as a growth factor or bioactive oligosaccharide, for example an hyaluronic acid oligosaccharide or chitosan oligosaccharide having a degree of polymerisation less than 20, or even a nucleic acid, a protein or an anti-cancer agent.

The present invention also relates to such a compound or aqueous solution according to the invention, for use as a dermatological or cosmetic composition, or even for use as a medical device, advantageously as a bioresorbable implant.

The present invention also relates to the cosmetic use or a method of cosmetic or aesthetic treatment of the human body or face, comprising injection of a composition or aqueous solution according to the invention.



The present invention also relates to the use of such an aqueous solution as a vector for active substances, for example as a vehicle for vaccines, anti-cancer agents or hormones.

In a particular embodiment, the composition or aqueous solution according to the present invention is intended to be used in the repair or reconstruction of tissues.

In particular, the composition or aqueous solution according to the present invention can be used for the creation or substitution of biological tissues, for example as implants, or for filling of biological tissues, for example injection into bone cartilages or into the joints, or for filling cavities of the body or face, such as wrinkles and fine lines, in order to create or increase volumes of the human face or body, or even for healing the skin.

According to other particular embodiments, the composition or aqueous solution according to the present invention can be used:

- in surgery, particularly in the repair of organs, or in ascetic surgery or medicine,
  - in urology, particularly for the treatment of urinary incontinence,
  - in infection, particularly as a fluid vector for vaccines,
  - in ophthalmology, particularly for corneal healing,
  - in odontology, particularly for the installing of dental implants or bone repair,
  - in orthopaedics, particularly in the periostium for volume creation
- or in angiology.

The composition or aqueous solution according to the present invention can also be used in rheumatology.

Advantageously, the composition or aqueous solution according to the present invention can also be used as a vector for an active substance, in particular a therapeutic active substance such as a vaccine or a hormone such as insulin or oestrogen, and more generally for all active substances for which controlled and/or prolonged delivery or release presents an advantage.

The present invention also relates to the cosmetic use of an aqueous solution or a composition according to the invention for treating or combating ageing of the skin.

Finally, the present invention also relates to a method for increasing the solubility in water of a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a weight average molecular mass between 100,000 and 1,500,000 g/mol as described above, comprising at least the following steps:

- dissolving the chitosan in water by adding acid, such as a weak acid, in order to obtain a homogeneous aqueous solution of chitosan containing, in a physiologically acceptable medium, a chitosan having a degree of acetylation less than 20% and a weight average molecular mass of between 100,000 and 1,500,000 g/mol, said solution containing between 0.1 and 4.5% by weight of chitosan, said solution having a pH less than 6.2,

said acid being advantageously chosen from the group consisting of acetic acid, glycolic acid, lactic acid, glutamic acid, and the mixtures of same, and

- readjusting the pH by dialysis, preferably at ambient temperature, in order to obtain an aqueous solution having a pH greater than or equal to 6.2, advantageously between 6.2 and 7.2, and preferably between 6.25 and 7.1.

The steps of the present method being described in detail above.

The following examples are intended to illustrate the invention, without in any way limiting the scope.

### **Example 1: Preparation of an aqueous solution of chitosan**

#### Acid solution of chitosan:

An aqueous solution of chitosan was prepared by dissolving solid chitosan in water acidified by acetic acid.

The chitosan used is a chitosan having molecular mass  $M_w$  between 400,000 and 1,500,000  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  and degree of acetylation = 5%.

The viscosity, measured at a concentration of 1% in aqueous solution, with 1% acetic acid at 25 °C, is 9.578 Pa.s

1.5 g of chitosan were dissolved in 500  $\mu\text{L}$  of glacial acetic acid and 49.5 mL of PBS buffer ("phosphate buffered saline" with  $\text{pH}=6.5$ ) comprising NaCl, an "acid" salt  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  and a "basic" salt  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

The pH of the solution was 5.45.

#### Dialysis equipment:

The dialysis was carried out using SpectraPor 4 regenerated cellulose membranes with a segregation of 12-14,000 Da.

The pH values were measured using a portable FiveGo FG2 pH meter (Mettler Toledo).

A PBS phosphate buffer ("phosphate buffered saline" with  $\text{pH}=6.5$ ) was used.

The dialysis was performed against 3 L of regularly renewed buffer. The dialysis was stopped at the first signs of gelling.

The pH of the chitosan solution was measured regularly and the change over time is illustrated in figure 2.

The pH of the chitosan solution was thus able to be increased up to a value of 6.46, without any sign of gelling of the solution.

#### **Example 2: Comparison**

The applicant attempted to reproduce the homogeneous solution of chitosan described in example 1 of patent application WO03/042250.

In order to do this, a chitosan having a degree of deacetylation of 84% was used.

2.34 g of chitosan (deacetylated to 84%) was dissolved under agitation in 100 ml of a HCl solution (0.1 M). After 30 minutes agitation, a homogeneous solution of chitosan was obtained.

The chitosan solution was cooled in a refrigerator to 4 °C and held in an ice bath.

The pH was adjusted to 6.8 by addition, always at 4 °C, of an  $\alpha\beta$ -glycerophosphate disodium salt. 1.0 g of  $\alpha\beta$ -glycerophosphate disodium salt was sufficient to attain the desired pH of 6.8.

However, the  $\alpha\beta$ -glycerophosphate salts dispersed very poorly in the chitosan solutions, despite manual and mechanical agitation. Gel inclusions appeared very rapidly around the least soluble crystals of glycerophosphate.

Hence it was not possible to obtain homogeneous aqueous solutions of chitosan having a pH of 6.8 by reproducing example 1 of document WO03/042250.

In order to resolve this problem, the applicant reproduced this test by replacing the  $\alpha\beta$ -glycerophosphate disodium salt with a  $\beta$ -glycerophosphate disodium salt, for which the improved chitosan solubility properties are well-known.

For this new test, the same chitosan having a degree of deacetylation of 84% was used.

2.34 g of chitosan (deacetylated to 84%) was dissolved under agitation in 100 ml of a HCl solution (0.1 M).

The chitosan solution was cooled in a refrigerator to 4 °C and held in an ice bath.

The pH was adjusted to 6.8 by gradual addition, always at 4 °C, of 2.84g of a  $\beta$ -glycerophosphate disodium salt dispersed by manual agitation.

A homogeneous solution of chitosan at 3.4 °C, having a pH of 6.8, was thus obtained. The transmittance of the solution before and after addition of  $\beta$ -glycerophosphate was also measured by light diffusion, at a wavelength equal to 500 nm, through a sample of thickness 1 cm.

The solution was then heated in a bain marie until a temperature of 25 °C (ambient temperature) was attained, and was held at this temperature for 17 hours. The composition obtained was gelled and had a pronounced whitish appearance. The transmittance could no longer be measured due to the compact nature of the gel obtained.

The results are presented in the table below:

	Without addition of $\beta$ -GP	With addition of $\beta$ -GP
<b>4 °C (T=0)</b>	T°=3.4 °C pH=6.02 T%=100% Liquid	T°=3.1 °C pH=6.81 T%=77% Liquid
<b>25 °C (17 hours)</b>	T°=24.5 °C pH=5.60 T%=100% Liquid	T°=24.2 pH=6.81 T%= impossible, gel too compact. Compact gel

Hence, the solution obtained using example 1 of document WO03/042250, modified by the use of a  $\beta$ -glycerophosphate disodium salt in place of an  $\alpha$ -glycerophosphate disodium salt, is indeed liquid and rather homogeneous (transmittance 77%) at low temperature (4 °C).

However, increasing the temperature to attain 25 °C (ambient temperature) leads to a gelling of the composition. In WO03/042250, chemical grafting of the chitosan makes it possible to obtain an injectable solution at 25 °C. Without this grafting, the compositions described in WO03/042250 are in the form of a gel at 25 °C and can only be injectable at 4 °C.

Conversely, the homogeneous aqueous solutions according to the present invention are in the form of an injectable liquid solution even at ambient temperature (20-25 °C), and only gel when the pH increases in situ.

(11) **8978**

(97) EP3149019 / 04/12/2019

(96) 15731260.4 / 28/05/2015

(22) 10/02/2020

(21) AL/P/ 2020/76

(54) **DERIVATE KOLANE PER PERDORIM NE TRAJTIMIN DHE/OSE PARANDALIMIN E SEMUNDJEVE TE SHKAKTUARA NGA FXR DHE TGR5/GPBAR1**

14/04/2020

(30) FI20140130 29/05/2014 IT

(71) Bar Pharmaceuticals S.r.l.

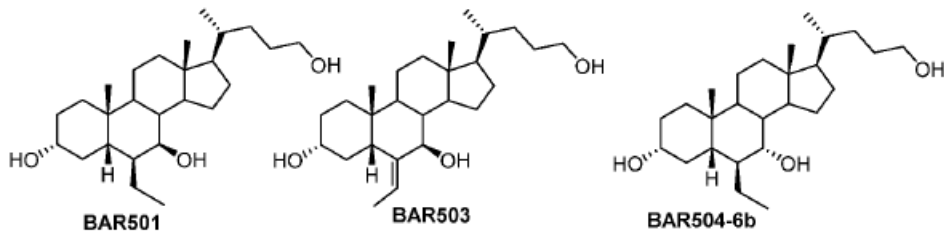
Via Sicilia, 2, 42124 Reggio Nell'Emilia, IT

(72) ZAMPELLA, Angela (Via Luigia Sanfelice 71, 80127 Napoli) ;FIORUCCI, Stefano (Via Assisi, 70, 06100 Perugia)

(74) Vladimir NIKA

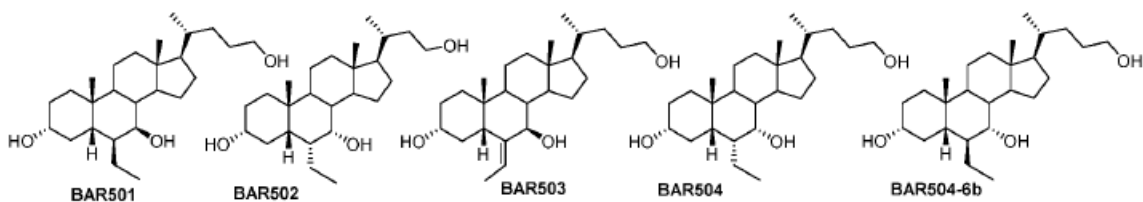
Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil prane Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tirane

(57) 1. Përbërës i zgjedhur nga grupi e përbërë nga:



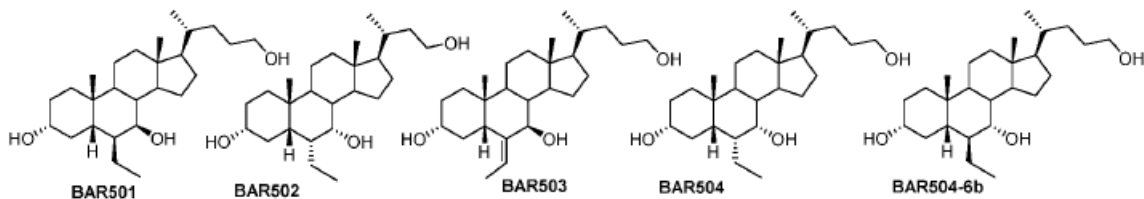
2. Përbërësi sipas pretendimit 1, që është 6 $\beta$ -etil-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -dihidroksi-5 $\beta$ -kolan-24-ol.

3. Përbërës për t'u përdorur si ilaç, ku përbërës i përmendur zgjidhet nga grupi e përbërë nga



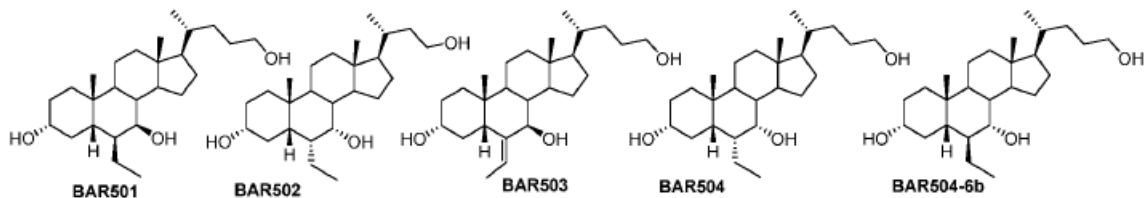
4. Përbërës për t'u përdorur si ilaç, sipas pretendimit 3, ku përbërësi i përmendur zgjidhet në grupin e përbërë nga 6 $\beta$ -etil-3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -dihidroksi-5 $\beta$ -kolan-24-ol dhe 6 $\alpha$ -etil-3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihidroksi-24-nor-5 $\beta$ -kolan-23-ol.

5. Përbërës për përdorim, si modulues FXR dhe/ose TGR5/GPBAR1, në parandalimin dhe/ose trajtimin e çrregullimeve gastrointestinale, sëmundjeve të mëlçisë, sëmundjeve kardiovaskulare, aterosklerozës, sëmundjeve metabolike, sëmundjeve infektive, kancerit, çrregullimeve të veshkave, çrregullimeve inflamatore, dhe çrregullime neurologjike, ku përbërësi në fjalë zgjidhet nga grupi i përbërë nga

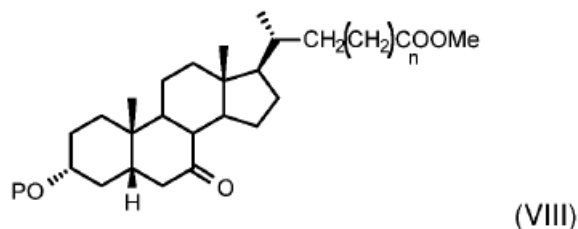


6. Përbërje farmaceutike që përmban një përbërës të zgjedhur nga grupi i përbërë nga BAR501, BAR503 dhe BAR504-6b siç përcaktohet në pretendimin 1 dhe të paktën një përbërës tjetër farmaceutik.

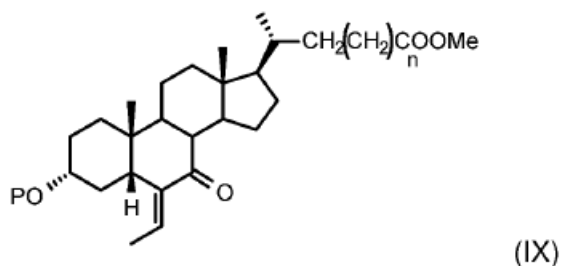
7. Proces për përgatitjen e një përbërësi të zgjedhur nga grupi i përbërë nga



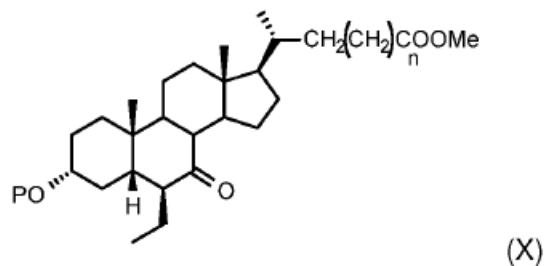
ku procesi i përmendur përfshin vendosjen e një komponimi me formulë (VIII) në një kondensim aldol, duke vënë kështu në kontakt përbërësin me formulë (VIII)



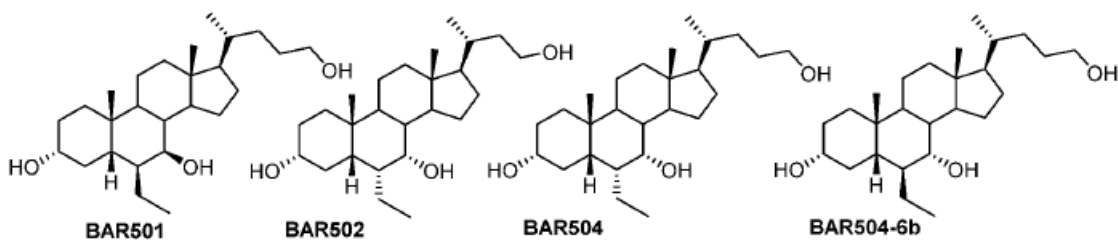
ku n është 0 ose 1, P është një grup mbrojtës hidroksil, si nBuLi, dhe më pas me acetaldehyd, preferohet në prani edhe të  $\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ , për të marrë një përbërës me formulë (IX)



ku n dhe P janë siç përshkruhen më lart dhe më pas përbërësi me formulë (IX) i nënshtrohet një hidrogjenizimi katalitik, për marrjen e një përbërësi me formulë (X)

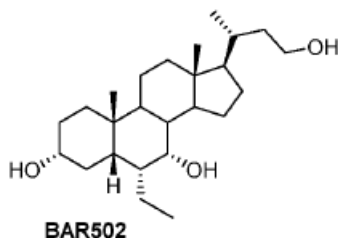


8. Procesi sipas pretendimit 7 për përgatitjen e një përbërësi të zgjedhur nga grupi i përbërë nga

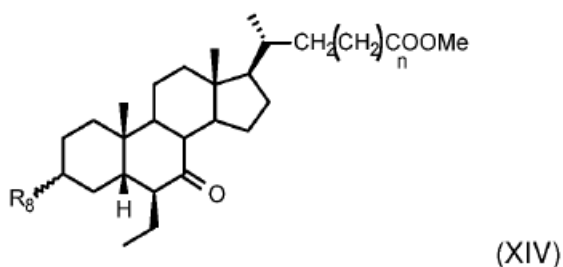


ku përbërësi me formulë (X) i nënshtrohet reduktimit të karbonilit në C7 duke vënë në kontakt përbërësin me formulë (X) me  $\text{NaBH}_4$  ose  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ , për të marrë një përzjerje të alfa-OH dhe beta-OH në C7; dhe më pas trajtimin me  $\text{LiBH}_4$  i cili redukton plotësisht funksionin metil esterit në zinxhirin anësor në  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

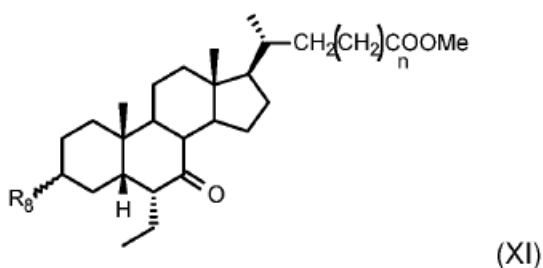
9. Proces për përgatitjen e një përbërësi me formulë



ku procesi i përmendur përfshin kontaktin me MeONa/MeOH të një përbërësi me formulë (XIV)



ku n është 0, R<sub>8</sub> është Oac, për marrjen e epimerizimit të qendrës stereo në C6 duke marrë kështu një përbërës me formulë (XI)



ku trajtimi me MeONa/MeOH lejon njëkohësisht një hidrolizë të grupit cetoksik në C3.

10. Procesi sipas pretendimit 9 ku një reduktim i karbonilit në C7 meret duke vënë në kontakt një përbërës me formulë (XI) ose përbërësin përkatës që ka COOH në zinxhirin anësor, me LiBH<sub>4</sub> duke marrë pothuajse ekskluzivisht alfa-OH në C7; ku trajtimi me LiBH<sub>4</sub> njëkohësisht redukton, nëse është i pranishëm, funksionin metil esteri në zinxhirin anësor në -CH<sub>2</sub>OH dhe liron Oac, nëse është i pranishëm në C3.

(11) **8979**

(97) EP3181582 / 29/01/2020

(96) 16199344.9 / 26/11/2010

(22) 10/02/2020

(21) AL/P/ 2020/78

(54) **PJESE LIDHESE ANTI-C5A ME AKTIVITET BLOKUES TE LARTE**

14/04/2020

(30) 09014745 26/11/2009 EP and 264696 P 26/11/2009 US

(71) InflaRx GmbH

Winzerlaer Strasse 2, 07745 Jena, DE

(72) GUO, Renfeng (821 Gallery Ln., Ann Arbor, MI Michigan 48103); RIEDEMANN, Niels Christoph (Über den Teufelslöchern 7, 07749 Jena); YAN, Li (c/o Beijing Mabworks Biotech Co., Ltd. Building No.3, Huilongsen Science Park, 14 Kechuang Street, 1 Jinghai Road, Ciqu Town, Tongzhou District, Beijing, Beijing Beijing); BEIFEN, Shen (c/o Beijing Mabworks Biotech Co., Ltd. Building No.3, Huilongsen Science Park, 14 Kechuang Street, 1 Jinghai Road, Ciqu Town, Tongzhou District, Beijing, Beijing Beijing)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) 1. Një antittrup C5a ose një fragment antigjen-lidhës i saj, që përfshin një set të sekuencave të zinxhirit të rëndë CDR3, zinxhirit të rëndë CDR2, dhe zinxhirit të rëndë CDR1 dhe një set të sekuencave të zinxhirit të lehtë CDR3, të zinxhirit të lehtë CDR2, dhe zinxhirit të lehtë CDR1 të zgjedhur nga një nga setet e mëposhtme:

(i) një sekuencë zinxhir i rëndë CDR3 sipas SEQ ID NO: 6, një sekuencë zinxhir i rëndë CDR2 sipas SEQ ID NO: 10, dhe një sekuencë zinxhir i rëndë CDR1 sipas SEQ ID NO: 14; dhe një sekuencë zinxhir i lehtë CDR3 sipas SEQ ID NO: 8, një sekuencë zinxhir i lehtë CDR2 sipas SEQ ID NO: 12, dhe një sekuencë zinxhir i lehtë CDR1 sipas SEQ ID NO: 16; ose

(ii) një sekuencë zinxhir i rëndë CDR3 sipas SEQ ID NO: 7, një sekuencë zinxhir i rëndë CDR2 sipas SEQ ID NO: 11, dhe një sekuencë zinxhir i rëndë CDR1 sipas SEQ ID NO: 15 dhe një sekuencë zinxhir i lehtë CDR3 sipas SEQ ID NO: 9, një sekuencë zinxhir i lehtë CDR2 sipas SEQ ID NO: 12, dhe një sekuencë zinxhir i lehtë CDR1 sipas SEQ ID NO: 17;

ku antitrupi i sipërpërmendur ose fragmenti antigjen-lidhës i tij ka një konstante lidhëse deri në C5a me një vlerë  $K_d$  prej 10 nM ose më pak.

2. Antitrupi C5a ose fragmenti antigjen-lidhës i tij sipas pretendimit 1 që ka një konstante lidhëse deri në C5a me një vlerë  $K_d$  prej 5 nM ose më pak.

3. Antitrupi C5a ose një fragmenti antigjen-lidhës i saj sipas cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 2, ku një antitrup ose fragmenti antigjen-lidhës i tij shfaq të paktën 85% të aktivitetit bllokues për efekte biologjike të induktuara nga një molekulë C5a.

4. Antitrupi C5a ose fragmenti antigjen-lidhës i tij sipas cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3,

- ku antitrupi i sipërpërmendur ose fragmenti antigjen-lidhës i tij nuk e frenon aktivitetin e CH50 në plazmën njerëzore; dhe/ose

- ku antitrupi sipërpërmendur ose fragmenti antigjen-lidhës i tij është i aftë të reduktojë prodhimin e *E. coli* të induktuar IL-8 në gjakun e plotë njerëzor.

5. Antitrupi C5a ose fragmenti antigjen-lidhës i tij sipas cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, ku antitrupi i sipërpërmendur ose fragmenti antigjen-lidhës i tij lidhet në një epitope strukturore të formuar nga sekuenca aminoacide NDETCEQRA (SEQ ID NO: 2) dhe SHKDMQL (SEQ ID NO: 3) të C5a, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës lidhet me të paktën një aminoacid brenda sekuencës aminoacide sipas SEQ ID NO: 2 dhe te të paktën një aminoacid brenda sekuencës aminoacide sipas SEQ ID NO: 3;

6. Antitrupi C5a ose fragmenti antigjen-lidhës i tij sipas pretendimit 5, ku

- ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij lidhet te të paktën një aminoacid të sekuencës aminoacide sipas DETCEQR (SEQ ID NO: 4); dhe/ose

- antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tij lidhet te të paktën një aminoacid të një sekuence aminoacide sipas HKDMQ (SEQ ID NO: 5), në mënyrë të preferuar KDM.

7. Antitrupi C5a sipas cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 6, ku antitrupi i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë nga antitropa monoklonale, antitropa kimerike dhe antitropa të humanizuara.

8. Fragmenti antigjen-lidhës C5a sipas cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 7, ku fragmenti i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë nga antitropa fragmente Fab, fragmente Fab', fragmente F(ab')<sub>2</sub>, fragmente Fd, fragmente Fv, disulfidelinked Fvs (dsFv), dhe zinxhiri i vetëm Fv (scFv).

9. Përbërja farmaceutike që përfshin antitrupin C5a ose fragmentin antigjen-lidhës të tij sipas cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8 dhe më tej përfshin një ose më shumë transportues, hollues, përsheptues, mbushës, lidhës, lubrifikantë, rrëshqitës, shpërbërës, absorbues dhe/ose prezervativë të pranueshëm farmaceutikisht.

10. Përdorimi i një antitrupi C5a ose fragmenti antigjen-lidhës i saj sipas cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8 për përgatitjen e një përbërje farmaceutike për parandalimin dhe ose trajtimin e sëmundjeve të ndryshme duke përfshirë inflamacionin akut të tillë si sindroma përgjegjëse inflamatore sistemike (SIRS), sepsis, sepsis i rëndë, shoku septik, dëmtime të lidhura me isheminë/reperfuzionin të tilla si sëmundja ishemi e zemrës, dëmtimi akut i mushkërisë, pneumonia, refuzimi i graftit kronik dhe akut në pacientët me transplant, graft kundër reagimeve host, si dhe sëmundjeve që përfshijnë llojet kronike të inflamacionit të tilla si sëmundjet glomerulare renale të tilla si glomerulonefriti dhe entitete të dëmtimit renal, artriti reumatoid dhe sëmundje të ngjashme auto-immune të tilla si sëmundja e Bechterew's, sëmundjet të llojit-lupus, sëmundja e inflamacionit të zorrës, sëmundja e Crohn's, rritja e tumorit, ose kanceri i organit solid.

(11) **8980**

(97) EP3095328 / 20/11/2019

(96) 14878494.5 / 21/04/2014

(22) 12/02/2020

(21) AL/P/ 2020/79

(54) **PROCES PER PRODHIMIN E NJE PERBERJEJE MITICIDE**

14/04/2020

(30) P140100124 14/01/2014 AR

(71) Coop. de Trabajo Apícola Pampero Ltda.

Rosales 839, 8000 Bahía Blanca - Buenos Aires, AR

(72) TOURN, Elian (Laprida 254, 8000 Bahía Blanca); RUBENACKER, Danilo (Perón 450, General Daniel Cerri, 8105); IACONIS, Diego Mario (Rosales 839, 8000 Bahía Blanca); GÓMEZ, Gabriel (1 de Mayo 120 dpto 1, 8000 Bahía Blanca); MORALES PONTET, Luciano Marcelo (Sixto Laspiur 1048, 8000 Bahía Blanca); MARCONI, Alfredo (España 350, 8160 Tornquist); TORRES, Evangelina Mirta (Tucumán2152, Bahía Blanca8000)

(74) Vladimir NIKA

Bulevardi "Gjergj Fishta" Pall.1 Jeshil pranë Shallvareve, Kati 6, Ap.16, Tiranë

(57) 1. Proces për të prodhuar nga acidi oksalik dhe glicerina një përbërje miticide e cila ruan vetitë e saj miticide për të paktën 40 ditë, kundër shkatërruesit Varroa në kosheret e bletëve, ku përbërja e përmendur përmban glicerinë midis 0 dhe 20% (P/P), acid oksalik midis 5 dhe 20% (P/P), acid tartarik midis 50 dhe 80% (P/P) dhe acid formik ndërmjet 0.5 dhe 15% (P/P), ku procesi përfshin fazat e mëposhtme:

a. përzierjen e glicerinës dhe acidit oksalik,

b. ngrohjen e përzierjes së fazës a., dhe

c. ftohjen e përzierjes.

2. Procesi sipas pretendimit 1, ku në fazën a. glicerina përmban një përqendrim midis 5 dhe 95% (P/P) dhe acidi oksalik përmban një përqendrim midis 5 dhe 95% (P/P).

3. Procesi sipas pretendimit 1 ku në fazën a. glicerina përmban një përqendrim midis 50 dhe 75% (P/P) dhe acidi oksalik përmban një përqendrim midis 25 dhe 50% (P/P).

4. Procesi sipas pretendimit 1, ku faza b. përfshin ngrohjen deri në një temperaturë që varion nga 60°C deri në 150°C për një periudhe kohe që varion nga 1 deri në 5000 sekonda.

5. Procesi sipas pretendimit 1, ku faza b. përfshin ngrohjen deri në një temperaturë që varion nga 90°C deri në 120°C për një periudhe kohe që varion nga 1 deri në 600 sekonda.

6. Procesi sipas pretendimit 1, ku faza b. përfshin ngrohjen deri në një temperaturë që varion nga 100°C deri në 120°C për një periudhe kohe që varion nga 1 deri në 120 sekonda.



7. Procesi sipas pretendimit 1, ku faza b. përfshin një proces të vazhduar dhe ngrohje me anë të një shkëmbyesi nxehtësie me fluks të vazhduar, deri në një temperaturë që varion nga 100°C deri në 130°C për një periudhe kohe që varion nga 1 deri në 60 sekonda.

8. Procesi sipas pretendimit 1, ku faza a. përfshin përzierjen e glicerinës dhe acidit oksalik në një raport nga 1:3 deri 3:1, dhe faza b. përfshin ngrohjen deri në një temperaturë që varion nga 90°C deri në 150°C për një periudhe kohe që varion nga 1 deri në 5000 sekonda.

**NDRYSHIMI I ADRESËS SË PRONARIT/APLIKANTIT**

( 11 ) 8952

( 21 ) AL/P/ 2019/906

( 54 ) FORMULIME EUTEKTIKE TË KLORHIDRATIT TË CIKLOBENZAPRINËS DHE TË MANITOLIT

( 97 ) EP2968992 / 11/12/2019

( 73 ) Tonix Pharma Holdings Limited

Victoria Place, 5th Floor 31 Victoria Street Hamilton HM 10/BM, BM

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

**KORRIGJIME(grant)**

( 11 ) **8779**

( 97 ) EP3096792 / 24/09/2019

( 96 ) 15703743.3 / 23/01/2015

( 22 ) 12/11/2019

( 21 ) AL/P/ 2019/792

( 54 ) **TRAJTIM I KANCERIT DUKE PËRDORUR NJË ANTAGONIST TË RECEPTORIT TË FAKTORIT TË RRITJES (IGF) SI INSULINA NË KOMBINIM ME EKZEMESTANIN DHE EVEROLIMUSIN**

07/01/2020

( 30 ) 14152416 24/01/2014 EP

( 71 ) Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE

( 72 ) BOGENRIEDER, Thomas (BOEHRINGER INGELHEIM GMBH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein) ; WEYER-CZERNILOFSKY, Ulrike (BOEHRINGER INGELHEIM GMBH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein)

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania LTD , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 57 )

( 11 ) **8780**

( 97 ) EP3056615 / 04/09/2019

( 96 ) 16155514.9 / 12/02/2016

( 22 ) 12/11/2019

( 21 ) AL/P/ 2019/794

( 54 ) **DISPENSER PËR XHEL HIGJENIZUES PËR VAZON E TUALETIT (WC) DHE TË NGJASHME**

07/01/2020

( 30 ) MI20150214 16/02/2015 IT

( 71 ) Bolton Manitoba SpA

Via G.B. Pirelli 19, 20124 Milano, IT

( 72 ) BIANCHI, Raoul (VIA VAL FORMAZZA, 3, 20811 CESANO MADERNO MB); IRACI, Valentino (VIA COMO, 38, 20821 MEDA MB) ; BAIGUERRA, Gianpaolo (VIA MATTEOTTI, 45H, 20020 ARESE MI)

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania LTD , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 57 )

( 11 ) **8781**

( 97 ) EP3288949 / 06/11/2019

( 96 ) 16719728.4 / 22/04/2016

( 22 ) 12/11/2019

( 21 ) AL/P/ 2019/795

( 54 ) **DERIVATE TË AMINOHIDROTIJAZINËS TË NDËRFUTURA QË PËRMBAJNË TETRAHIDROFURAN TË CILAT JANË TË DOBISHME NË TRAJTIMIN E SËMUNDJES ALZHEIMER**

08/01/2020

( 30 ) 201562154242 P 29/04/2015 US

( 71 ) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

( 72 ) REMICK, David Michael (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288); RICHARDS, Simon James (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288); SANDERSON, Adam Jan (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288)

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 57 )

( 11 ) **8784**

( 97 ) EP2987447 / 06/11/2019

( 96 ) 13882096.4 / 23/05/2013

( 22 ) 15/11/2019

( 21 ) AL/P/ 2019/803

( 54 ) **PAJISJE PËR TË KONTROLLUAR LËVIZJEN E KAPSULËS ENDOSKOPIKE NË APARATIN TRETËS NJERËZOR**

08/01/2020

( 30 ) 201310136094 18/04/2013 CN

( 71 ) Ankon Technologies Co. Ltd.

Donghu High-tech District High-tech Road B3-2 Block No.666, Wuhan, Hubei 430075, CN

( 72 ) DUAN, Xiaodong (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075); ZHANG, Shaobang (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075); XIAO, Guohua (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075); WANG, Xinhong (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075); WANG, Junjie (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075)

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 57 )

( 11 ) **8785**

( 97 ) EP3368017 / 06/11/2019

( 96 ) 16787790.1 / 21/10/2016

( 22 ) 15/11/2019

( 21 ) AL/P/ 2019/804

( 54 ) **TABLETË E OPTIMIZUAR ME DOZË TË LARTË TË MESALAZINËS**  
08/01/2020

( 30 ) 15192269 30/10/2015 EP

( 71 ) Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, DE

( 72 ) PRÖLS, Markus (Johann-von-Weerth-Strasse 11, 79100 Freiburg/Breisgau);  
GREINWALD, Roland (Jakob-Otter-Strasse 2, 79341 Kenzingen); WILHELM, Rudolph  
(Feuerkirschenweg 2a, 76476 Bischweier) ;NACAK, Tanju (Waldstrasse 9, 79288  
Gottenheim)

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 57 )

( 11 ) **8786**

( 97 ) EP3339323 / 13/11/2019

( 96 ) 18150424.2 / 09/08/2011

( 22 ) 15/11/2019

( 21 ) AL/P/ 2019/805

( 54 ) **ANTITRUPA ANTI-PEPTIDE BETA AMILOID N3PGLU DHE**  
**PËRDORIMET E TYRE**

08/01/2020

( 30 ) 373026 P 12/08/2010 US

( 71 ) ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

( 72 ) Demattos, Ronald Bradley (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis,  
Indiana 46206-6288); Lu, Jirong (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis,  
Indiana 46206-6288) ;Tang, Ying (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis,  
Indiana 46206-6288)

( 74 ) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

( 57 )