



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr.11/2020

Tiranë më, 27 Prill 2020

Kodet e përdorura në gazette	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve	4
States codes	
Patenta të lëshuara	9
Granted Patents	

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 Gjelbër	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
Eritrea / Eritrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Finland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Gibraltar / 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) **8998**

(97) EP3200783 / 31/07/2019

(96) 15790622.3 / 02/10/2015

(22) 07/08/2019

(21) AL/P/ 2019/576

(54) **TRAJTIMI ERITROMELALGIA**

20/04/2020

(30) 201417497 03/10/2014 GB

(71) Convergence Pharmaceuticals Limited

90 High Holborn, London WC1V 6XX, GB

(72) MORISSET, Valerie (c/o Convergence Pharmaceuticals Limited Maia Building Babraham

Research Campus, Cambridge Cambridgeshire CB22 3AT)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oksi)fenil)-L-prolinamide ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim në trajtimin e eritromelalgias.

2. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1, ku (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oksi)fenil)-L-prolinamide ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj është (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oksi)fenil)-L-prolinamide hidroklorid.

3. Një kompozim farmaceutik që përfshin (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oksi)fenil)-L-prolinamide ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj për përdorim në trajtimin e eritromelalgias.

4. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 3 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, i cili gjithashtu përfshin një ose më shumë bartës farmaceutikisht të pranueshëm, diluentë dhe/ose eksipientë.

5. (5R)-5-(4-[(2-fluorofenil)metil]oksi)fenil)-L-prolinamide ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim në trajtimin e eritromelalgias në një pacient, karakterizuar në atë që pacienti i sipërpërmendur është përzgjedhur për të patur një ose më shumë variacione gjenetike brenda gjenit *CACNA1A* dhe/ose gjenit *CACNA1B*.

6. Përbërja ose kompozimi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku eritromelalgia e sipërpërmendur është eritromelalgia primare.

7. Përbërja ose kompozimi për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku eritromelalgia e sipërpërmendur është eritromelalgia sekondare.

(11) **8999**

(97) EP2326371 / 11/09/2019

(96) 09784750.3 / 20/07/2009

(22) 18/11/2019

(21) AL/P/ 2019/807

(54) **SISTEME PER ADMINISTRIMIN E MJEKIMIT PER PACIENTET ME ARTRIT RHEUMATOID**

20/04/2020

(30) 13526208 P 18/07/2008 US and 19255108 P 18/09/2008 US

(71) UCB Biopharma SPRL

Allée de la Recherche 60, 1070 Brussels, BE

(72) KONTORVICH, Boris (c/o Smart Design601 West 26th Street 1820, New York,NY 10001); VORDENBERG, Steven (Vordenberg Design Studio2 Twillight Farm Lane, Amherst, New Hampshire 03031); VICARI, Joern (c/o Smart Design601 West 26th Street 1820, New York,NY 10001); FREITAG, Eric (c/o Smart Design601 West 26th Street 1820, New York,NY 10001); LEE, Alex (c/o Oxo601 West 26th Street,Suite 1050, New York,NY 10001); FORMOSA, Dan (c/o Smart Design601 West 26th Street 1820, New York, NY 10001); McLOUGHLIN, Martin (UCB CellTech208 Bath RoadSlough, Berkshire SL1 3WE)

(74) Aleksandra Meçaj

Rr.Reshit Çollaku, Pall. Shallvare, Shk.5,Ap70/4 Tiranë, 100

(57)

1. Pajisje autoinxhektor (100) që përmban:

një këllëf (104);

një bashkim shiringe (101) të ngjitur anash në këllëf, bashkimi i shiringës që përfshin një gjilpërë (105) dhe një enë të lëngshme (103);

një autoinxhektor aktivizues (109) për nxitjen e bashkimit të shiringës në lidhje me këllëfin nga pozicioni i ruajtjes në pozicion lëshimi;

heqës i kapakur të gjilpërës; dhe

kapak (102) i lidhur në mënyrë të clirueshme me këllëfin, kapaku që ka një xhep projektues

(120) për të marrë heqësin e kapakut të gjilpërës;

heqës i kapakut të gjilpërës që përmban një lidhës (604) që ka:

një bazë (705); dhe

një sasi të këmbëve të para (702a-702d) të vendosur në mënyrë simetrike larg nga njëri-tjetri dhe që shtrijnë afërsisht nga baza, **karakterizuar nga** përmbajtja e një sasive të këmbëve të dyta (706a-706d) që shtrihen në mënyrë të përafërt nga baza dhe kanë një mbulesë (707a-707d) që zgjerohet nga jashtë në drejtim të xhepit projektues, ku të paktën një nga këmbët e dyta është pozicionuar midis dy prej këmbëve të para.

2. Pajisja e pretendimit 1, në mënyrë të shtuar përmban një mburojë gjilpëre (601) që mbulon gjilpërën e bashkimit të shiringës, ku këmba e parë përmban filamente që kanë drejtim nga brenda (703a-703h) që lidhin mburojën e gjilpërës (601).
3. Pajisja e pretendimit 2, ku filamentet me drejtim nga brenda përmbajnë një majë filamenti (704a-704p) që zgjerohet nga brenda dhe në drejtim të bazës.
4. Pajisja e pretendimit 3, ku maja e filamentit e të paktën njërit prej këmbëve të para shpon në mburojën e gjilpërës.
5. Pajisja e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 4, ku maja e të paktën një prej dy këmbëve lidhet me xhepin projektues.
6. Pajisja e cdonjërit prej pretendimeve 2 në 5, ku filamentet me drejtim nga brenda janë të lugëta.
7. Pajisja e pretendimit 6, ku filamentet me drejtim nga brenda shtrihen në një kënd në lidhje me pjesën e sipërme.
8. Pajisja e pretendimit 1, ku të paktën një prej këmbëve të para përmban një pjesë të sipërme (721) dhe pala e parë e majave të filamenteve me drejtim nga brenda (704a-704b) të pozicionuar në anën anësore të pjesës së sipërme dhe pala e dytë e majave të filamenteve me drejtim nga brenda (704c-704d) të pozicionuar në anën e mesit të pjesës së sipërme.
9. Pajisja e cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 8, ku këllëfi ka funde të largëta dhe të afërta me qendrën, fundet e largëta me qendrën kanë një kalim përforcues (444) që merr kapaku, dhe ku aktivizuesi i autoinxhektorit është një mekanizëm aktivizues i autoinxhektorit i vendosur në këllëf, dhe ku kur bashkimi i shiringës është në pozicion ruajtje, xhepi projektues i kapakut shtrihet nëpër kalimin përforcues, dhe kur është në pozicionin e lëshimit, gjilpëra e bashkimit të shiringës shtrihet nëpër kalimin përforcues.
10. Pajisja e pretendimit 1, ku këllëfi ka funde të largëta dhe të afërta, fundi i largët ka një kalim përforcues (444) që merr kapaku, dhe ku kapaku përmban një dritare të qartë (208a, 208b) të vendosur midis një fundi të mbyllur (204) dhe një fundi të hapur (202).
11. Pajisja e pretendimit 10, ku këllëfi përmban një dritare përkatëse (434a, 434b) të pozicionuar poshtë dritares së qartë të kapakut ku kapaku është i lidhur me mbulesën.
12. Pajisja e pretendimit 11, ku kapaku përmban brinjë gjatësore (310a-310d) që shtrihen përgjatë gjatësisë së kapakut, preferueshëm ku brinjët gjatësore shtrihen brenda kapakut.
13. Pajisja e pretendimit 12, ku brinjët gjatësore janë vendosur vecmas, që të paktën një brinjë të shtrihet në një anë të dritares së qartë të kapakut dhe të paktën një brinjë shtrihet në anën e kundërt të dritares së qartë.

14. Pajisja e pretendimit 13, ku kapaku përmban një përforcim të lakuar (210) dhe këllëfi përmban një përforcim të lakuar përkatës (420) të përshtatur për t'u bashkuar me përforcimin e lakuar të kapakut.

(11) **9000**

(97) EP3013959 / 04/12/2019

(96) 14739708.7 / 26/06/2014

(22) 29/01/2020

(21) AL/P/ 2020/60

(54) **OLIGOMERË ANTISENS DHE KONJUGIME QË SHËNJESTROJNË PCSK9**
20/04/2020

(30) 13174092 27/06/2013 EP; 13192930 14/11/2013 EP; 13192938 14/11/2013 EP;
14153253 30/01/2014 EP; 14168331 14/05/2014 EP and PCT/EP2013/073858 14/11/2013
WO

(71) Roche Innovation Center Copenhagen A/S

Fremtidsvej 3, 2970 Hørsholm, DK

(72) ALBÆK, Nanna (Ferskengangen 22, DK-3460 Birkerød); HEDTJÄRN, Maj (Kenny
Drews vej 83 2. Lejl. 1, 2450 Copenhagen SV); LINDHOLM, Marie (Davidshallsgatan 15, 211
45 Malmø); NIELSEN, Niels Fisker (Marsk Stigs Allé 5A, 2880 Bagsværd); PETRI, Andreas
(Fremtidsvej 3, DK-2970 Hørsholm) ;RAVN, Jacob (Skebyvej 5, DK-2740 Skovlunde)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1.Një konjugim oligonukleotidiantisensqë përfshin

- a. një oligomerantisens (A) ndërmjet 16 - 22 nukleotideve në gjatësi, të cilët përfshijnë një sekuencë të konjugueshme prej 16 nukleotideshtë cilat janë në mënyrë komplementarë një gjatësi që korrespondon te SEQ ID NO 31, dhekuoligomeri antisens i sipërpërmendurështë njëgapmer LNA, dhe
- b. të paktën një receptor asialoglikoproteineqë shënjestron pjesën e konjuguar (C) kovalente bashkëngjitur te oligomeri i sipërpërmendur (A).

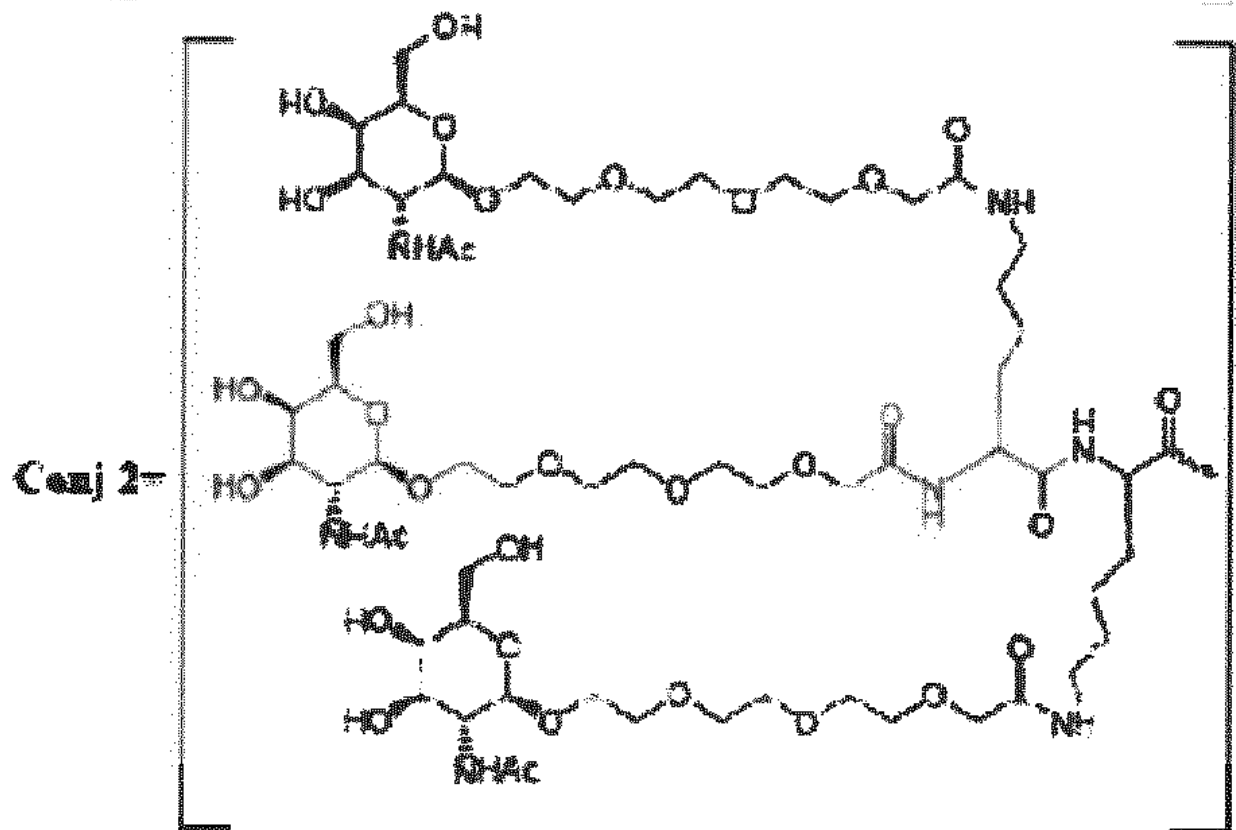
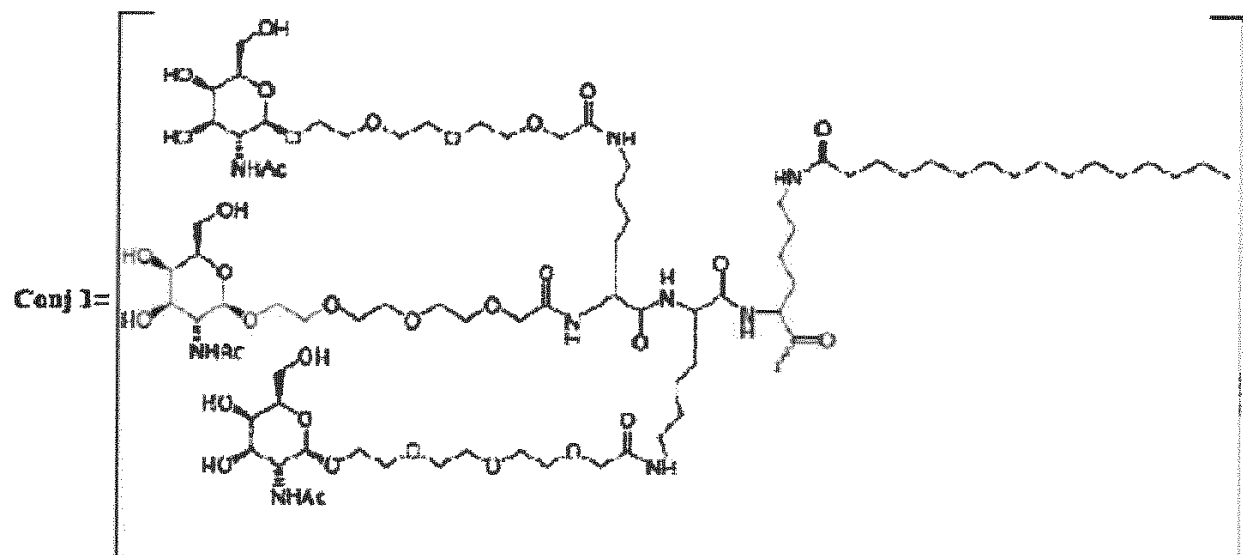
2.Konjugimi i oligonukleotidit antisens sipas pretendimit 1, kusekuenca e oligomerit antisens (A) përfshinsekuencën kontigjente SEQ ID NO 26.

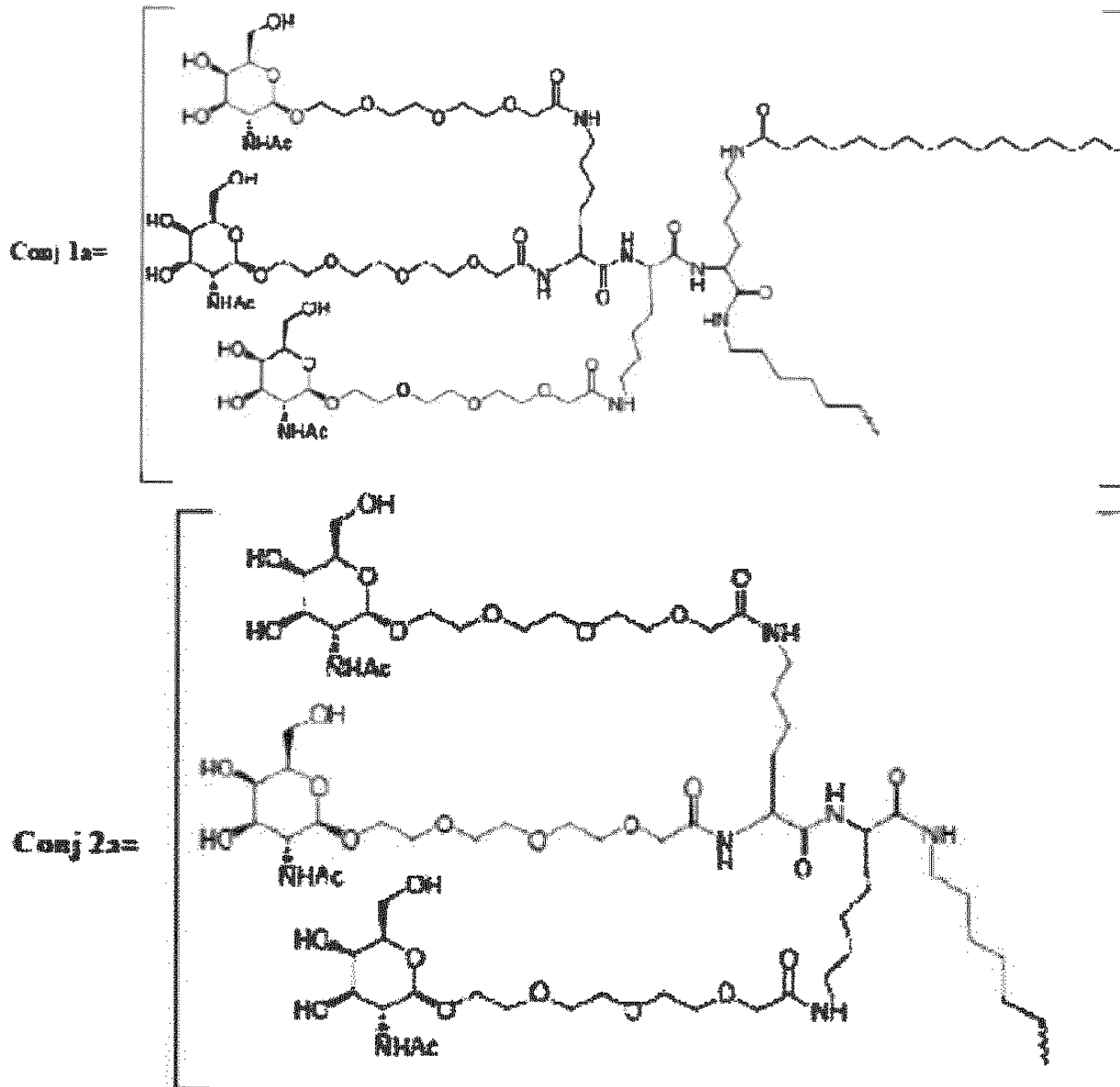
3.Konjugimi i oligonukleotidit antisens sipas pretendimit 1, kusekuenca e oligomerit antisens përfshinnjë sekuencë kontigjentezgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO 2 dhe SEQ ID NO 3.

4.Konjugimi i oligonukleotidit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, kupjesa e konjuguar (C) përfshin një pjesë N-acetilgalaktosamine (GalNAc), të tillë si një pjesë mono-valente, di-valente, tri-valenteose tetra-valente GalNAc.

5.Konjugimi i oligonukleotidit antisens sipas pretendimit 4, kupjesa e konjuguar (C) përfshinnjë pjesë trivalente GalNAc.

6.Konjugimi i oligonukleotidit antisens sipas pretendimit 5, kupjesa tri-valente GalNAc ështëzgjedhur nga grupi i përbërë prej Conj 1, 2, 1a dhe 2a:





7. Konjugimi i oligonukleotidit antisens sipas pretendimit 1, i cili është zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO 18 dhe SEQ ID NO 19.

8. Konjugimi i oligonukleotidit antisens sipas pretendimit 6, ku oligomeri antisens (A) është konjuguar te pjesa e konjuguar (C) nëpërmjet një rajoni lidhës (B dhe/ose Y) të pozicionuar ndërmjet sekuencës kontigjente të oligomerit dhe pjesës së konjuguar.

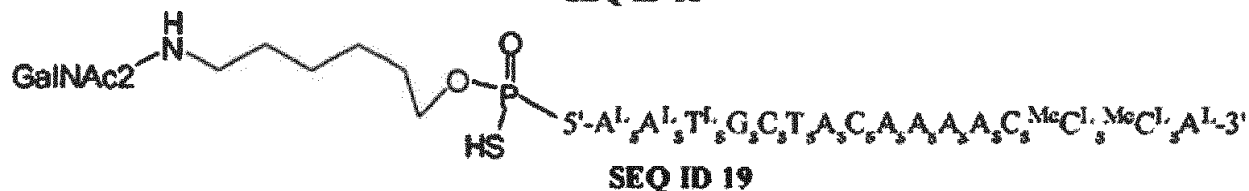
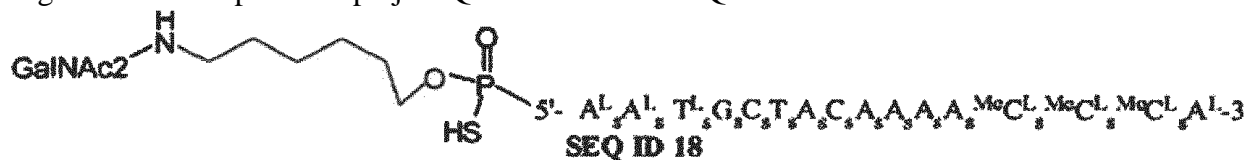
9. Konjugimi i oligonukleotidit antisens sipas pretendimit 8, ku lidhësi është zgjedhur nga një grup alkil amino C6 deri në C12 ose një lidhës nukleotidi fosfati biocleavable që përfshin ndërmjet 1 deri në 6 nukleotide.

10. Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 1, ku sekuenca kontigjente përfshin analogjitë nukleotidike që rrisin afinitetin.

11. Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 10, ku analogjitë nukleotidike të sipërpërmendur janë nukleotidet e modifikuara të sheqerit zgjedhur në mënyrë të pavarur ose në mënyrë të varur nga grupi i përbërë prej njësive 2'-O-alkil-RNA, njësive 2'-OMe-RNA, njësive 2'-amino-DNA, dhe njësive 2'-fluoro-DNA.

12. Oligonukleotidi antisens sipas pretendimit 11, ku oligomeripërfshinnjë prej shumë lidhjeve nukleoside zgjedhur nga grupi i përbërë prej fosforotioate, fosforditioate dhe boranofosfate.

13. Konjugimi i oligonukleotidit antisens sipas pretendimit 1, kukonjugimii oligonukleotidepërbëhet prej SEQ ID NO 18 ose SEQ ID NO 19

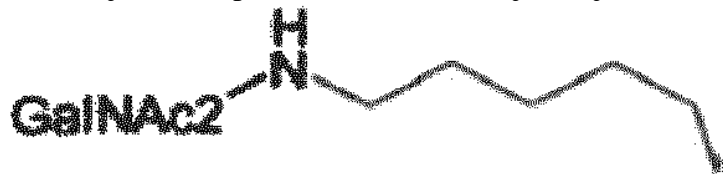


ku

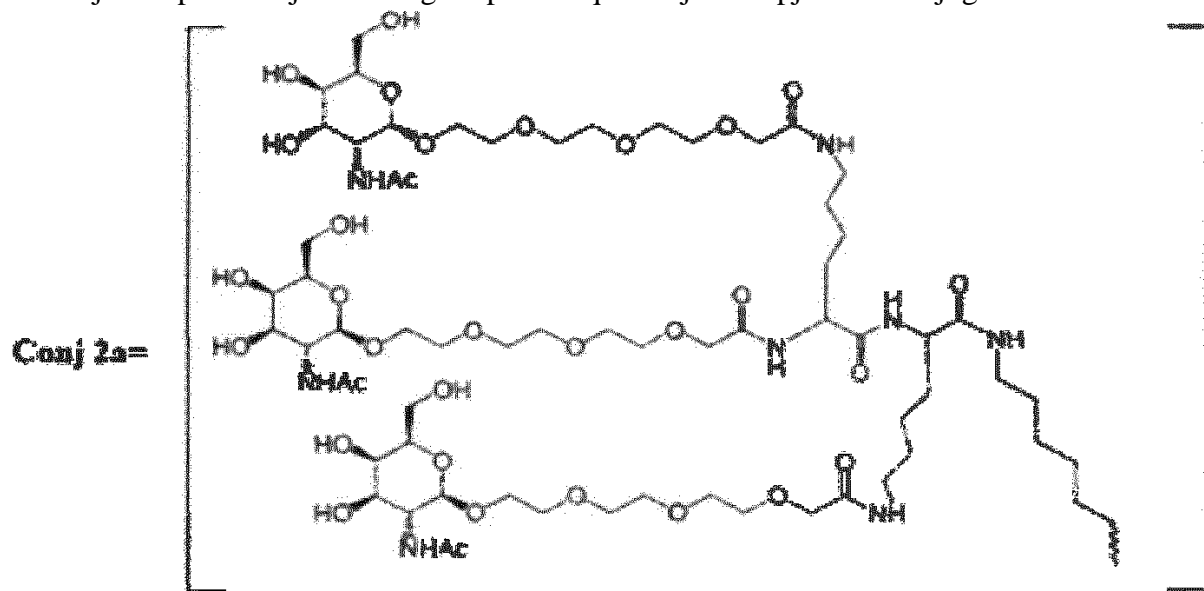
një indeks i sipërm^Lidentifikon një njësi beta-D-oksi LNA,

një^{MeC}identifikon një 5-metilcitozinë,

një indeks i poshtëm_sidentifikon një lidhje internukleoside fosforotioate, dhe ku



është një receptor Conj 2a asialoglikoprotein që shënjestron pjesën e konjuguar



14. Një oligomer ndërmjet 16 - 20 nukleotideve në gjatësi, i cilipërfshinnjë sekuencë kontigjenteprej 16 nukleotideshtë cilët janë në mënyrë komplementarenë nje gjatësi korresponduese të SEQ ID NO 31, ku oligomeri i sipërpërmendur është një gapmer LNA.

15. Oligomerii pretendimit 14, kusekuenca kontigjentepërfshinanalogjitë nukleotide që rrisin afinitetinzgjedhur në mënyrë të pavarur ose në mënyrë të varur nga grupi i përbërë prej njësive 2'-O-alkil-RNA, njësive 2'-OMe-RNA, njësive 2'- amino-DNA, njësive dhe 2'-fluoro-DNA.

16. Oligomeri sipas çdo njërit prej pretendimeve 14 deri në 15, ku oligomeripërfshinnjë ose më shumë lidhje nukleoside zgjedhur nga grupi i përbërë prejfosforotioate, fosforoditioate dhe boranofosfate.

17. Oligomeri sipas çdo njërit prej pretendimeve 14 deri në 16, i cilipërfshinnjë sekuencë kontigjentetë SEQ ID NO 2 ose SEQ ID NO 3.

18. Një kompozim farmaceutik që përfshin oligomerin ose konjugimin e oligonukleotidantisenssipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 17 dhe një diluent, mbartës, kripë ose ndihmës farmaceutikisht të pranueshëm.

19. Oligomeriose konjugimi i oligonukleotidantisensose kompozimi farmaceutiksipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 18, për përdorim si një medikament.

20. Oligomeriose konjugimi i oligonukleotidantisensose kompozimi farmaceutiksipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 19 për përdorim në trajtimin e hiperkolesterolemisëose çrregullimeve lidhur me të, të tillë si një çrregullimzgjedhur nga grupi i përbërë prejarteriosklerozës, hiperlipidemisë, hiperkolesterolemisë, hiperkolesterolemisë familjare, *p.sh.*, me fitimin e mutacioneve të funksionit në çekuilibrimine kolesterolit PCSK9, HDL/LDL, dislipidemias, *p.sh.*, hiperlipidemia familjare (FCHL) osehiperkolesterolemia familjare (FHC), hiperlipidemia e fituar, hiperkolesterolemia rezistente ndaj statinës, sëmundje e arteries koronare (CAD), dhe sëmundje koronare të zemrës (CHD).

21. Një metodëin *vitro* për frenimin e PCSK9 në një qelizë e cila shprej PCSK9, metoda e sipërpërmendur që përfshin administrimin e një oligomeri ose konjugimi oligonukleotidantisensose kompozimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 18 te qeliza e sipërpërmendur.

(11) **9012**

(97) EP3179855 / 20/11/2019

(96) 15829088.2 / 28/07/2015

(22) 05/02/2020

(21) AL/P/ 2020/70

(54) **TERAPITË ME ANTIBIOTIK TË PEPTIDEVE TË NXJERRË NGA BUALLI I UJIT**

21/04/2020

(30) 201414483083 10/09/2014 US; 201462032737 P 04/08/2014 US; 201514678558 03/04/2015 US; 201514692518 21/04/2015 US and 201514750709 25/06/2015 US

(71) Centaur, Inc.

1351 Old 57 Hwy., Olathe, Kansas 66061, US

(72) GARCIA, Luis Tonatiuh Melgarejo (1912 Grandview Dr., Manhattan, Kansas 66502); LINDE, Annika (1912 Grandview Dr., Manhattan, Kansas 66502); LUSHINGTON, Gerald Henry (2933 Lankford Dr., Lawrence, Kansas 66046)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim antibiotik që përfshin një peptid antibiotik, ku peptidi përfshin një sekuencë sintetike amino acide që ka sekuencën e SEQ ID NO: 4103:

Gly-X₁-X₂-X₃-X₁-X₁-X₁-Arg-X₄-X₁-X₅-X₆-X₆-Gly ku

- X₁ është zgjedhur nga grupi i Leu ose Ile,
- X₂ është zgjedhur nga grupi i Ala, Val, Leu ose Ile,
- X₃ është zgjedhur nga grupi i Arg ose Trp,
- X₄ është zgjedhur nga grupi i Trp, Ile ose Leu
- X₅ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp, dhe
- X₆ është zgjedhur nga grupi i Phe, Trp ose Arg.

2. Një kompozim antibiotik që përfshin një peptid antibiotik, ku peptidi përfshin një sekuencë sintetike amino acide që ka sekuencën e SEQ ID NO: 4102:

Gly-X₁-X₂-X₃-X₁-X₁-X₁-Arg-X₄-X₁-X₅-Arg-X₆-Gly ku

- X₁ është zgjedhur nga grupi i Leu ose Ile,
- X₂ është zgjedhur nga grupi i Ala, Val, Leu, Ile ose Pro,
- X₃ është zgjedhur nga grupi i Arg ose Trp,
- X₄ është zgjedhur nga grupi i Trp, Ile ose Leu
- X₅ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp, dhe
- X₆ është zgjedhur nga grupi i Phe, Trp ose Arg.

3. Një kompozim antibiotik që përfshin një peptid antibiotik, ku peptidi përfshin:

a. një sekuencë të parë sintetike amino acide që ka sekuencën e SEQ ID NO: 4103:

Gly-X₁-X₂-X₃-X₁-X₁-X₁-Arg-X₄-X₁-X₅-X₆-X₆-Gly ku

- X₁ është zgjedhur nga grupi i Leu ose Ile,
- X₂ është zgjedhur nga grupi i Ala, Val, Leu ose Ile,
- X₃ është zgjedhur nga grupi i Arg ose Trp,
- X₄ është zgjedhur nga grupi i Trp, Ile ose Leu,
- X₅ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp, dhe
- X₆ është zgjedhur nga grupi i Phe, Trp ose Arg;

b. një sekuencë të dytë sintetike amino acide që ka sekuencën e SEQ ID NO: 4103:

Gly-X₁-X₂-X₃-X₁-X₁-X₁-Arg-X₄-X₁-X₅-X₆-X₆-Gly ku

- X₁ është zgjedhur nga grupi i Leu ose Ile,
- X₂ është zgjedhur nga grupi i Ala, Val, Leu ose Ile,
- X₃ është zgjedhur nga grupi i Arg ose Trp,
- X₄ është zgjedhur nga grupi i Trp, Ile, ose Leu,
- X₅ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp, dhe
- X₆ është zgjedhur nga grupi i Phe, Trp ose Arg; dhe,

c. një sekuencë lidhëse, ku sekuenca lidhëse bashkon në mënyrë të operueshme sekuencën e parë amino acide dhe sekuencën e dytë amino acide.

4. Një kompozim antimikrobial që përfshin një peptid antibiotik, ku peptidi përfshin:

a. një sekuencë të parë sintetike amino acide që ka sekuencën e SEQ ID NO: 4102:

Gly-X₁-X₂-X₃-X₁-X₁-X₁-Arg-X₄-X₁-X₅-Arg-X₆-Gly ku

- X₁ është zgjedhur nga grupi i Leu ose Ile,
- X₂ është zgjedhur nga grupi i Ala, Val, Leu, Ile ose Pro,
- X₃ është zgjedhur nga grupi i Arg ose Trp,
- X₄ është zgjedhur nga grupi i Trp, Ile ose Leu
- X₅ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp, dhe
- X₆ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp;

b. një sekuencë të dytë sintetike amino acide që ka sekuencën e SEQ ID NO: 4102:

Gly-X₁-X₂-X₃-X₁-X₁-X₁-Arg-X₄-X₁-X₅-Arg-X₆-Gly ku

- X₁ është zgjedhur nga grupi i Leu ose Ile,
 X₂ është zgjedhur nga grupi i Ala, Val, Leu, Ile ose Pro,
 X₃ është zgjedhur nga grupi i Arg ose Trp,
 X₄ është zgjedhur nga grupi i Trp, Ile ose Leu
 X₅ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp, dhe
 X₆ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp; dhe,
 c. një sekuenca lidhëse, ku sekuenca lidhëse bashkon në mënyrë të operueshme sekuençën e parë amino acide dhe sekuençën e dytë amino acide.
5. Një kompozim antimikrobial që përfshin një peptid antibiotik, ku peptidi përfshin:
 a. një sekuenca të parë sintetike amino acide që ka sekuençën e SEQ ID NO: 4103:
Gly-X₁-X₂-X₃-X₁-X₁-X₁-Arg-X₄-X₁-X₅-X₆-Gly ku
 X₁ është zgjedhur nga grupi i Leu ose Ile,
 X₂ është zgjedhur nga grupi i Ala, Val, Leu ose Ile,
 X₃ është zgjedhur nga grupi i Arg ose Trp,
 X₄ është zgjedhur nga grupi i Trp, Ile ose Leu,
 X₅ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp, dhe
 X₆ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp;
 b. një sekuenca të dytë sintetike amino acide që ka sekuençën e SEQ ID NO: 4102:
Gly-X₁-X₂-X₃-X₁-X₁-X₁-Arg-X₄-X₁-X₅-Arg-X₆-Gly ku
 X₁ është zgjedhur nga grupi i Leu ose Ile,
 X₂ është zgjedhur nga grupi i Ala, Val, Leu, Ile ose Pro,
 X₃ është zgjedhur nga grupi i Arg ose Trp,
 X₄ është zgjedhur nga grupi i Trp, Ile ose Leu,
 X₅ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp, dhe
 X₆ është zgjedhur nga grupi i Phe ose Trp; dhe,
 c. një sekuenca lidhëse, ku sekuenca lidhëse bashkon në mënyrë të operueshme sekuençën e parë amino acide dhe sekuençën e dytë amino acide.
6. Kompozimi antimikrobial sipas çdo njërit prej pretendimeve **1 deri në 5**, ku kompozimi frenon rritjen e mikroorganizmave.
7. Kompozimi antimikrobial sipas pretendimit **6**, ku mikroorganizmat janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej baktere, kërpudha, maja, myk, dhe kombinim i tyre.
8. Kompozimi antimikrobial sipas pretendimit **7**, ku bakteret janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Mycobacteria*, *Haemophilus*, dhe kombinim i tyre.
9. Kompozimi antimikrobial sipas çdo njërit prej pretendimeve **1 deri në 8** që përfshin më tej një mbartës farmaceutik.
10. Kompozimi antimikrobial sipas çdo njërit prej pretendimeve **1 deri në 9**, ku sekuenca sintetike amino acide ka të paktën 85% identitet sekuenca tek SEQ ID NO: 8.
11. Në një metodë *in vitro* për frenimin e rritjes së një mikroorganizmi që përfshin kontaktimin e mikroorganizmit, për një kohë dhe në kushte efektive për të frenuar rritjen e mikroorganizmit, me një kompozim të çdo njërit prej pretendimeve **1 deri në 10**.
12. Metoda sipas pretendimit **11**, ku mikroorganizmi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej baktere, kërpudha, maja, myk, dhe kombinim i tyre.
13. Metoda sipas pretendimit **12**, ku bakteret janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Mycobacteria*, *Haemophilus*, dhe kombinim i tyre.

- 14.** Metoda sipas pretendimit **11** ose **12**, ku mikroorganizmi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Actinomyces pyogenes*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, dhe kombinim i tyre.
- 15.** Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve **11 deri në 14**, ku rritja e një mikroorganizmi është frenuar me të paktën 10%.
- 16.** Një kompozim antimikrobiale sipas çdo njërit prej pretendimeve **1 deri në 10**, për përdorim në trajtimin e një infeksioni mikrobial.
- 17.** Kompozimi antimikrobiale për përdorim sipas pretendimit **16**, ku kompozimi antibiotik përfshin më tej një mbartës farmaceutik.
- 18.** Kompozimi antimikrobiale për përdorim sipas pretendimit **16** ose **17**, ku kompozimi antibiotik i sipërpërmendur frenon rritjen e një mikroorganizmi që shkakton infeksion të mastitit me të paktën 10%.
- 19.** Një kompozim antimikrobiale sipas çdo njërit prej pretendimeve **1 deri në 10**, për përdorim në trajtimin e mastitit.
- 20.** Kompozimi antimikrobiale për përdorim sipas pretendimit **19**, ku kompozimi antibiotik është administruar në indin e gjirit të subjektit.
- 21.** Kompozimi antimikrobiale për përdorim sipas pretendimit **19** ose **20**, ku kompozimi antimikrobiale i sipërpërmendur frenon rritjen e një mikroorganizmi që shkakton infeksion të mastitit me të paktën 10%.

(11) **8997**

(97) EP3019483 / 20/11/2019

(96) 14822106.2 / 10/07/2014

(22) 17/02/2020

(21) AL/P/ 2020/87

(54) **PËRBËRJE AKTIVE TERAPEUTIKE DHE METODAT E TYRE TE PËRDORIMIT**

17/04/2020

(30) PCT/CN2013/079200 11/07/2013 WO

(71) Agios Pharmaceuticals, Inc.

88 Sidney Street, Cambridge, MA 02139, US

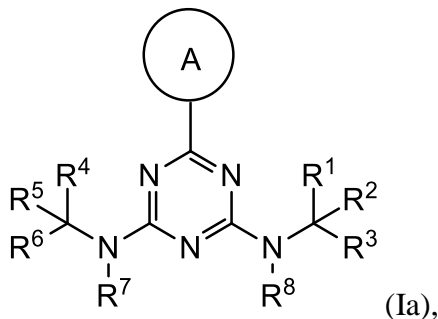
(72) POPOVICI-MULLER, Janeta (12 Clarke Farm Road, Windham, NH 03087); TRAVINS, Jeremy M. (59 Flagg Road, Southborough, MA 01772); CAI, Zhenwei (33 Autumn Lane, Skillman, NJ 08558); ZHOU, Ding (52 Yishashi Garden 188 Chunjiu Road, Shanghai 201612); KONTEATIS, Zenon D. (137 Southern Boulevard, Chatham, NJ 07928); ZÄHLER, Robert (5 East Welling Avenue, Pennington, NJ 08534)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje që ka Formulën Ia ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj, ku:



unaza A është zgjedhur nga fenil, pirazolil, oksazolil, isoksazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, dhe tiazolil, ku unaza A është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në dy zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, -C₁-C₄ alkil, -C₁-C₄ haloalkil, -C₁-C₄ hidroksialkil, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkil), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), C₁-C₄ alkoksi, -NH(C₁-C₄ alkil), -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ alkil), -C(O)-N(C₁-C₄ alkil)₂, dhe ciklopropil zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH;

R¹, R³, R⁴, dhe R⁶ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, -O-C₁-C₄ alkil, dhe CN, ku secila pjesë e alkilit të sipërpërmendur prej R¹, R³, R⁴, dhe R⁶ janë zëvendësuar secili në mënyrë të pavarur në mënyrë opsionale me -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄ alkil, -NH(C₁-C₄ alkil), ose -N(C₁-C₄ alkil)₂;

R² dhe R⁵ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga: -(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆ alkil)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆ alkil)-CO₂H, -(C₂-C₆ alkenil ose alkinil), -(C₁-C₆ alkilene)-O-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilene)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkil), dhe -(C₀-C₆ alkilene)-C(O)-(C₁-C₆ alkil)ku:

cdo pjesë alkil ose alkilene prezent në R² dhe R⁵ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë -OH, -O(C₁-C₄ alkil), -CO₂H, ose halo;

cdo pjesë metil terminal prezent në R² dhe R⁵ është në mënyrë opsionale i zëvendësuar me -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, ose CO₂H;

R⁷ dhe R⁸ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil; ku R¹ dhe R² janë në mënyrë opsionale të marrë së bashku për të formuar një karbociklil ose një heterociklil secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 3 zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur nga halo, p.sh., fluoro, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, C₁-C₄ alkoksi, -CN, =O, -OH, aril, heteroaril, -SO₂C₁-C₄ alkil, -CO₂C₁-C₄ alkil, -C(O)aril, dhe -C(O)C₁-C₄ alkil; ose

R⁴ dhe R⁵ janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar një karbociklil ose një heterociklil secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 3

zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur nga halo, e.g., fluoro, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, C₁-C₄ alkoksi, -CN, =O, -OH, aril, heteroaril, -SO₂C₁-C₄ alkil, -CO₂C₁-C₄ alkil, -C(O)aril, dhe -C(O)C₁-C₄ alkil; ku:

(i) kur A është piridil në mënyrë opsionale zëvendësuar sic përshkruhet më lart, atëhere (A) N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) dhe N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) nuk janë që të dyja NHCH₂CH₂OH, ose NH-cikloheksil, dhe (B) kur N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) është NHC(CH₃)₃, atëhere N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) nuk është NH-CH₂CH₃;

(ii) kur A është pirazolil, oksazolil, isoksazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, ose thiazolil në mënyrë opsionale zëvendësuar siç përshkruhet më lart, atëherë N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) dhe N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) nuk janë që të dyja N(CH₂CH₃)₂, NHCH₂CH₂-i-propil ose NHCH₂CH(CH₃)₂;

(iii) kur A është 1-pirazolil në mënyrë opsionale zëvendësuar sic përshkruhet më lart, më tej as N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) as N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) nuk është NHisopropil, NHCH₂CH₃, ose N(CH₂CH₃)₂,

(iv) kur A është fenil në mënyrë opsionale zëvendësuar sic përshkruhet më lart, më tej N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) nuk është njësoj si N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³),

(v) përbërja nuk është: N²-isopropil-6-fenil-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,3,5-triazine-2,4-diamine.

2. Përbërja ose kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj i pretendimit 1, ku unaza A është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në dy zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur from halo, -C₁-C₄ alkil, -C₁-C₄ haloalkil, -C₁-C₄ hidroksialkil, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkil), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), C₁-C₄ alkoksi, -NH(C₁-C₄ alkil), -OH, -CN, dhe -NH₂.

3. Përbërja ose kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj i pretendimit 1, ku:

R¹, R³, R⁴, dhe R⁶ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, -O-C₁-C₄ alkil, dhe CN, ku secila pjesë e alikilit të sipërpërmendur prej R¹, R³, R⁴, dhe R⁶ janë zëvendësuar secili në mënyrë të pavarur në mënyrë opsionale me -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄ alkil, -NH(C₁-C₄ alkil), ose -N(C₁-C₄ alkil)₂;

R^2 dhe R^5 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga: $-(C_1-C_6 \text{ alkil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkil})-C(O)-NH_2$, $-(C_1-C_6 \text{ alkil})-CO_2H$, $-(C_2-C_6 \text{ alkenil ose alkinil})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkilene})-O-(C_1-C_6 \text{ alkil})$, $-(C_0-C_6 \text{ alkilene})-C(O)N(R^6)-(C_1-C_6 \text{ alkil})$, dhe $-(C_0-C_6 \text{ alkilene})-C(O)-(C_1-C_6 \text{ alkil})$, ku:

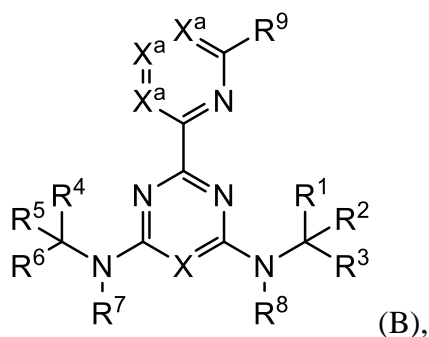
cdo pjesë alkil ose alkilene prezente në R^2 dhe R^5 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë $-OH$, $-O(C_1-C_4 \text{ alkil})$, $-CO_2H$, ose halo;

cdo pjesë metal terminal prezente në R^2 dhe R^5 është në mënyrë opsionale e zëvendësuar me $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN , ose CO_2H .

4. Përbërja ose kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj i pretendimit 1, ku unaza A është piridinil zëvendësuar në mënyrë opsionale me halo ose $-C_1-C_4$ haloalkil.

5. Përbërja ose kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj i pretendimit 1, ku që të dyja R^7 dhe R^8 janë H.

6. Një përbërje që ka Formulën B, ose kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj ku:



X është N, CH ose C-halo;

X^a është N ose $C-R^{9a}$, me kusht që kur një X^a është N, atëherë dy të tjerët X^a janë që të dy $C-R^{9a}$,

R^9 është halo, $-C_1-C_4$ alkil, $-C_1-C_4$ haloalkil, $-C_1-C_4$ hidroksialkil, $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkil})$, $-S(O)_2NH(C_1-C_4 \text{ alkil})$, $-CN$, $-S(O)_2-(C_1-C_4 \text{ alkil})$, C_1-C_4 alkoksi, $-NH(C_1-C_4 \text{ alkil})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkil})_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4 \text{ alkil})$, $-C(O)-N(C_1-C_4 \text{ alkil})_2$, $-(C_1-C_6 \text{ alkilene})-O-(C_1-C_6 \text{ alkil})$, aril, dhe ciklopropil zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH;

cdo R^{9a} është në mënyrë të pavarur zgjedhur from hidrogjen, halo, -C₁-C₄ alkil, -C₁-C₄ haloalkil, -C₁-C₄ hidroksialkil, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkil), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), C₁-C₄ alkoksi, -NH(C₁-C₄ alkil), -N(C₁-C₄ alkil)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ alkil), -C(O)-N(C₁-C₄ alkil)₂, -(C₁-C₆ alkilene)-O-(C₁-C₆ alkil), aril, dhe ciklopropil zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH;

R¹, R³, R⁴, dhe R⁶ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, -O-C₁-C₄ alkil, dhe CN, ku secila pjesë e alkilit të sipërpërmendur prej R¹, R³, R⁴, dhe R⁶ janë zëvendësuar secili në mënyrë të pavarur në mënyrë opsionale me -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄ alkil, -NH(C₁-C₄ alkil), ose -N(C₁-C₄ alkil)₂;

R² dhe R⁵ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga: -(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆ alkil)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆ alkil)-CO₂H, -(C₂-C₆ alkenil ose alkinil), -(C₁-C₆ alkilene)-O-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilene)-C(O)N(R⁶)-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilene)-Q, -(C₀-C₆ alkilene)-C(O)-(C₁-C₆ alkil), dhe -(C₀-C₆ alkilene)-C(O)-(C₀-C₆ alkilene)-Q, ku:

cdo pjesë alkil ose alkilene prezent në R² dhe R⁵ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë -OH, -O(C₁-C₄ alkil), -CO₂H, ose halo;

cdo pjesë terminal metil prezent në R² dhe R⁵ është në mënyrë opsionale zëvendësuar me -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, ose CO₂H;

R⁷ dhe R⁸ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil; dhe Q është zgjedhur nga aril, heteroaril, karbociklil dhe heterociklil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale; ku

R¹ dhe R³ janë në mënyrë opsionale të marra së bashku me atomin e karbonit te i cili janë bashkëngjitur për të formuar C(=O); ose

R⁴ dhe R⁶ janë në mënyrë të marra së bashku me atomin e karbonit te i cili janë bashkëngjitur për të formuar C(=O); or

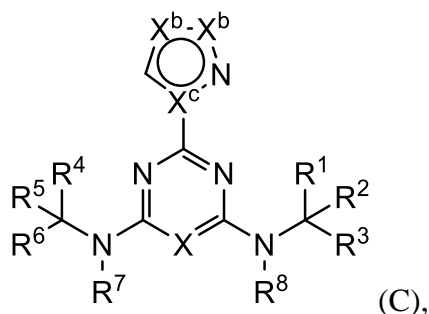
R¹ dhe R² janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale carbociklil të zëvendësuar ose në mënyrë opsionale heterociklil të zëvendësuar; ose

R⁴ dhe R⁵ janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale një karbociklil të zëvendësuar ose në mënyrë opsionale një heterociklil të zëvendësuar; ku përbërja nuk është zgjedhur nga grupi:

(1) 4,6-Pirimidinediamine, 2-(6-metil-2-piridinil)-N₄,N₆-dipropil-;

- (2) 4,6-Pirimidinediamine, N4-etil-2-(6-metil-2-piridinil)-N6-propil-; dhe
 (3) 4,6-Pirimidinediamine, N4,N4-dietil-2-(6-metil-2-piridinil)-N6-propil-.

7. Një përbërje që ka Formulën C, ose kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj, ku:



X është N, CH ose C-halo;

cdo X^b është në mënyrë të pavarur N- R^{9b} , O, S, C-H, ose C- R^{9c} , me kusht që të paktën një X^b është C- R^{9c} , dhe kur një X^b është C-H ose C- R^{9c} dhe tjetri është C- R^{9c} atëherë X^c është N, dhe kur një X^b është N- R^{9b} , O, ose S, atëherë X^c është C;

R^{9b} është hidrogjen ose -C₁-C₄ alkil;

R^{9c} është halo, -C₁-C₄ alkil, -C₁-C₄ haloalkil, -C₁-C₄ hidroksialkil, -NH-S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), -S(O)₂NH(C₁-C₄ alkil), -CN, -S(O)₂-(C₁-C₄ alkil), C₁-C₄ alkoksi, -NH(C₁-C₄ alkil), -N(C₁-C₄ alkil)₂, -OH, -OCF₃, -CN, -NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₄ alkil), -C(O)-N(C₁-C₄ alkil)₂, -(C₁-C₆ alkilene)-O-(C₁-C₆ alkil), aril, dhe ciklopropil zëvendësuar në mënyrë opsionale me OH;

R^1 , R^3 , R^4 , dhe R^6 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, -O-C₁-C₄ alkil, dhe CN, ku secila pjesë e alkilit të sipërpërmendur prej R^1 , R^3 , R^4 , dhe R^6 janë zëvendësuar secili në mënyrë të pavarur në mënyrë opsionale me -OH, -NH₂, -CN, -O-C₁-C₄ alkil, -NH(C₁-C₄ alkil), ose -N(C₁-C₄ alkil)₂;

R^2 dhe R^5 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga: -(C₁-C₆ alkil), -(C₁-C₆ alkil)-C(O)-NH₂, -(C₁-C₆ alkil)-CO₂H, -(C₀-C₆ alkilene)-Q, -(C₀-C₆ alkilene)-C(O)-(C₁-C₆ alkil), -(C₀-C₆ alkilene)-C(O)-(C₀-C₆ alkilene)-Q, ku:

cdo pjesë alkil ose alkilene prezente në R^2 dhe R^5 është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë -OH, -O(C₁-C₄ alkil), -CO₂H, ose halo;

cdo pjesë metil terminal prezente në R² dhe R⁵ është në mënyrë opsionale e zëvendësuar me -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, ose CO₂H;

R⁷ dhe R⁸ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil; dhe

Q është zgjedhur nga aril, heteroaril, carbociklil dhe heterociklil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale; ku

R¹ dhe R³ janë në mënyrë opsionale të marra së bashku me një atom karbon ndaj të cilit ata janë bashkëngjitur për të formuar C(=O); ose


R⁴ dhe R⁶ janë në mënyrë opsionale të marra së bashku me një atom karbon te i cili ata janë bashkëngjitur për të formuar C(=O); ose

R¹ dhe R² janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale një karbociklil të zëvendësuar ose në mënyrë opsionale një heterociklil të zëvendësuar; ose

R⁴ dhe R⁵ are në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar an në mënyrë opsionale një karbociklil të zëvendësuar ose në mënyrë opsionale një heterociklil të zëvendësuar;

ku:



(i) kurn X është CH dhe  është zëvendësuar në mënyrë opsionale 1-imidazolil, në mënyrë opsionale 1-pirrolil i zëvendësuar ose në mënyrë opsionale 1-pirazolil i zëvendësuar, më tej as N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) as N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) is NH(CH₂)₇CH₃, ose NHCH₂CH₂OH; dhe

(ii) kur X dhe X^c janë që të dyja N, më tej as N(R⁷)C(R⁴)(R⁵)(R⁶) as N(R⁸)C(R¹)(R²)(R³) është N(CH₂CH₃)₂.

8. Përbërja ose kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj i pretendimit 8 ku:

a) R^{9c} është halo, -OH, CN, -NH₂, -O-C₁-C₄ alkil, -NH(C₁-C₄ alkil), -N(C₁-C₄ alkil)₂, -C₁-C₄ alkil, -C₁-C₄ haloalkil, dhe -(C₁-C₆ alkilene)-O-(C₁-C₆ alkil);

R¹ dhe R⁴ janë secili hidrogjen;

R³ dhe R⁶ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga C₁-C₄ alkil, C₁-C₄ haloalkil, -O-C₁-C₄ alkil, dhe CN; dhe

R² dhe R⁵ janë secili -(C₁-C₆ alkil), ku:

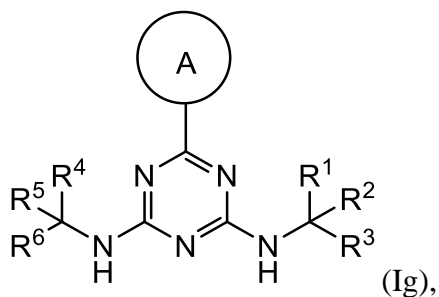
pjesa alkil prezente në R² dhe R⁵ është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë -OH, -O(C₁-C₄ alkil), -CO₂H, ose halo; dhe cdo pjesë metil terminal

prezent në R^2 dhe R^5 është në mënyrë opsionale i zëvendësuar me $-CH_2OH$, CF_3 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, CN , ose CO_2H ; ose

b) R^1 dhe R^4 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga C_1-C_4 alkil dhe C_1-C_4 haloalkil, dhe R^2 dhe R^5 janë secili $-(C_1-C_6)$ alkil).

9. Përbërja ose kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj i pretendimit 1, ku R^3 dhe R^6 janë që të dyja hidrogjen, R^1 dhe R^4 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga C_1-C_4 alkil dhe C_1-C_4 haloalkil, dhe R^2 dhe R^5 janë secili $-(C_1-C_6)$ alkil).

10. Një përbërje e Formulës (Ig) ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj, ku:



unaza A është në mënyrë opsionale një monociklik aril ose monociklic heteroaril i zëvendësuar 5-6 elementë;

R^3 dhe R^6 janë që të dyja hidrogjen;

R^1 dhe R^4 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga C_1-C_4 alkil dhe C_1-C_4 haloalkil; dhe

R^2 dhe R^5 janë secili $-(C_1-C_6)$ alkil); ose

R^1 dhe R^2 janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale një karbociklil monociklik të zëvendësuar; ose

R^4 dhe R^5 janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale një karbociklik monociklik të zëvendësuar;

ku:

(i) unaza A nuk është në mënyrë opsionale një triazolil i zëvendësuar, ose 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il,

(ii) kur R^1 dhe R^2 janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar një cikloheksil të pazëvendësuar, dhe R^4 dhe R^5 janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar një

cikloheksil të pazëvendësuar, atëherë A nuk është një 1-pirazolil i dizëvendësuar ose një fenil i pazëvendësuar;

(iii) përbërja nuk është zgjedhur nga grupi:

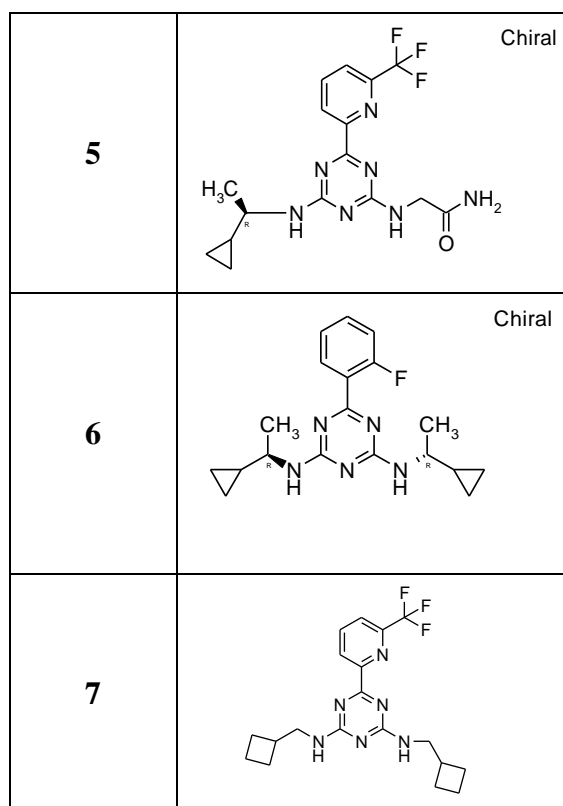
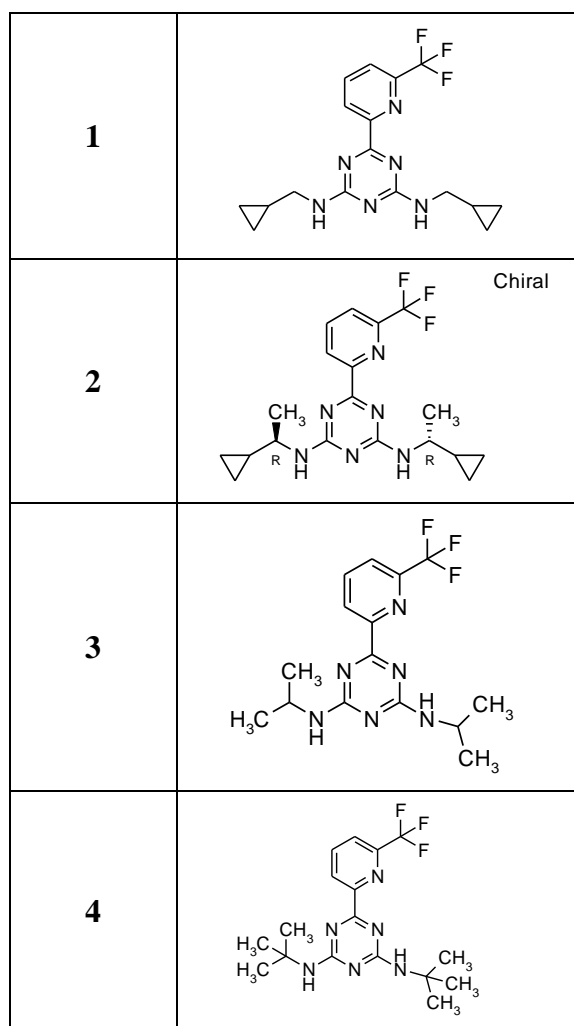
(1) 6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-1,3,5-Triazine-2,4-diamine;

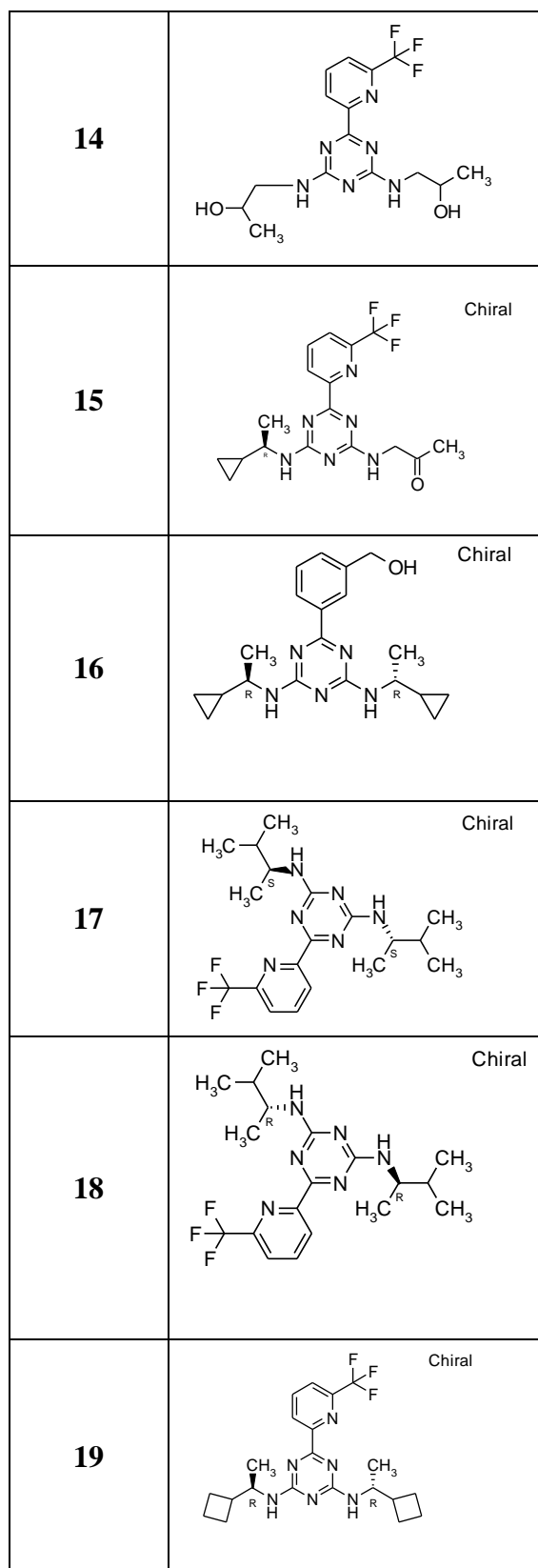
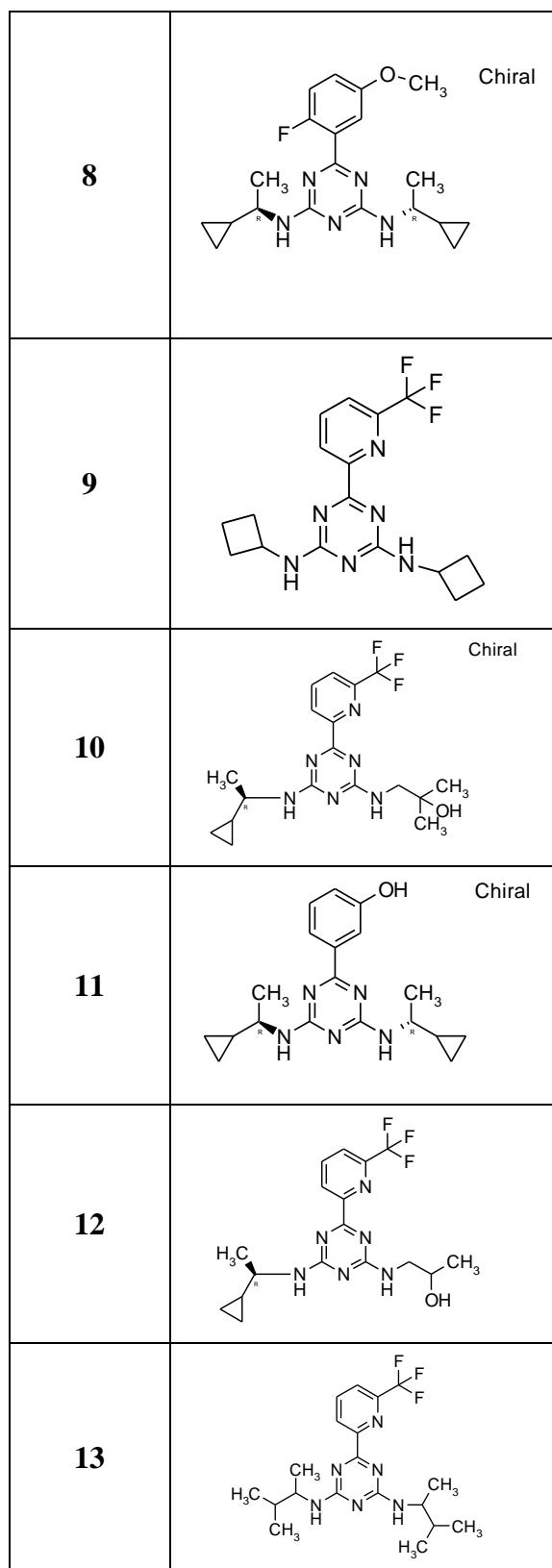
(2) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazine-2,4-diamine; ose

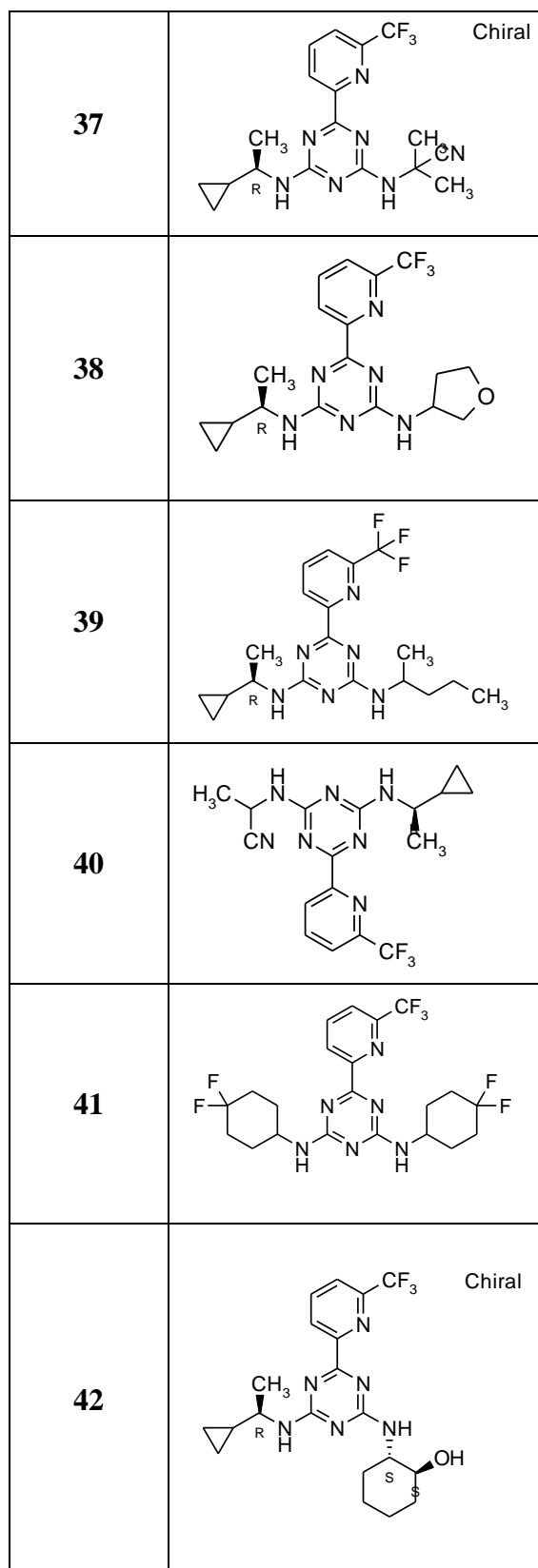
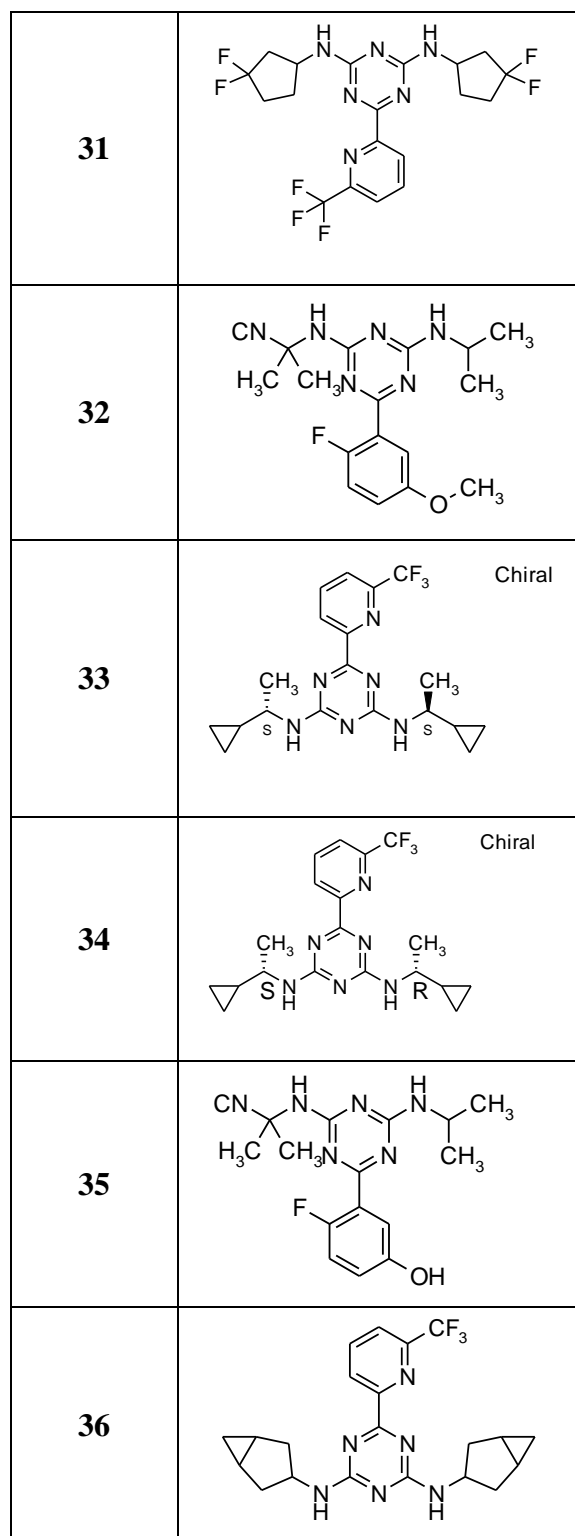
(3) 1,3,5-triazine-2,4-diamine, 6-(4-chloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-.

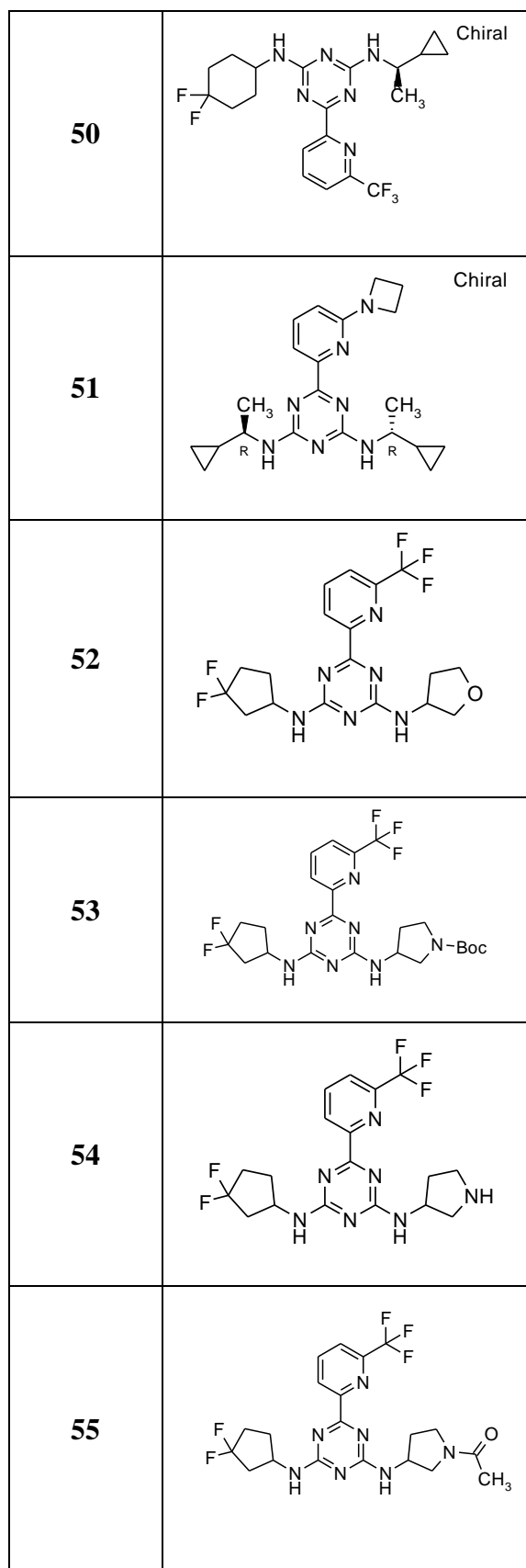
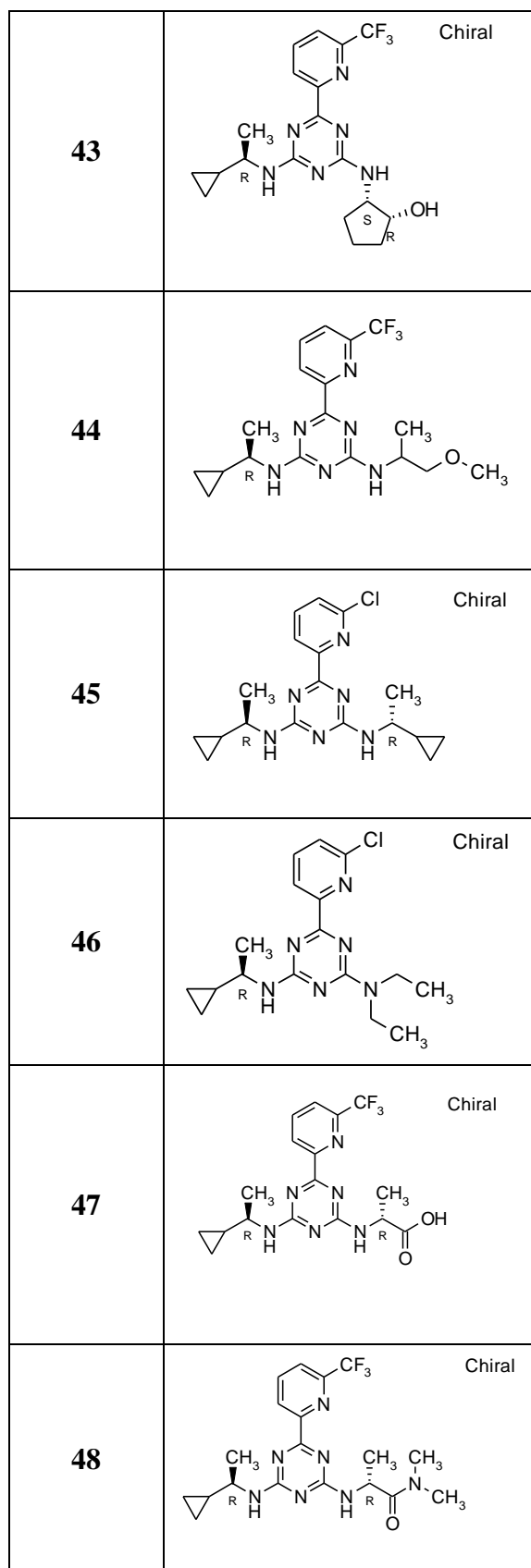
11. Përbërja e pretendimit 11 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj, ku unaza A është piridinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me halo ose -C₁-C₄ haloalkil.

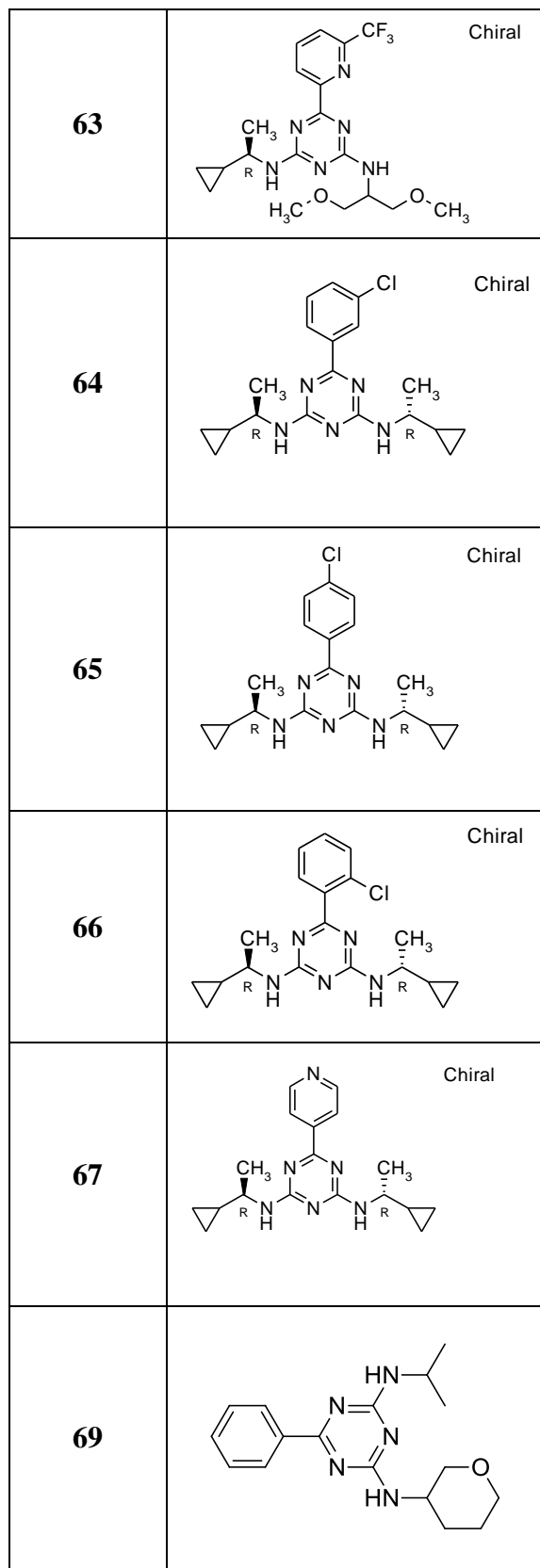
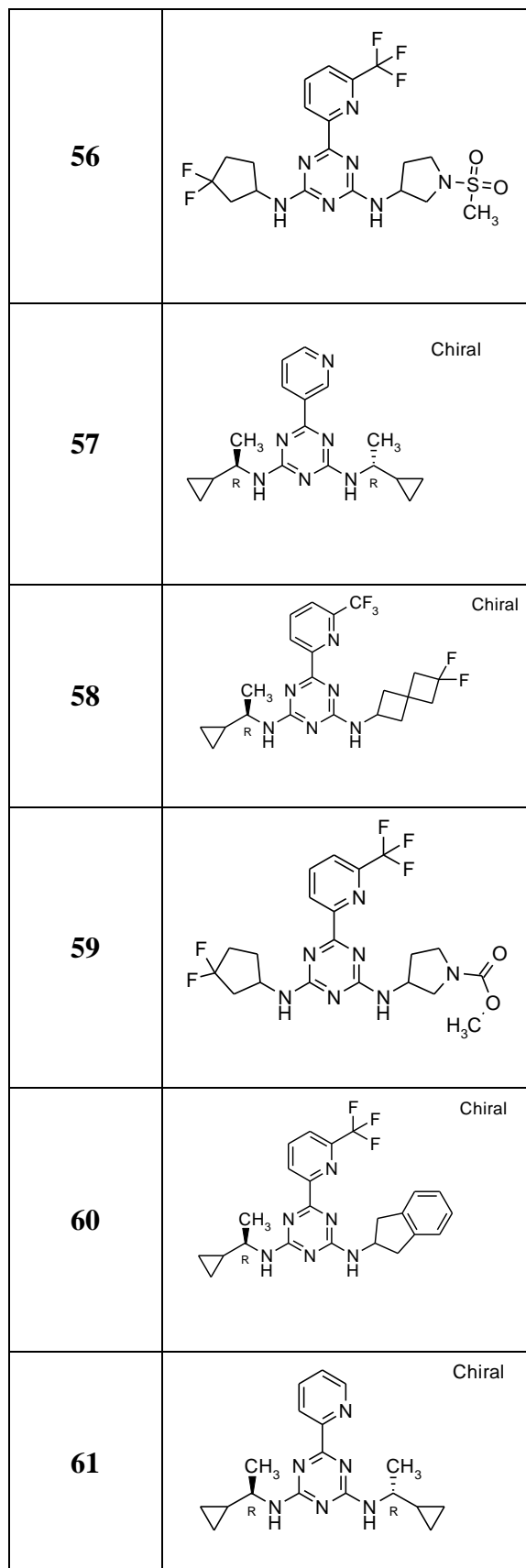
12. Një përbërje ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj, zgjedhur nga grupi i përbërë nga:

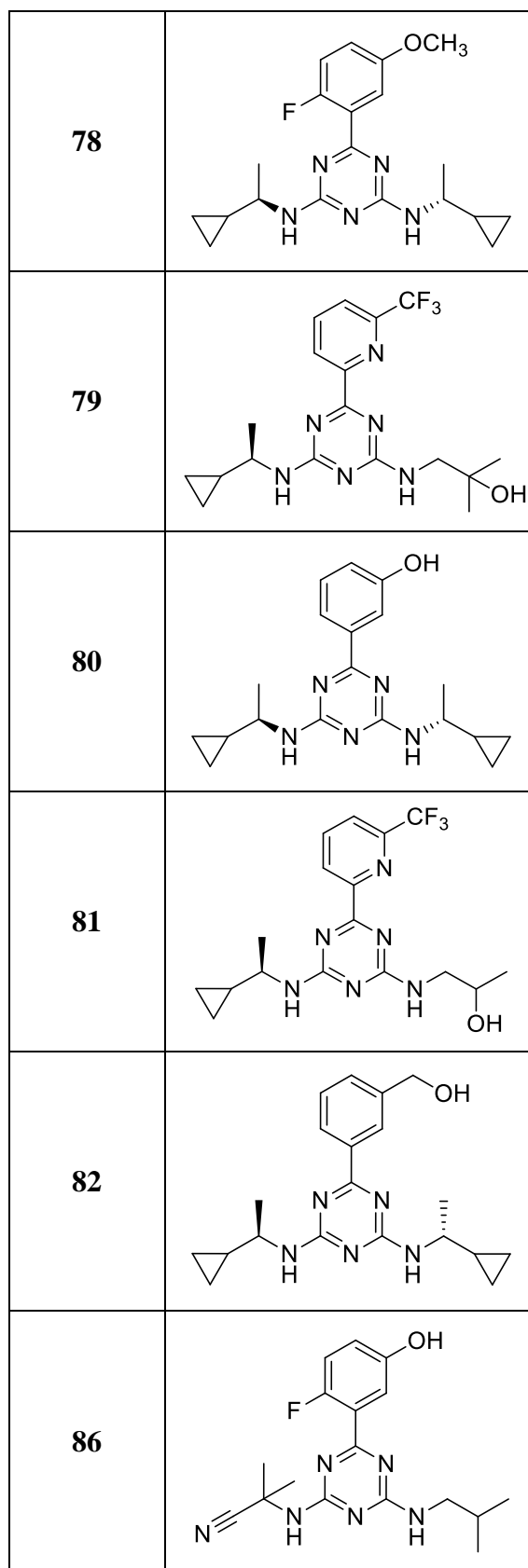
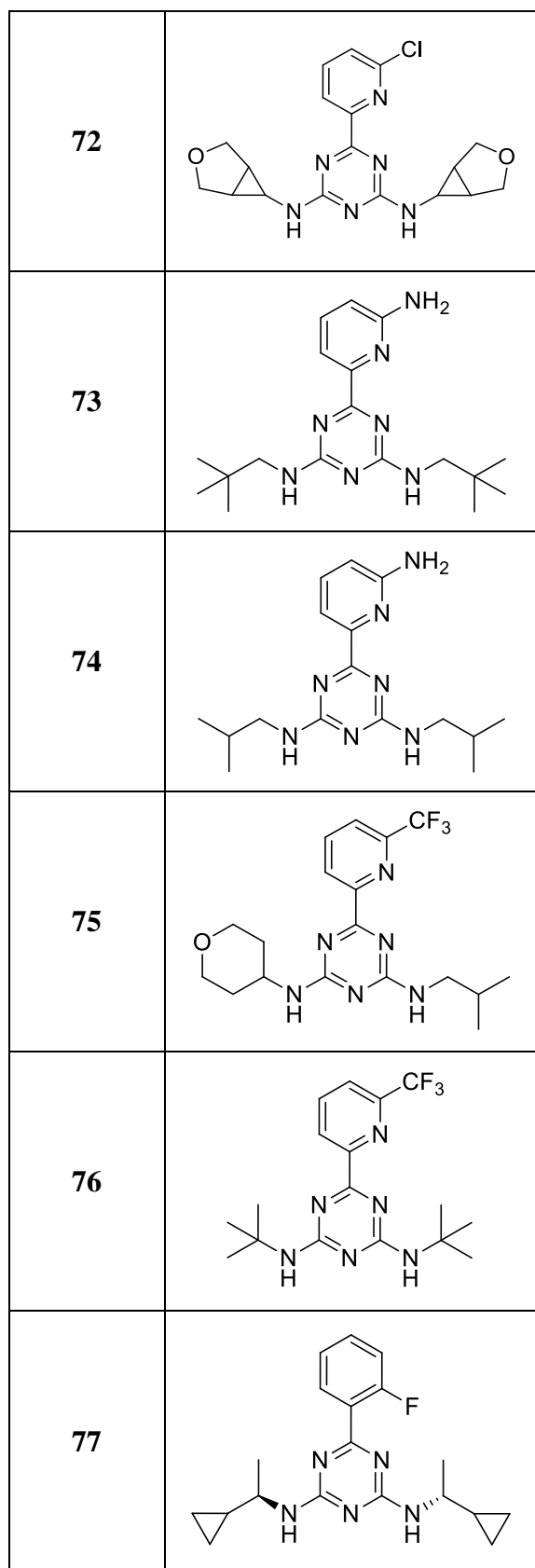


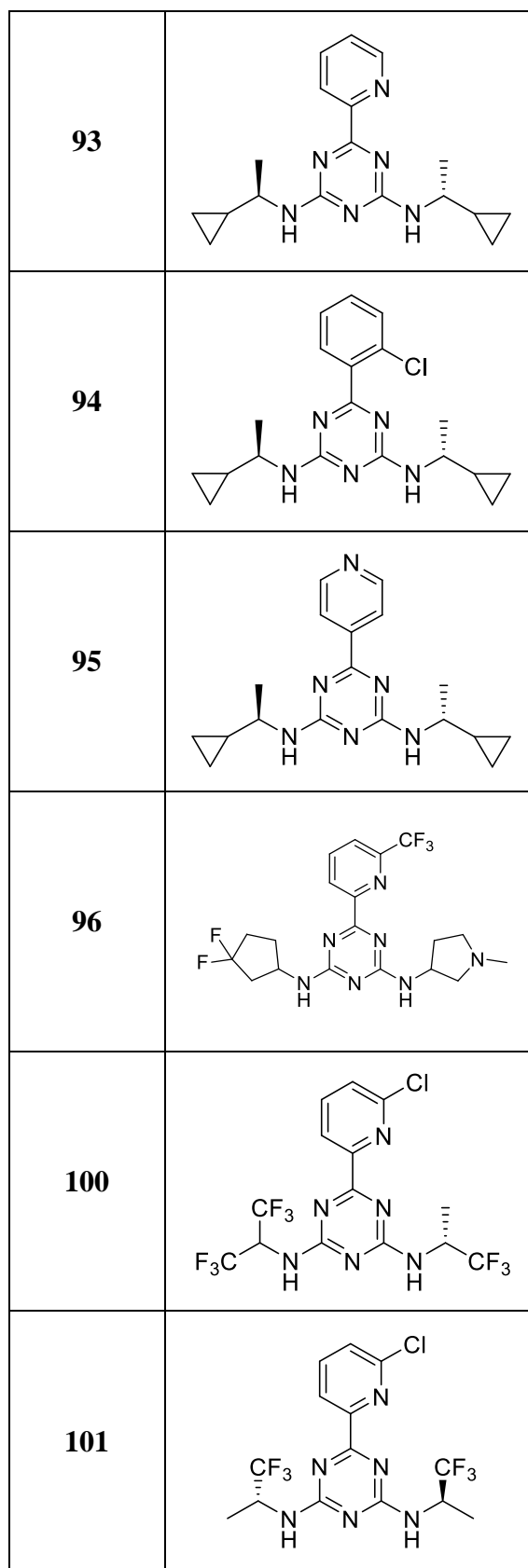
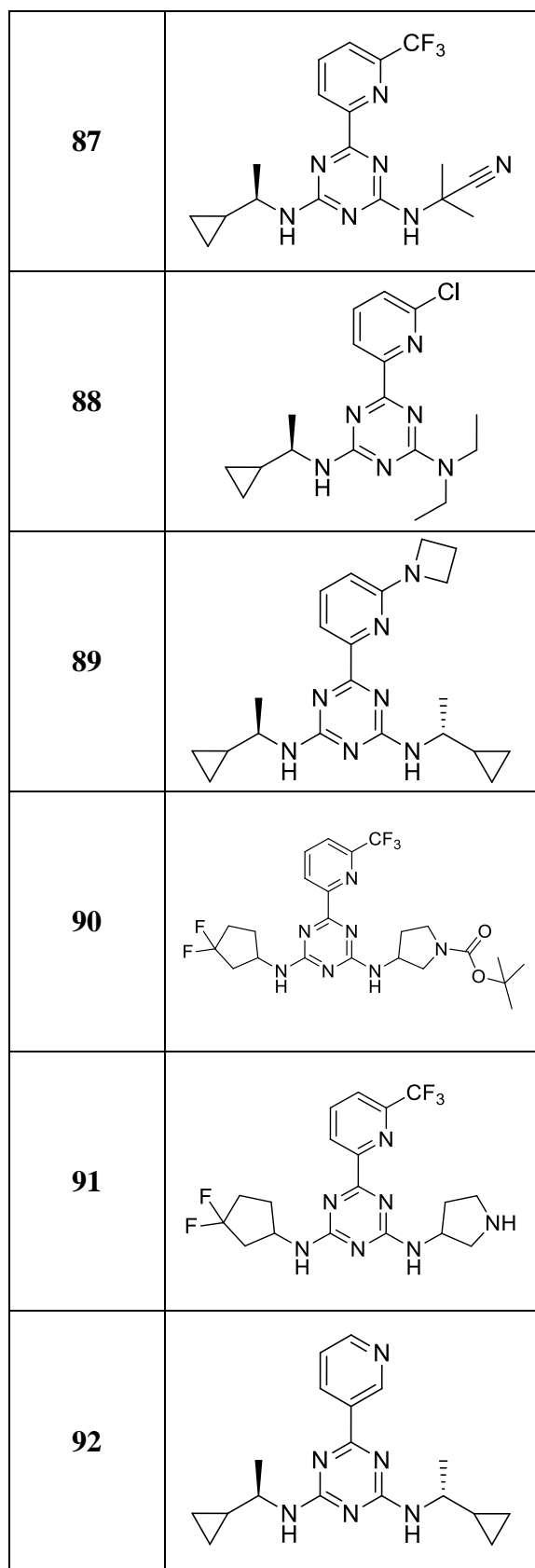


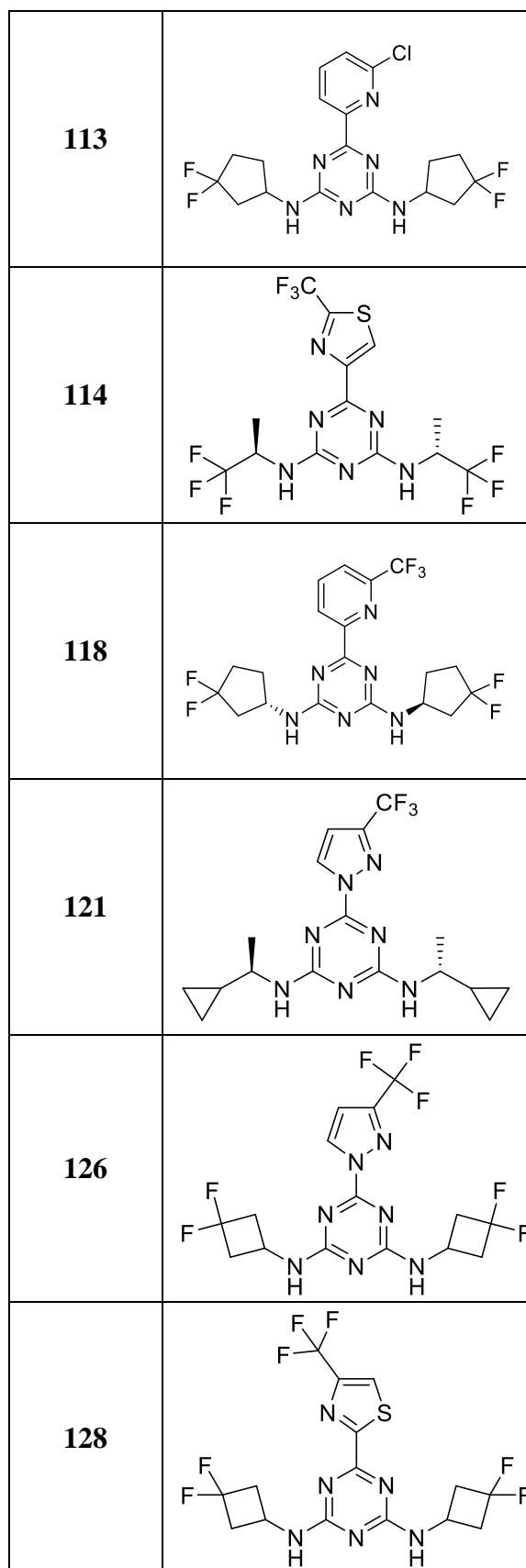
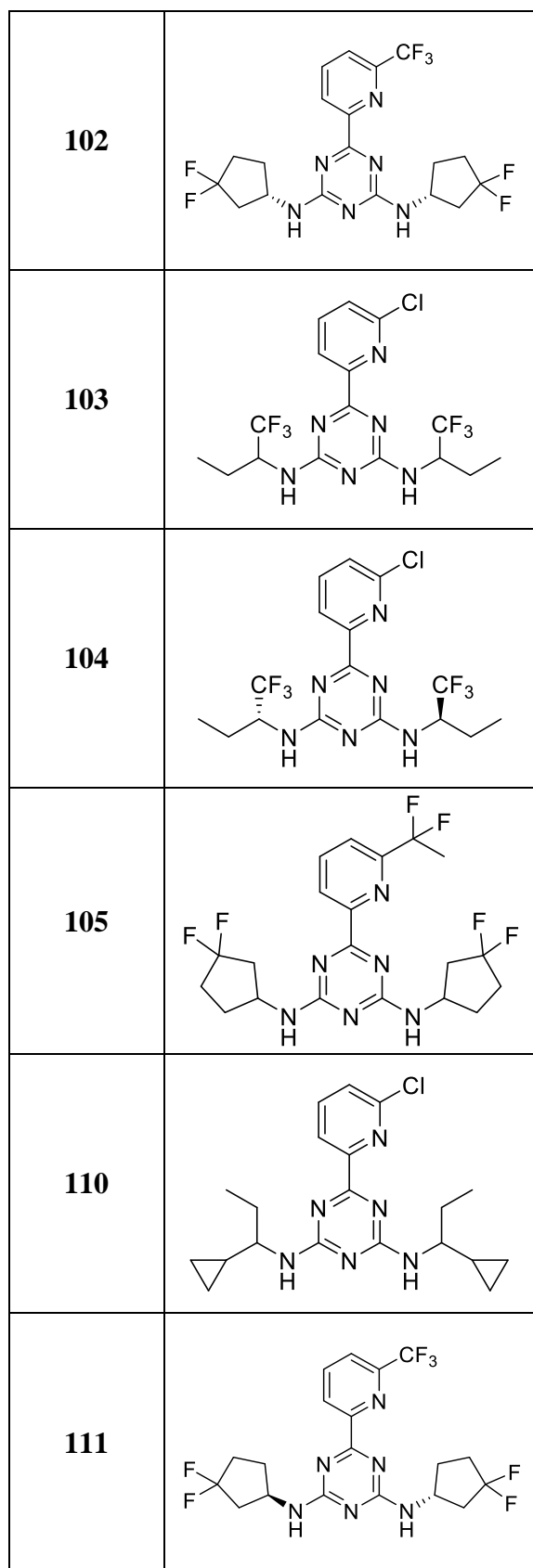


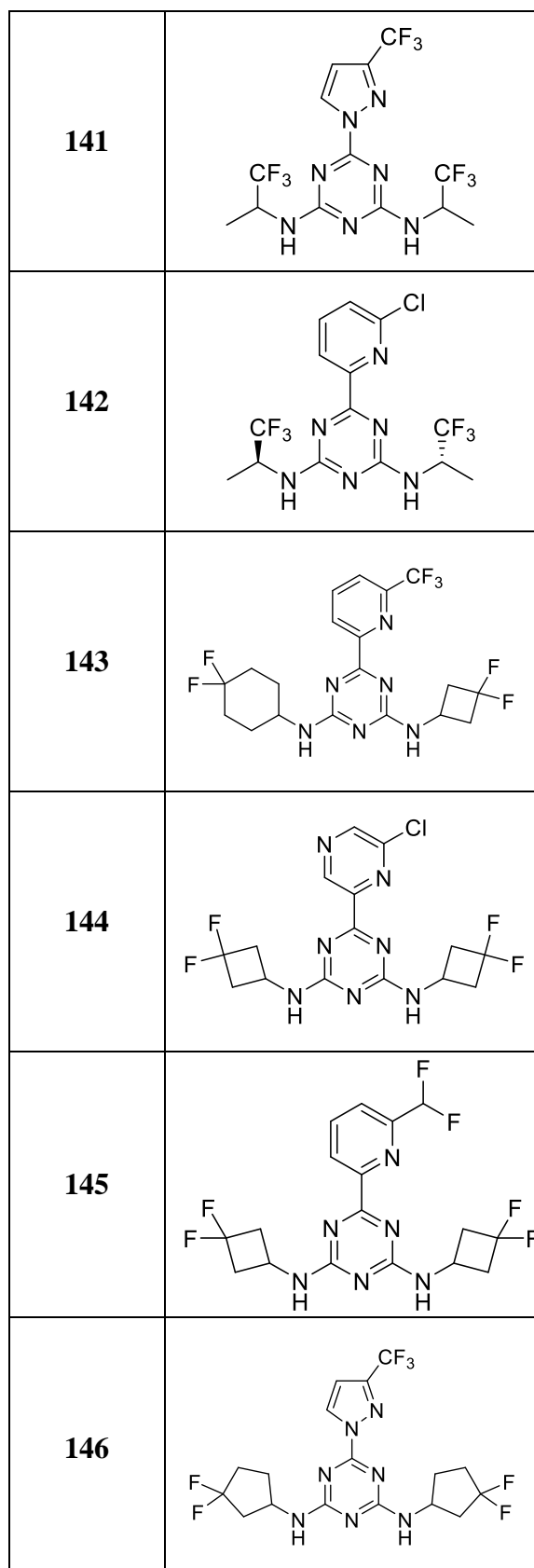
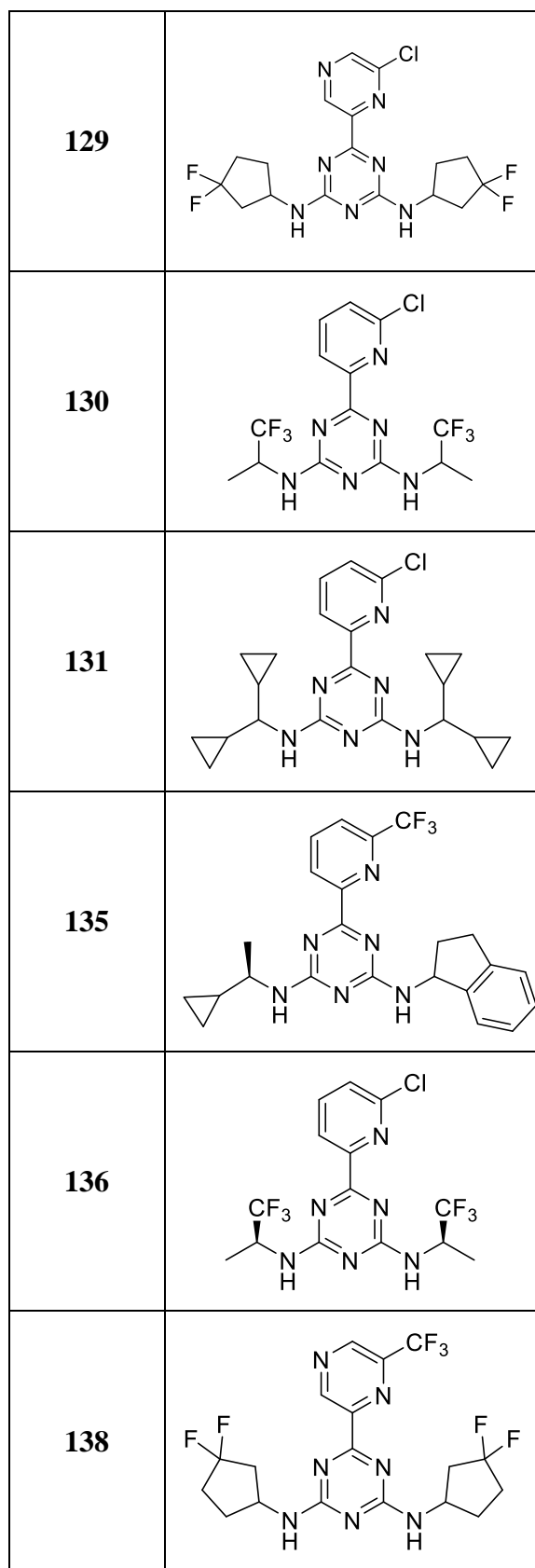


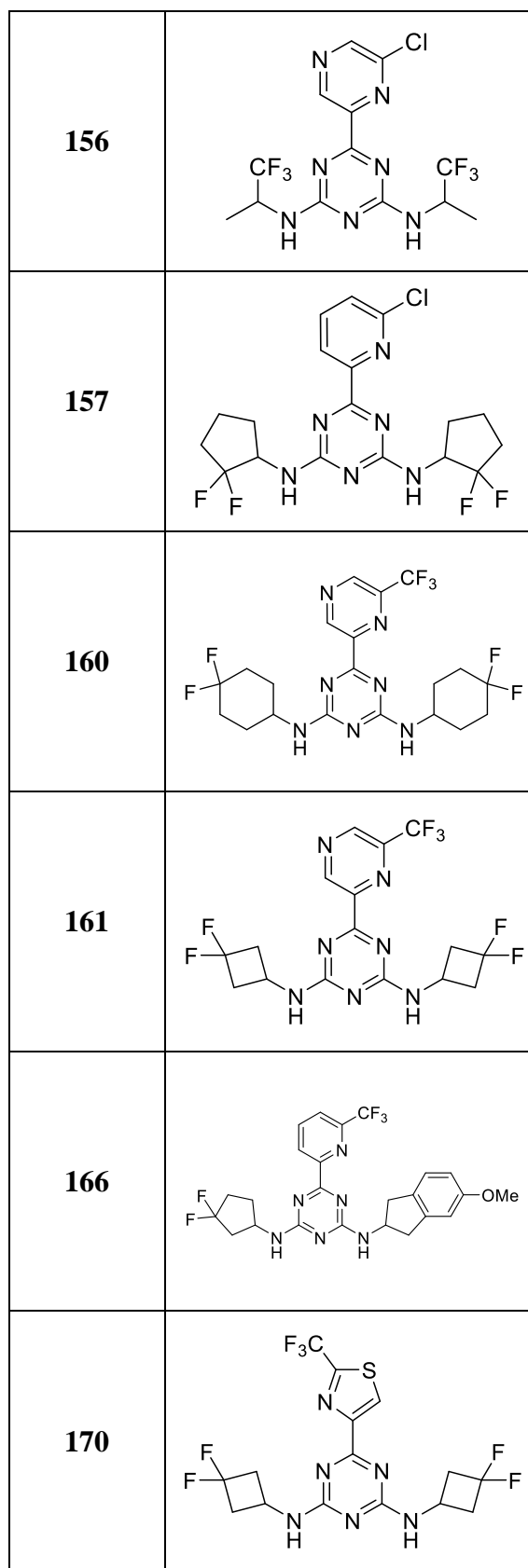
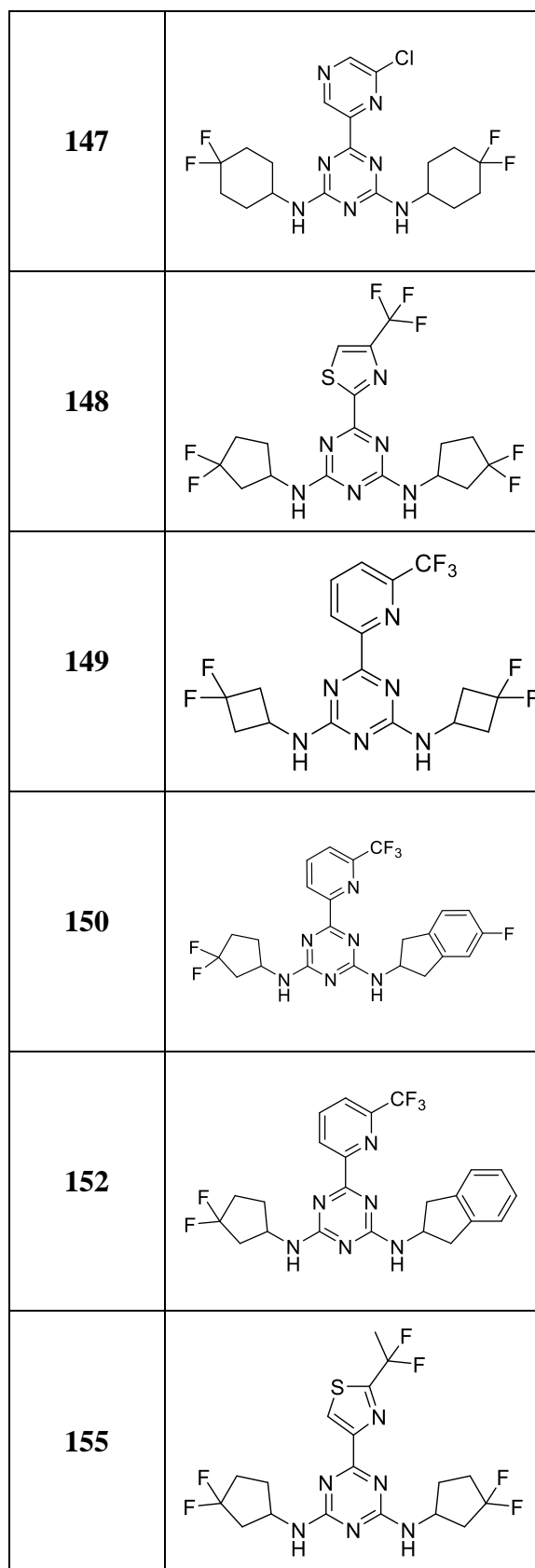


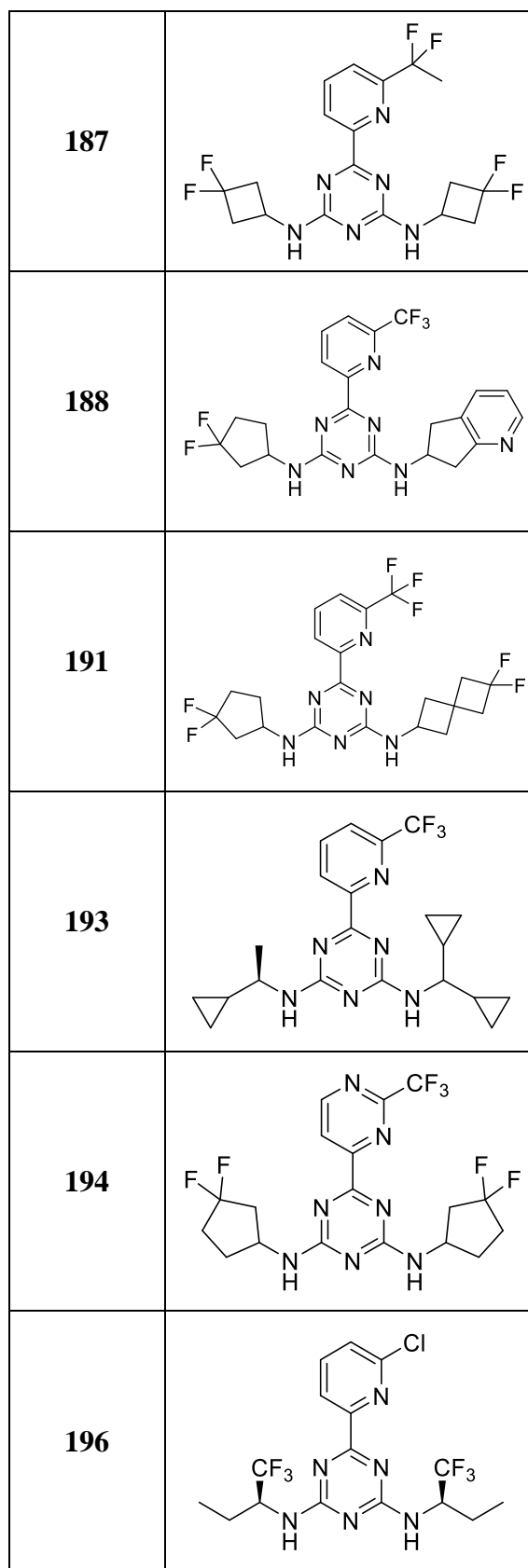
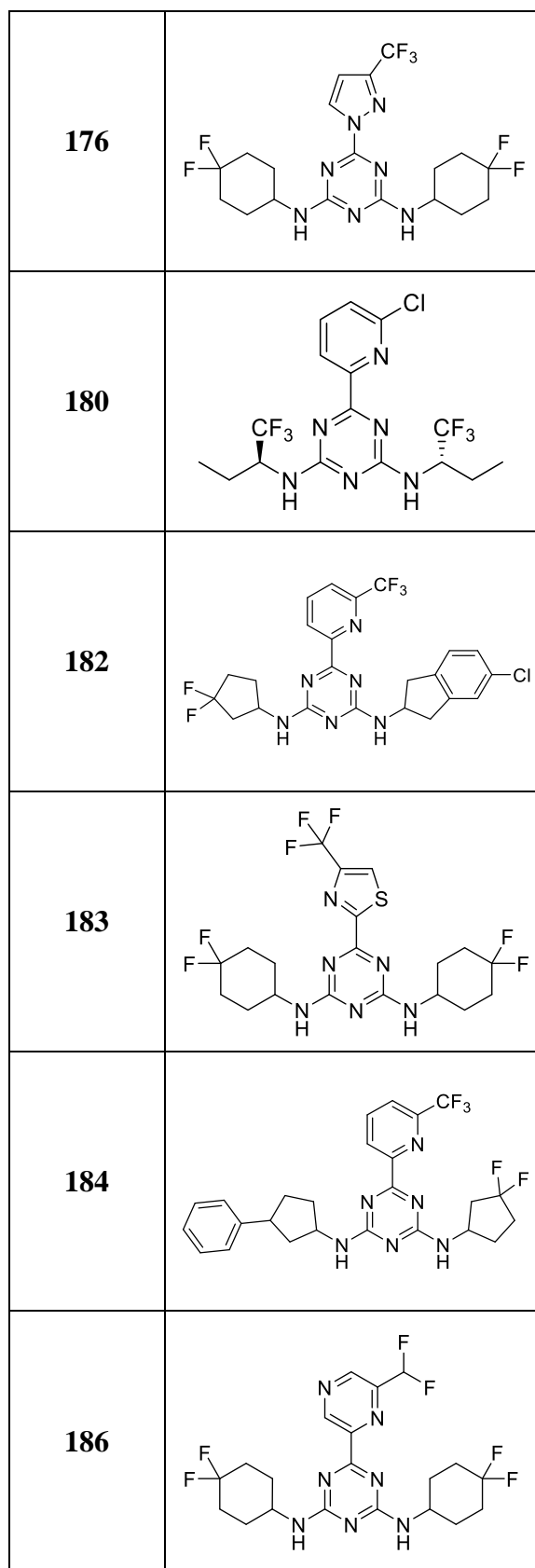


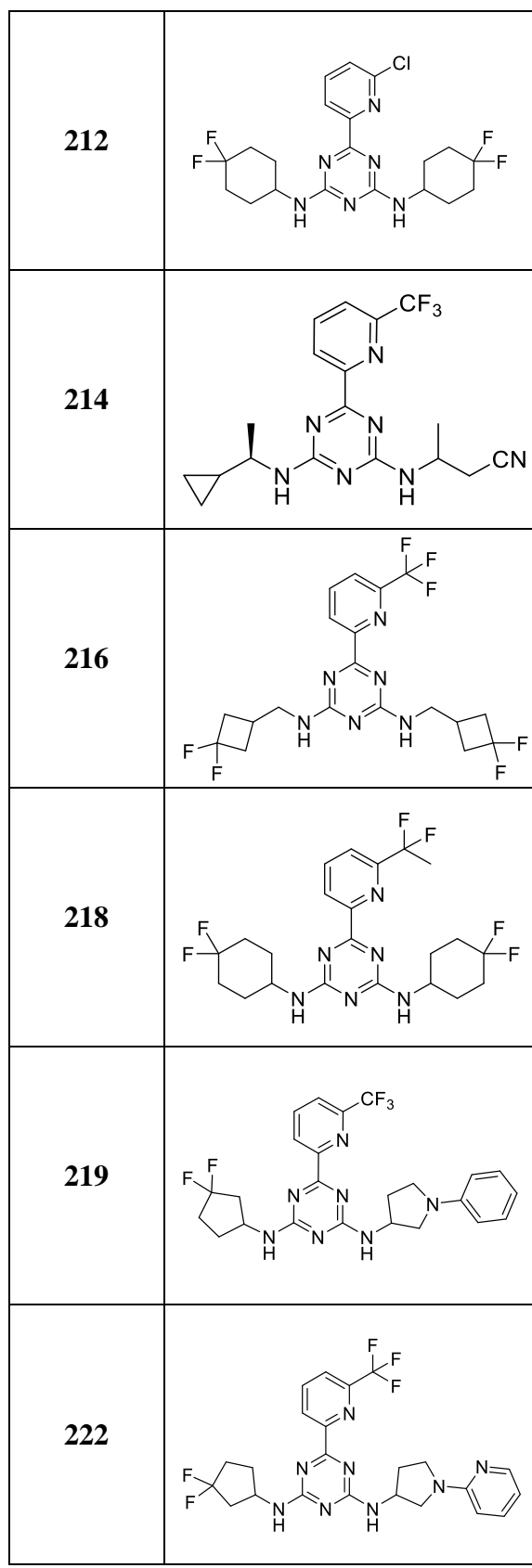
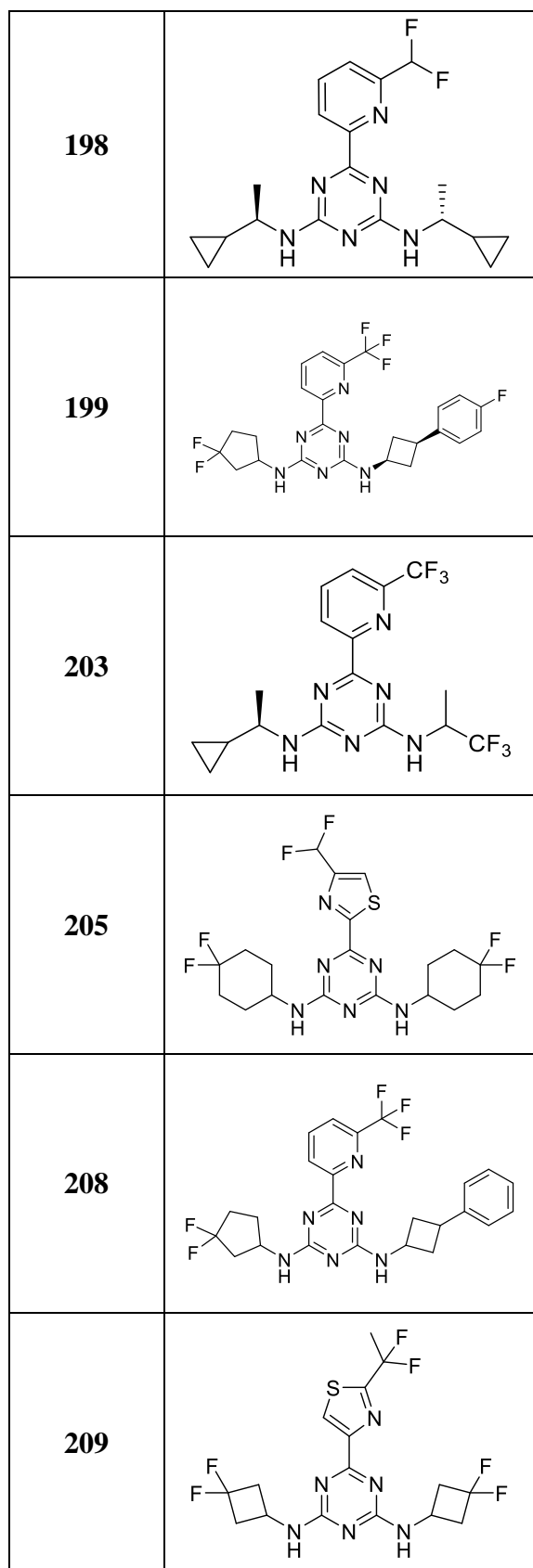


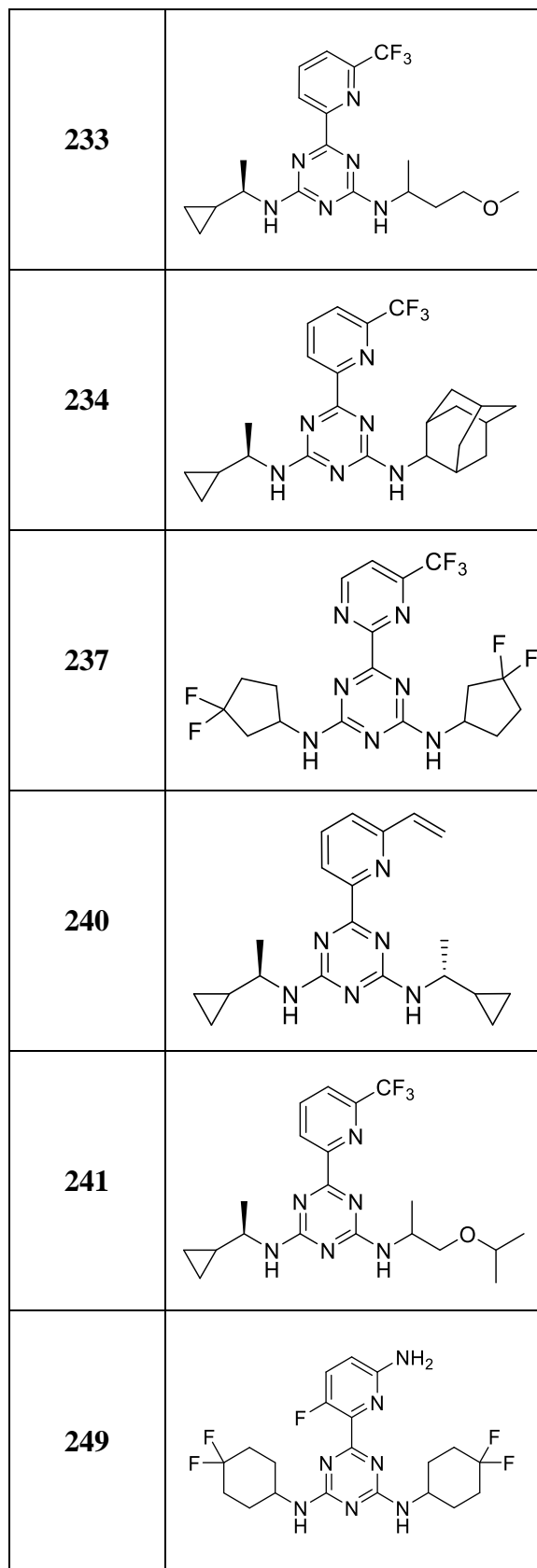
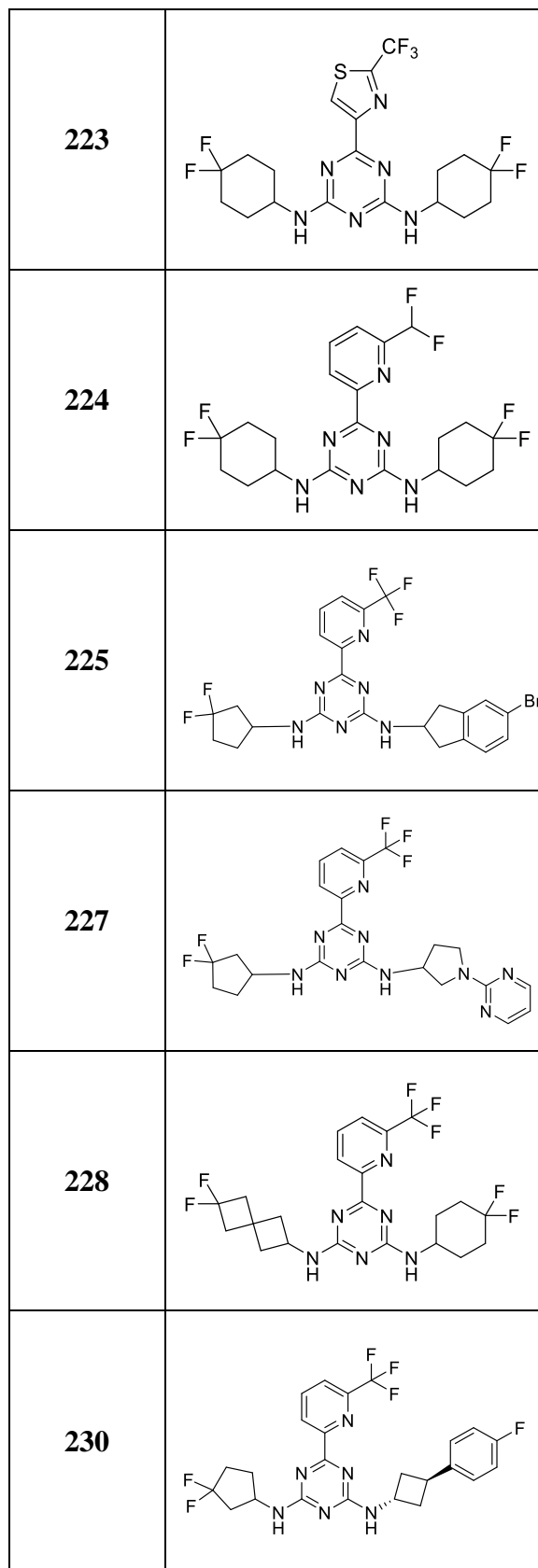


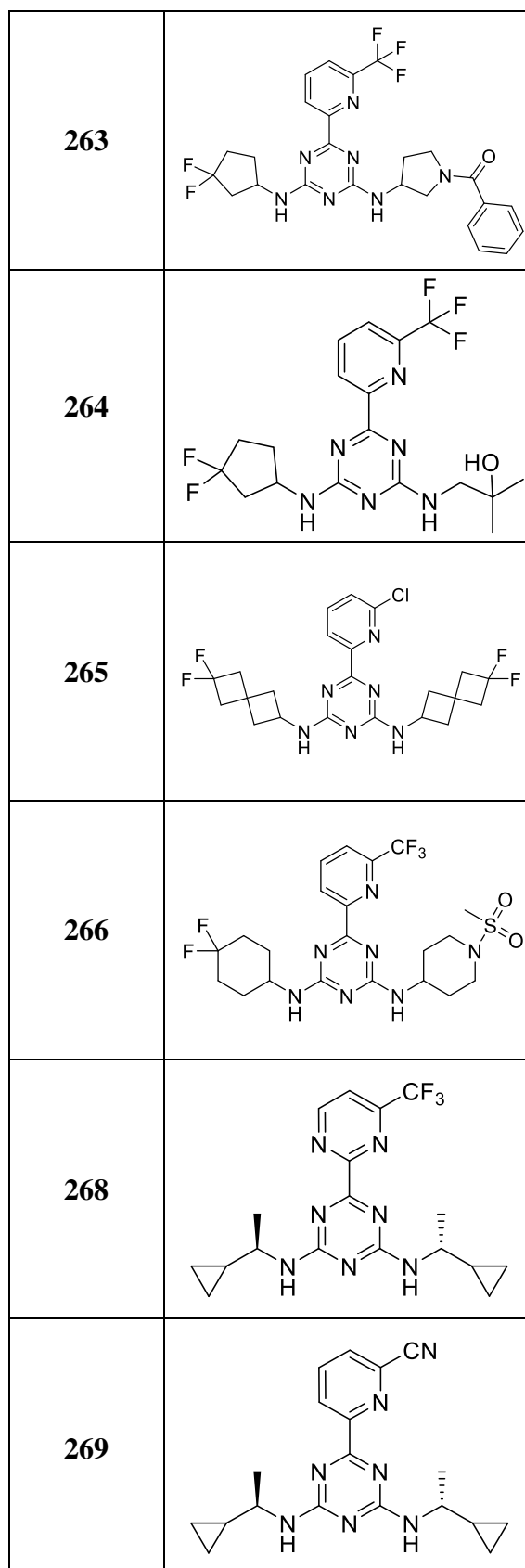
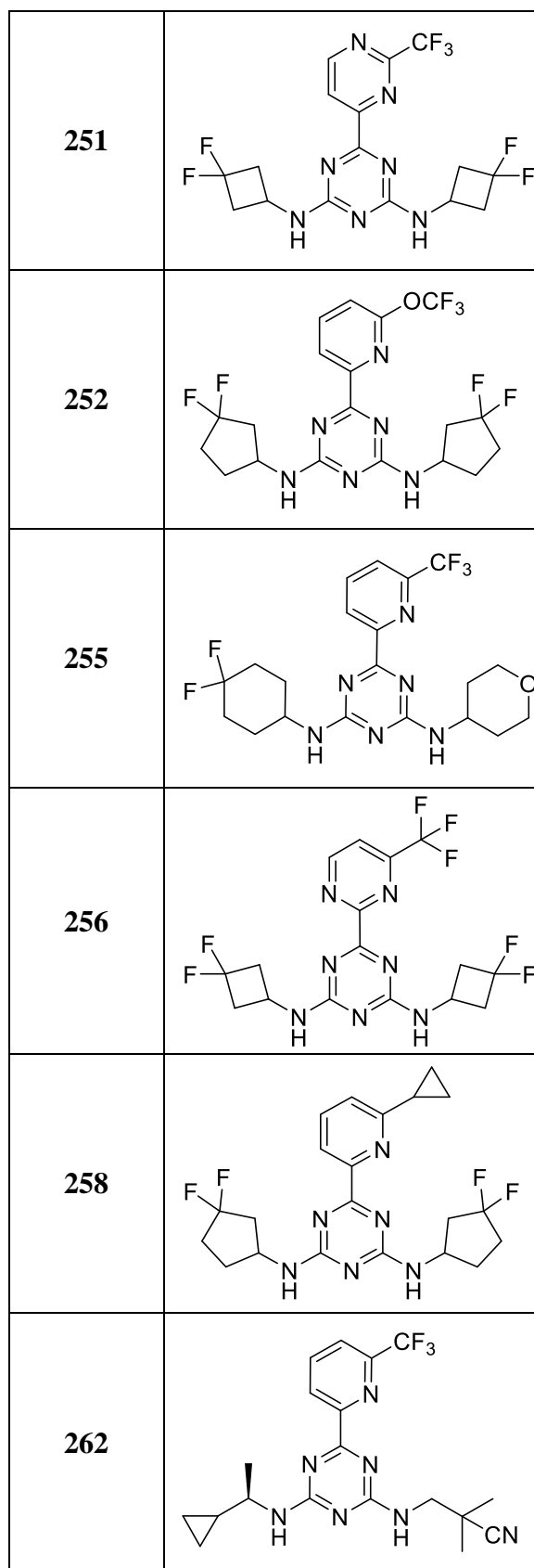


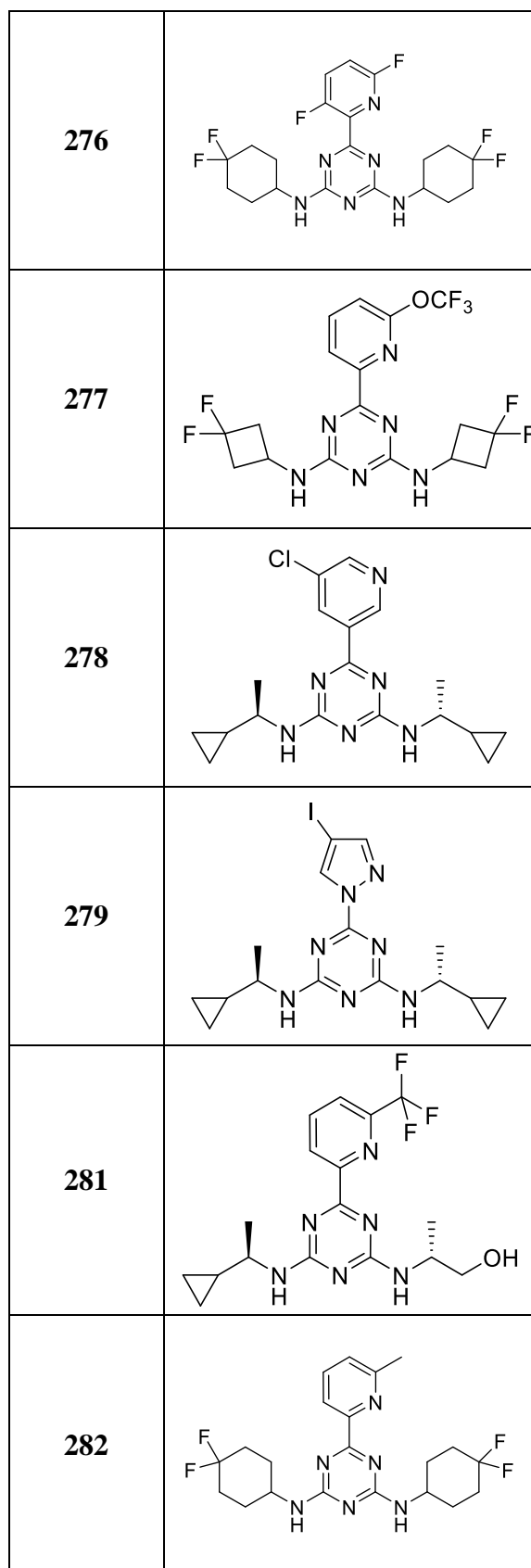
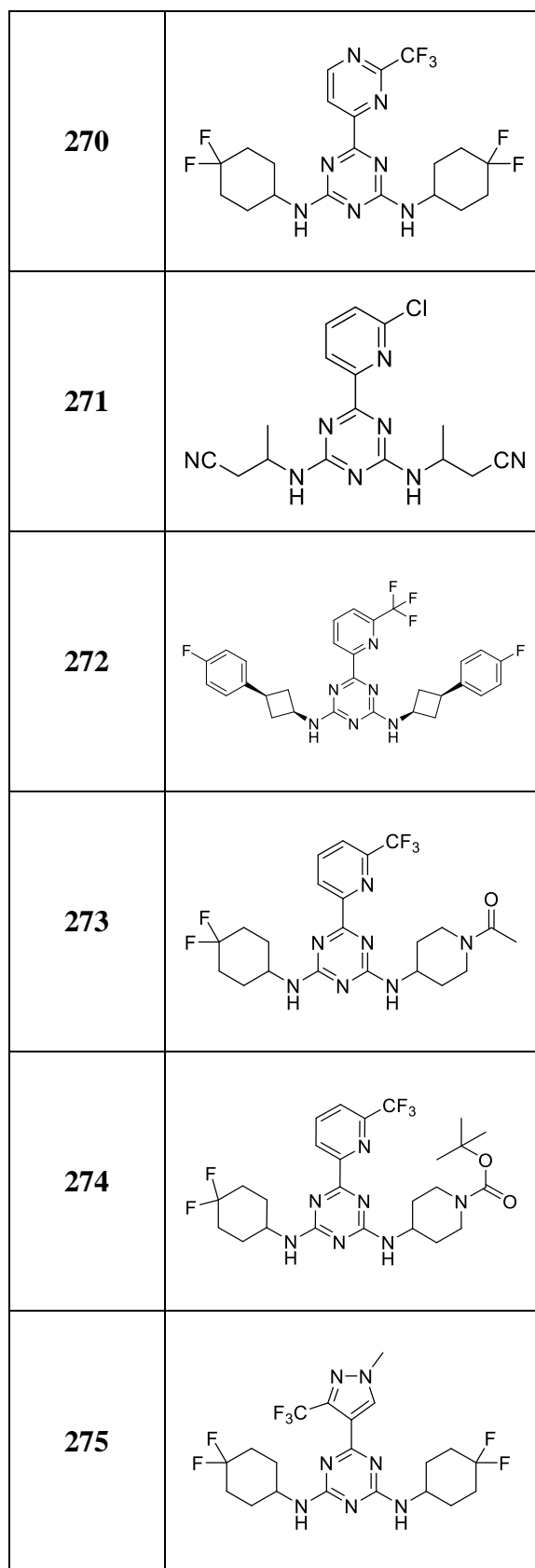


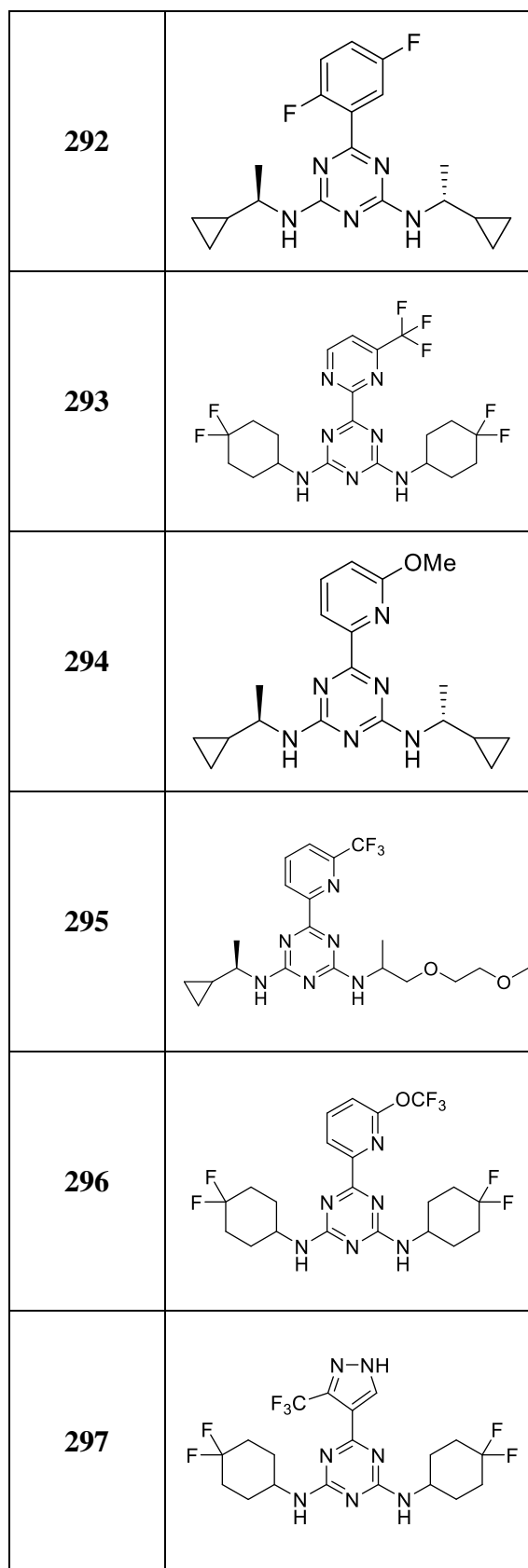
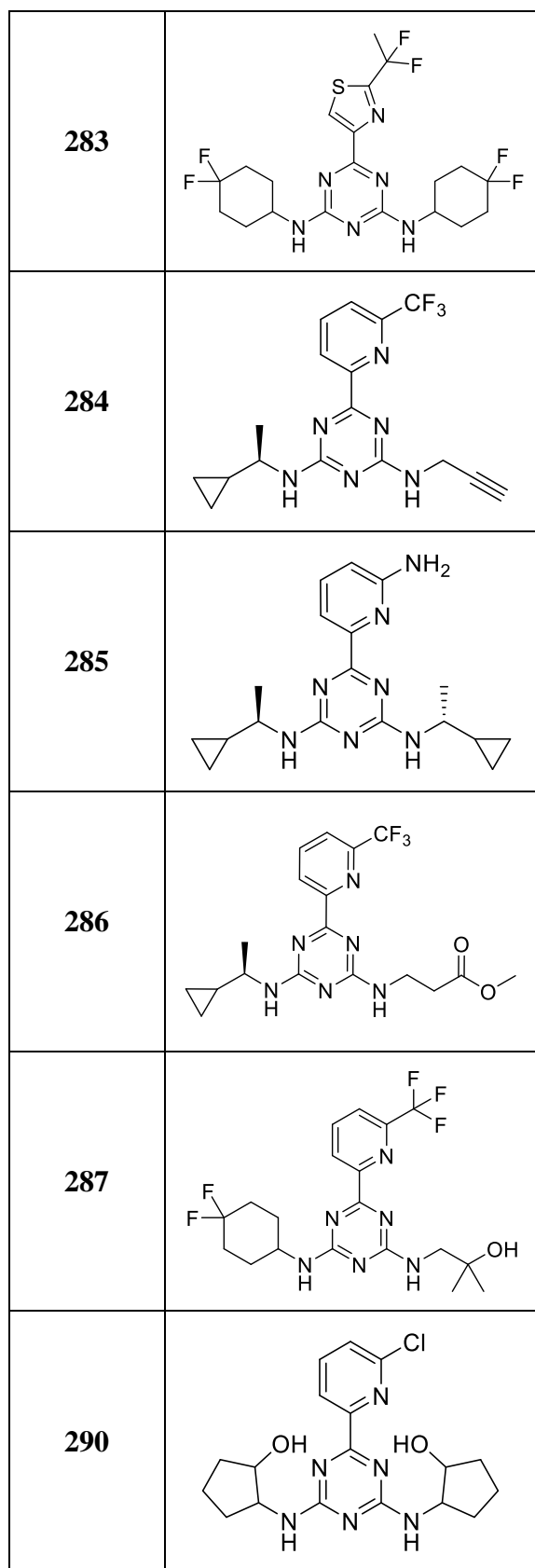


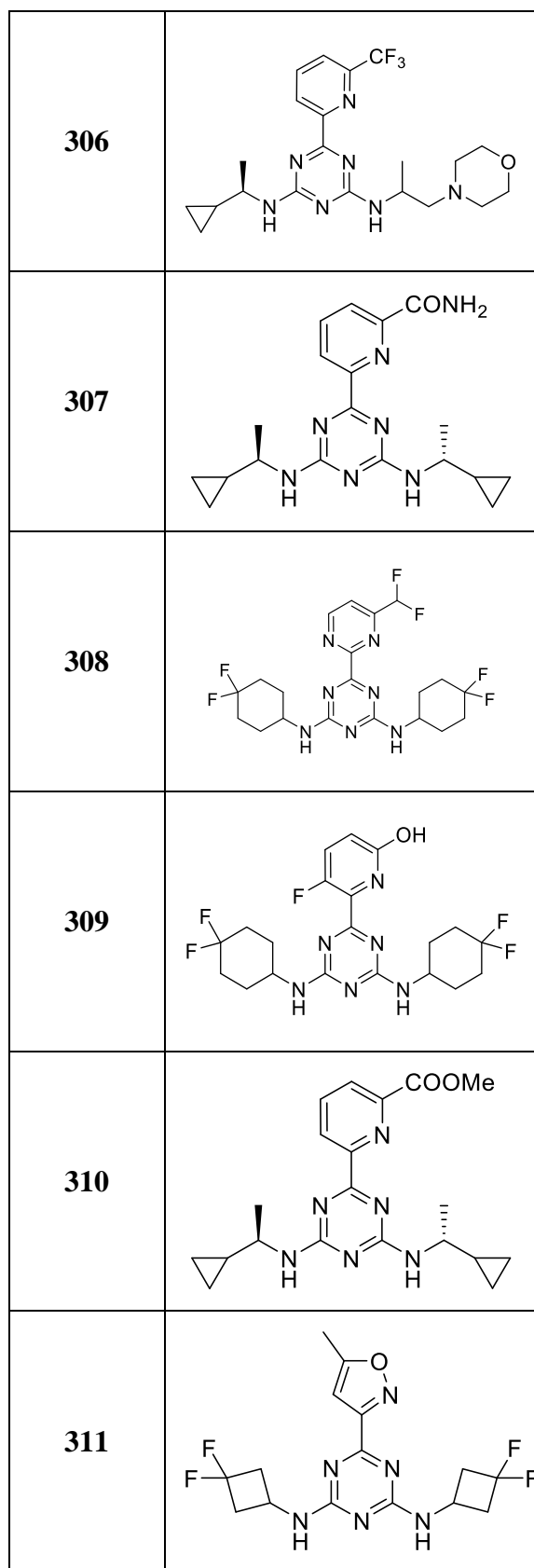
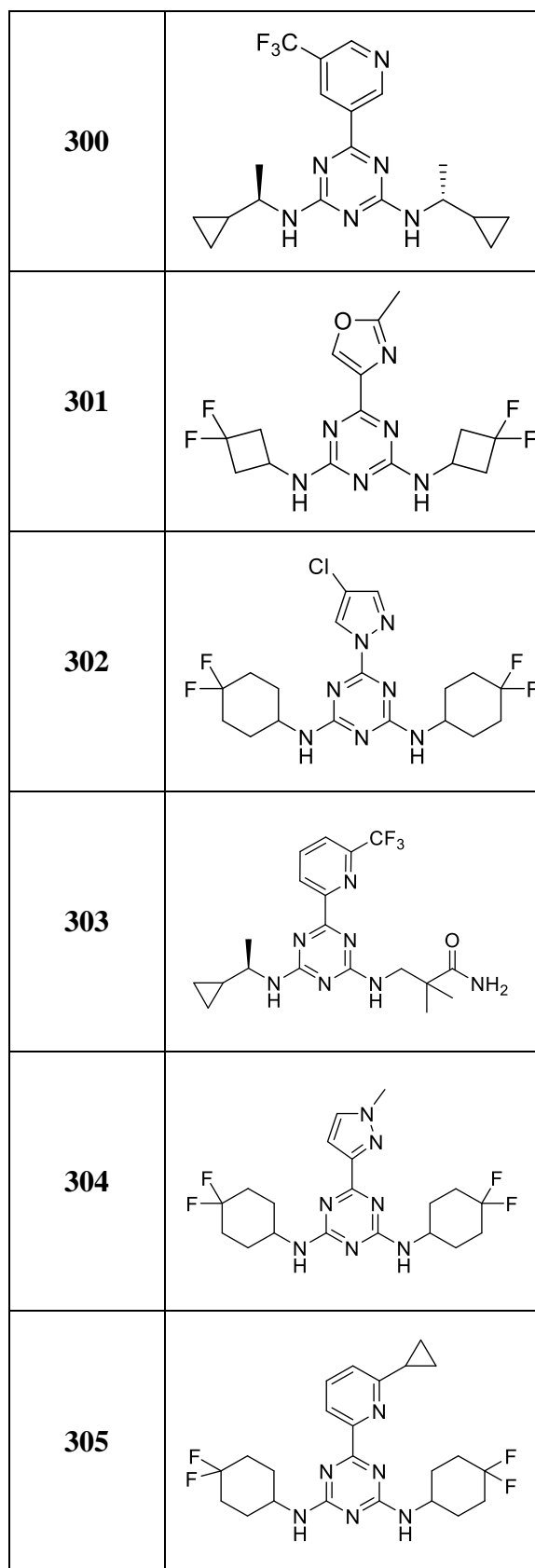


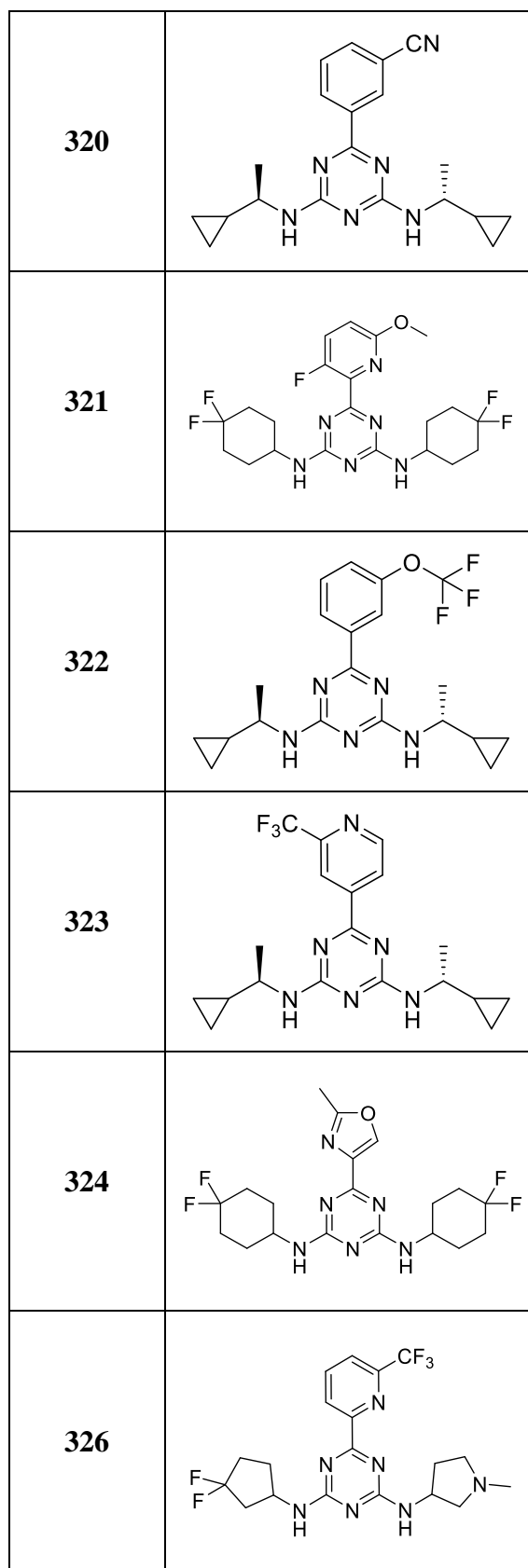
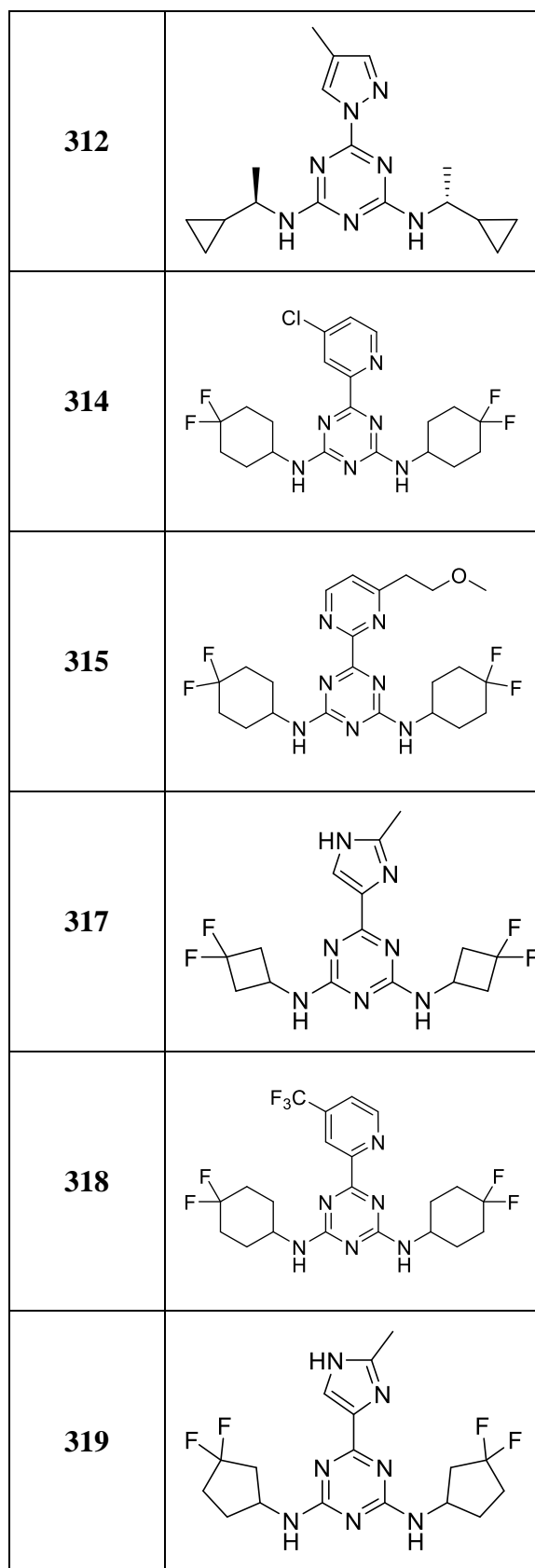


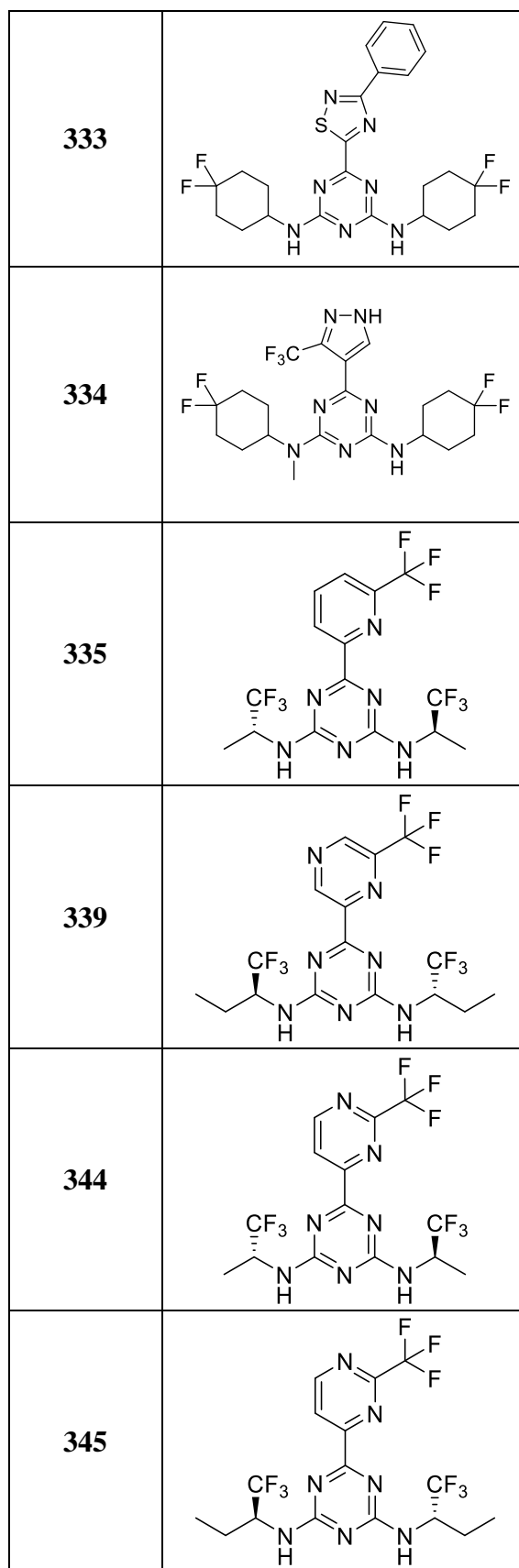
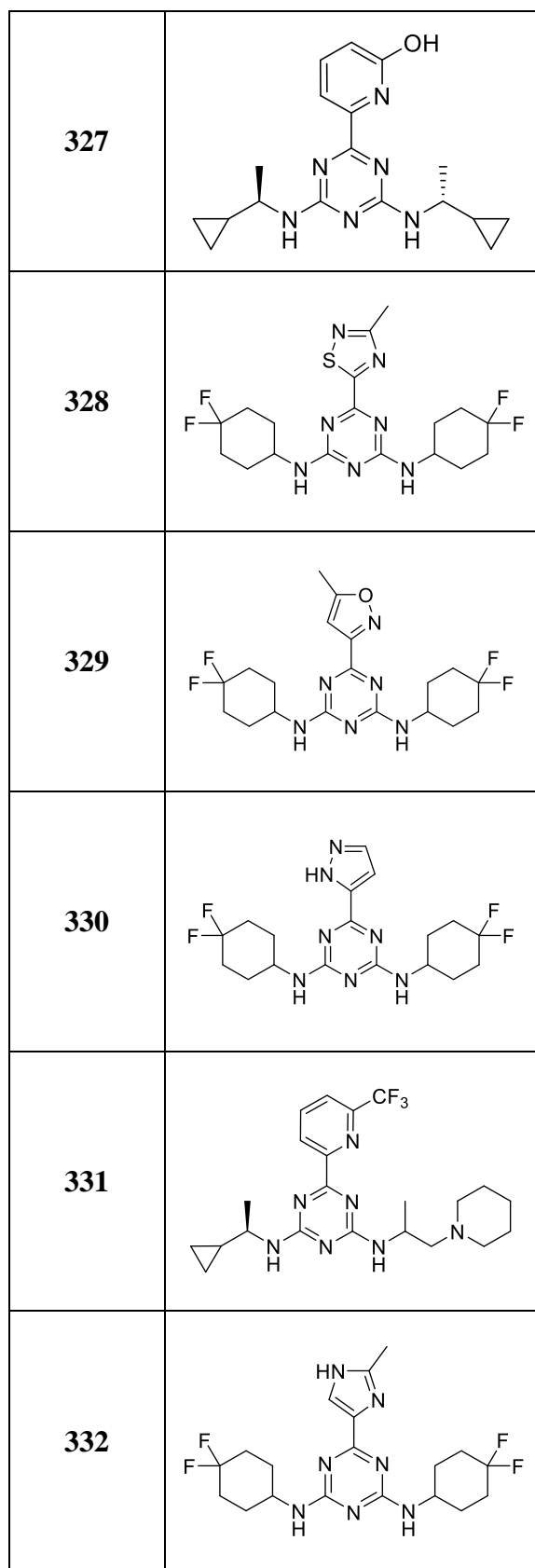


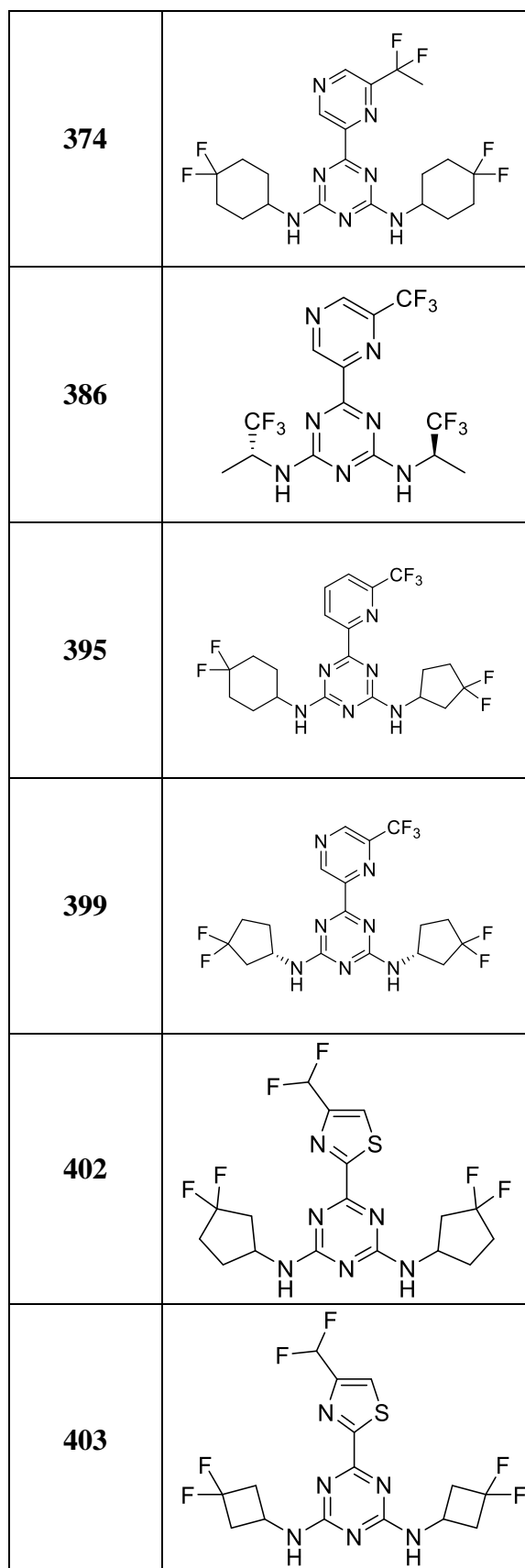
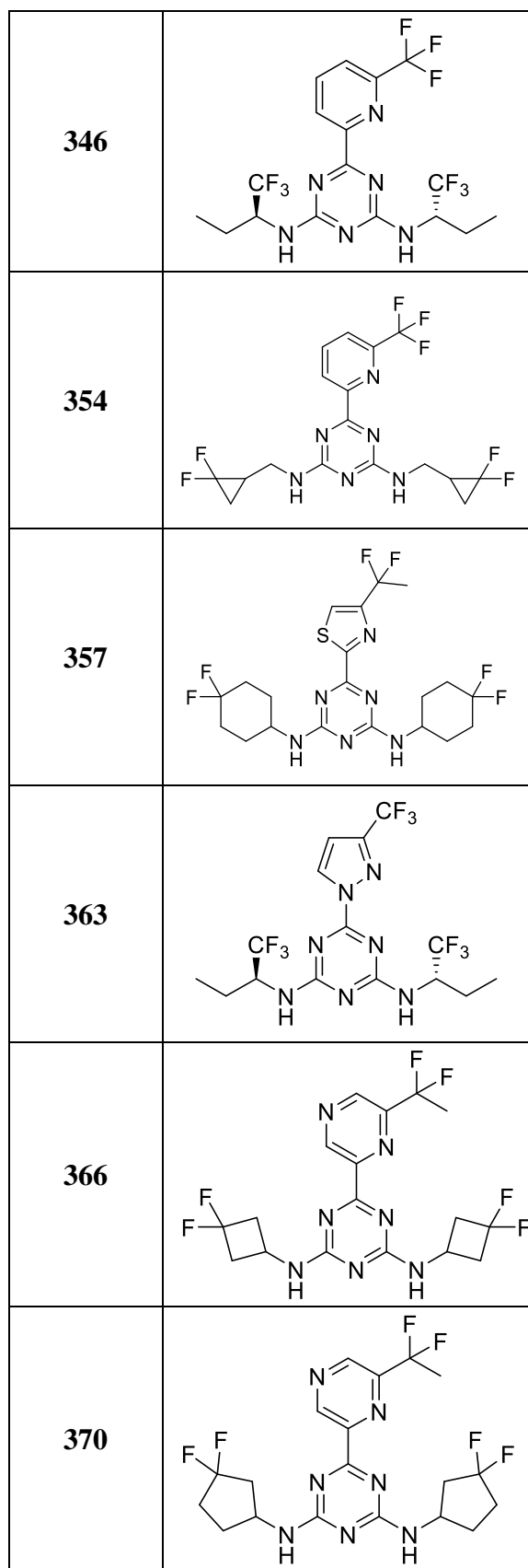


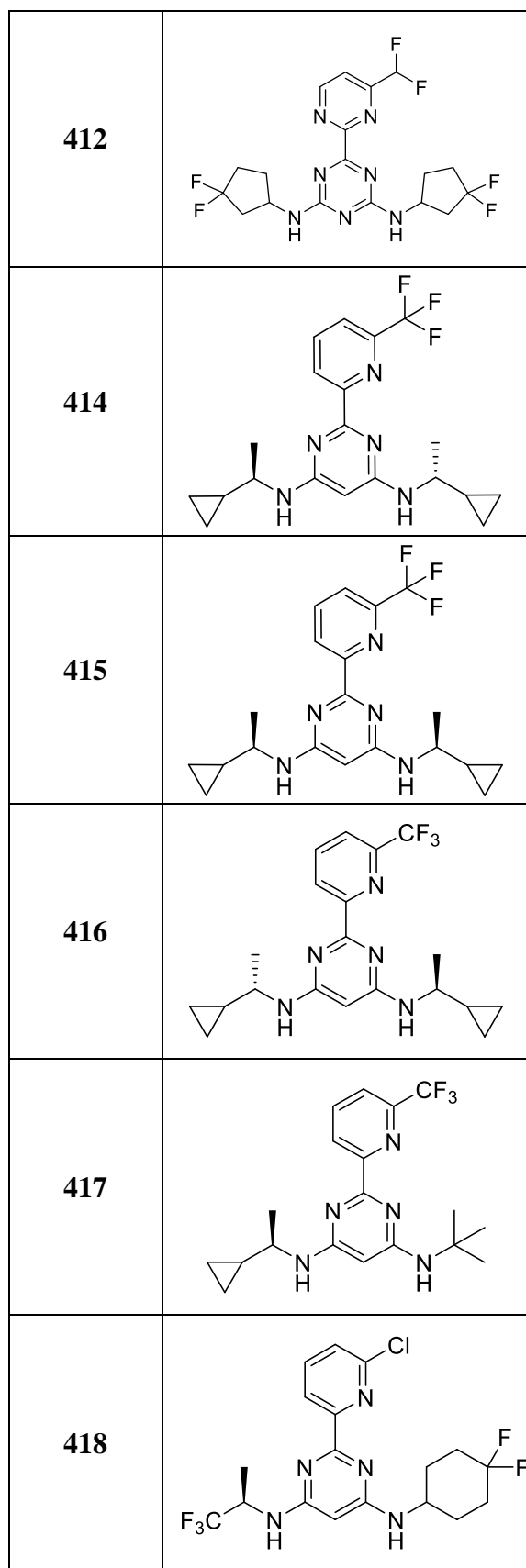
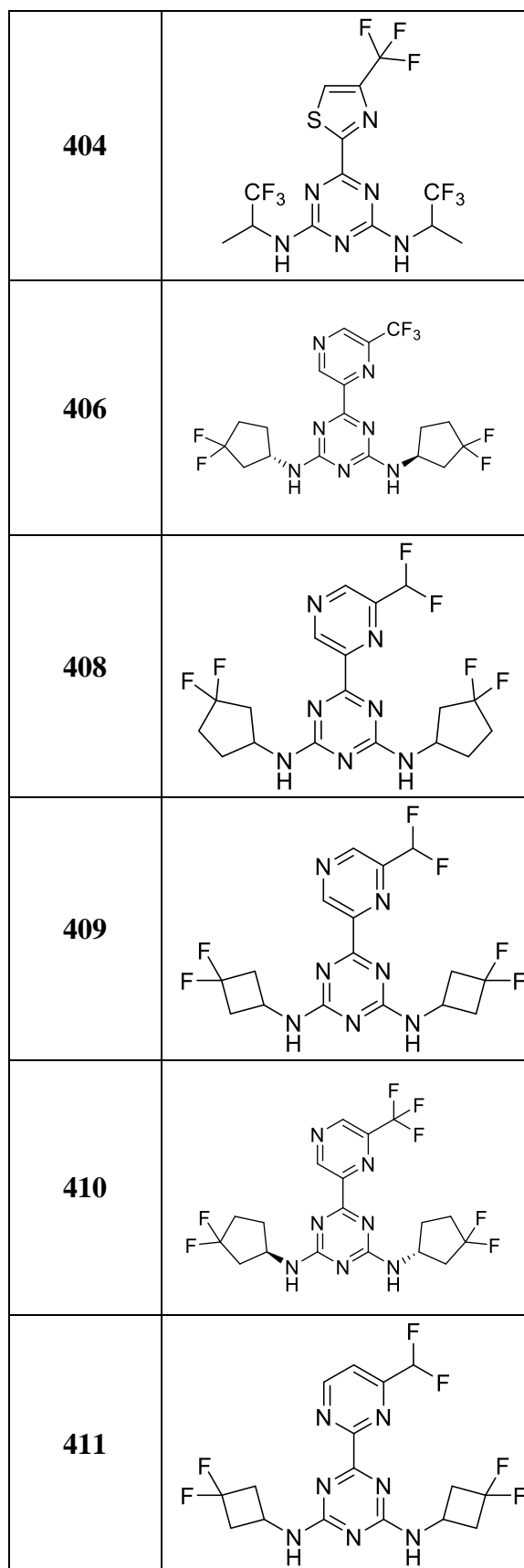






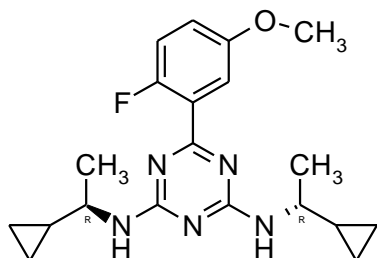




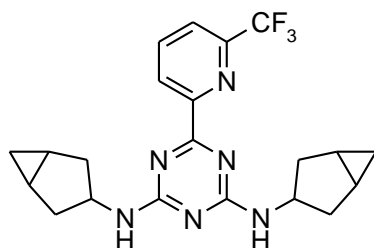


419	
420	
421	
422	
423	
424	

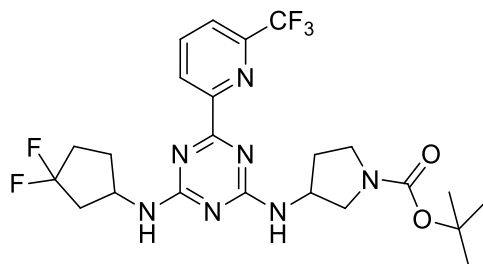
13. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



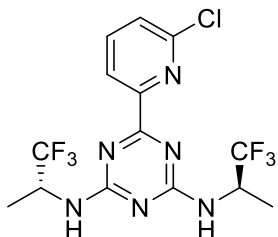
14. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



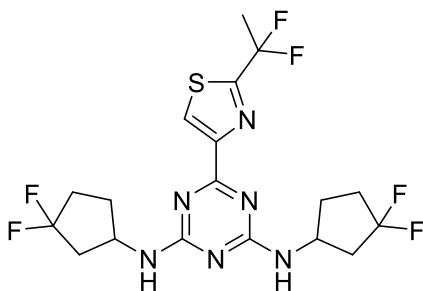
15. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



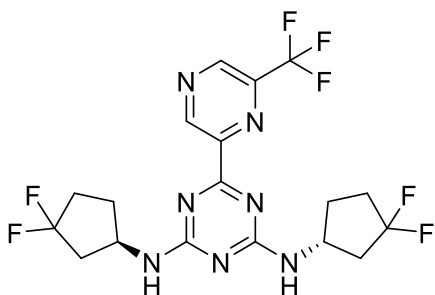
16. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



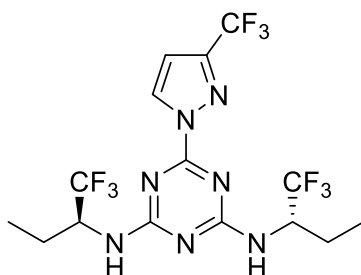
17. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



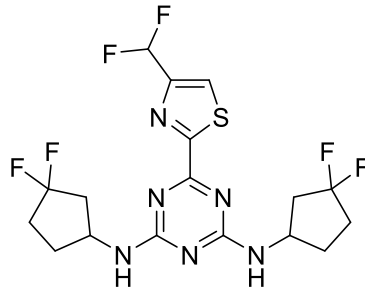
18. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



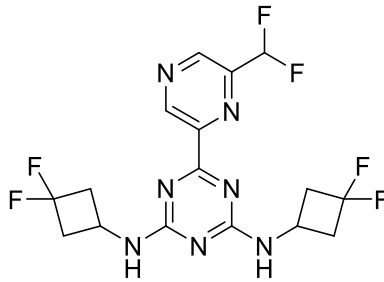
19. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



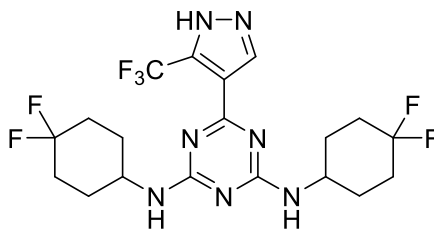
20. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



21. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:

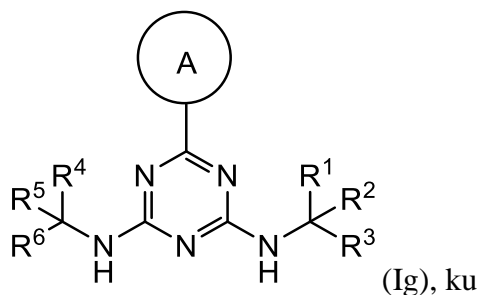


22. Përbërja e pretendimit 12 ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj që ka strukturën:



23. Një përbërje farmaceutike që përfshin një përbërje ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj i cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 9 ose 11 deri në 22, dhe një transportues i pranueshëm farmaceutikisht.

24. Një përbërje farmaceutike që përfshin një përbërje që ka Formulën Ig ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj:



unaza A është an në mënyrë opsionale një monociklik aril ose monociklik heteroaril i zëvendësuar 5-6 elementë;

R^3 dhe R^6 janë që të dyja hidrogjen;

R^1 dhe R^4 janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga C_1 - C_4 alkil dhe C_1 - C_4 haloalkil; dhe

R^2 dhe R^5 janë secili -(C_1 - C_6 alkil); ose

R^1 dhe R^2 janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale një monociklik karbociklil të zëvendësuar; ose

R^4 dhe R^5 janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale një monociklik karbociklil të zëvendësuar;

ku:

(i) unaza A nuk është në mënyrë opsionale triazolil i zëvendësuar, ose 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il,

(ii) kur R^1 dhe R^2 janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar një cikloheksil të pazëvendësuar, dhe R^4 dhe R^5 janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar një cikloheksil të pazëvendësuar, më tej A nuk është një 1-pirazolil i dizëvendësuar ose një fenil i pazëvendësuar;

(iii) përbërja nuk është zgjedhur nga grupi:

(1) 6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletal)-1,3,5-Triazine-2,4-diamine; ose

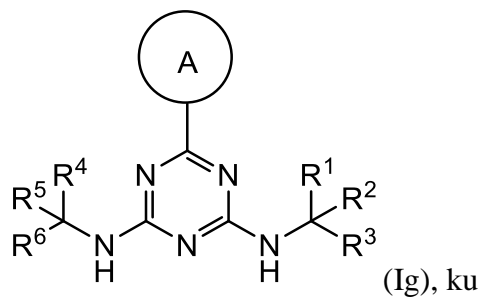
(2) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazine-2,4-diamine;

dhe një transportues i pranueshëm farmaceutikisht.

25. Përbërja farmaceutike e cdonjë prej pretendimeve 23 deri në 24, më tej përfshin një agjent terapeutik dytësor të dobishëm në trajtimin e kancerit.

26. Një përbërje, ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj, ose përbërja farmaceutike e cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 9 ose 11 deri në 25 për përdorim në një metodë të trajtimit të një kanceri të karakterizuar nga prezenca e një mutacioni IDH1, ku mutacioni IDH1 rezulton në një aftësi të re të enzimës për të katalizuar reduktimin e NADPH-të varur të α -ketoglutarate në $R(-)$ -2-hidroksiglutarate në një pacient.

27. Një përbërje që ka Formulën Ig ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj:



unaza A është në mënyrë opsionale një monociklik aril ose monociklik heteroaril i zëvendësuar 5-6 elementë;

R³ dhe R⁶ janë që të dyja hidrogjen;

R¹ dhe R⁴ janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga C₁-C₄ alkil dhe C₁-C₄ haloalkil; dhe

R² dhe R⁵ janë secili -(C₁-C₆ alkil); ose

R¹ dhe R² janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale një karbociklik monociklik të zëvendësuar; ose

R⁴ dhe R⁵ janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar në mënyrë opsionale një karbociklik monociklik të zëvendësuar;

ku:

(i) unaza A nuk është në mënyrë opsionale një triazolil, ose 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il i zëvendësuar,

(ii) kur R¹ dhe R² janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar një cikloheksil të pazëvendësuar, dhe R⁴ dhe R⁵ janë në mënyrë opsionale të marra së bashku për të formuar një cikloheksil të pazëvendësuar, më tej A nuk është një 1-pirazolil i dizëvendësuar ose një fenil i pazëvendësuar;

(iii) përbërja nuk është zgjedhur nga grupi:

(1) 6-(1H-imidazol-1-il)-N2,N4-bis(1-metiletil)-1,3,5-Triazine-2,4-diamine; ose

(2) N2,N4-bis(1-metilpropil)-6-fenil-1,3,5-Triazine-2,4-diamine;

për përdorim në një metodë të trajtimit të një kanceri të karkaterizuar nga një mutacion IDH1, ku mutacioni IDH1 rezulton në një aftësi të re të enzimës të katalizojë reduktimin e NADPH-të varur të α -ketoglutarate në R(-)-2-hidroksiglutarate në një pacient.

28. Përbërja, ose një kripë e pranueshme farmaceutikisht ose hidrati i saj, ose përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimeve 26 deri në 27, ku mutacioni IDH1 është një mutacion IDH1 R132H ose R132C; dhe/ose ku kanceri është zgjedhur nga glioma (glioblastoma), leukemia akute mielogenous, sarkoma, melanoma, kanceri i qelizave jo-të vogla të mushkërisë (NSCLC), kolangiokarcinoma, kondrosarkoma, sindromat mielodisplastik (MDS), neoplazma myeloproliferative (MPN), kanceri i zorrës,

ose limfoma angio-immunoblastike non-Hodgkin (NHL) në një pacient, në mënyrë të preferuar ku kanceri është glioma.

(11) **8995**

(97) EP3313533 / 04/12/2019

(96) 16734589.1 / 21/06/2016

(22) 18/02/2020

(21) AL/P/ 2020/90

(54) **PERBERJE DEODORANTI QE PERMBAN NJE PERZIERJE TE ALFA,BETA DHE GAMA CIKLODEKSTRINES**

17/04/2020

(30) 15173747 25/06/2015 EP

(71) Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.

Viale Amelia, 70, 00181 Roma, IT

(72) TONGIANI, Serena (Via dei Laghi, 23, 00046 GROTTAFERRATA (Roma)); RAGNI, Lorella (Via Tommasi 17, 60033 Chiaravalle (Ancona)); DONELLI, Daniela (Via Sappanico 88, 60131 Ancona)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një përbërje që përthith aromat që përmban një përzierje të α -, β -, dhe γ -ciklodekstrinave, ku sasia e njërës prej α -, β -, dhe γ -ciklodekstrinave është e barabartë me ose më e lartë se sasia e përgjithshme e dy ciklodekstrinave të tjera.

2. Përbërja përthithëse e aromave sipas pretendimit 1, ku sasia e α -ciklodekstrinave të përmendura është e barabartë me ose më e lartë se sasia e përgjithshme e β -, dhe e γ -ciklodekstrinave të përmendura.

3. Përbërja përthithëse e aromave sipas pretendimit 2, ku raporti peshë i sasisë së α -ciklodekstrinave të përmendura në sasinë e β -, dhe të γ -ciklodekstrinave varion nga 4:1 deri në 1:1, akoma më preferueshëm nga 2:1 deri në 1:1.

4. Përbërja përthithëse e aromave sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme 2 dhe 3, ku përbërja e përmendur përmban një sasi të α -, β -, dhe γ -ciklodekstrinave të përmendura në një raport peshe prej 2:1:1.

5. Përbërja përthithëse e aromave sipas pretendimit 1, ku sasia e β -ciklodekstrinave të përmendura është e barabartë me ose më e madhe se sasia e përgjithshme e α -, dhe e γ -ciklodekstrinave të përmendura.

6. Përbërja përthithëse e aromave sipas pretendimit 5, ku raporti peshë i sasisë së β -ciklodekstrinave të përmendura ndaj sasisë së α -, dhe të γ -ciklodekstrinave të përmendura varion nga 4:1 deri në 1:1, akoma më preferueshëm nga 2:1 deri në 1:1.

7. Përbërja përthithëse e aromave sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme 5 dhe 6, ku përbërja e përmendur përmban një sasi të α -, β -, dhe γ -ciklodekstrinave të përmendura në një raport peshe prej 1:2:1.

8. Përbërja përthithëse e aromave sipas pretendimit 1, ku sasia e γ -ciklodekstrinave të përmendura është e barabartë me ose më e lartë se sasia e përgjithshme e α -, dhe β -ciklodekstrinave të përmendura.

9. Përbërja përthithëse e aromave sipas pretendimit 8, ku raporti peshë i sasisë së γ -ciklodekstrinave të përmendura ndaj sasisë së α -, dhe të β -ciklodekstrinave të përmendura varion nga 4:1 deri në 1:1, akoma më preferueshëm nga 2:1 deri në 1:1.

10. Përbërja përthithëse e aromave sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme 8 dhe 9, ku përbërja e përmendur përmban një sasi të α -, β -, dhe γ -ciklodekstrinave të përmendura në një raport peshe prej 1:1:2.

11. Përbërja përthithëse e aromave sipas pretendimit 1, ku sasia e β -ciklodekstrinave të përmendura është e barabartë me ose më e lartë se sasia e përgjithshme e α -, dhe γ -ciklodekstrinave të përmendura, dhe sasia e α -ciklodekstrinave të përmendura është më e lartë se sasia e γ -ciklodekstrinave të përmendura.

12. Përbërja përthithëse e aromave sipas pretendimit 11, ku raporti peshë i sasisë së β -ciklodekstrinave të përmendura ndaj sasisë së α -, dhe të γ -ciklodekstrinave të përmendura varion nga 4:1 deri në 1:1, akoma më preferueshëm nga 2:1 deri në 1:1, dhe raporti peshë i sasisë së α -ciklodekstrinave të përmendura ndaj γ -ciklodekstrinave të përmendura varion nga 4:1 deri në 1,5:1.

13. Përbërja përthithëse e aromave sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme 11 dhe 12, ku përbërja e përmendur përmban një sasi të α -, β -, dhe γ -ciklodekstrinave të përmendura në një raport peshe prej 1:1.5:0.5.

(11) **8996**

(97) EP3035885 / 25/12/2019

(96) 14766655.6 / 19/08/2014

(22) 20/02/2020

(21) AL/P/ 2020/100

(54) **INHALATOR**

17/04/2020

(30) 13004111 20/08/2013 EP

(71) Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) AVEN, Michael (Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein);

RAHMEL, Marcus (Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein);

FRANZMANN, Benjamin (Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein);

SCHUY, Steffen (Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein);

WACHTEL, Herbert (Boehringer Ingelheim GmbH Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein);

CHRIST, Alexander (DESIGNquadrat GbR Schmiedhofsweg 1, 50769 Koeln); WERGEN, Horst

(DESIGNquadrat GbR Schmiedhofsweg 1, 50769 Koeln); ENDERT, Guido (DESIGNquadrat

GbR Schmiedhofsweg 1, 50769 Koeln)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Inhalator (1), preferueshëm për tu futur në një rën vrimë të hundës (9), veçanërisht një vrimë hunde e një kali (5), me një gjenerator presioni (20), i cili ka një pajisje ten-sionuese (21) për të vënë në punë gjeneratorin e presionit (20), dhe me një mekanizëm tensionues (28) për të tensionuar pajisjen tensionuese (21), karakterizuar në atë që mekanizmi tensionues (28) ka një levë marshesh (29) për të tensionuar pajisjes tensionuese (21), ku leva e marsheve (29) përmban një levë vepruese (26) që përmban një seksion aktivizimi (40) dhe një pikë kryesore (41), dhe ku leva e marsheve (29) përmban një krah (38), ku leva vepruese (26) krijon një levë të njëanshme (35), ku leva vepruese (26) sëbashku me krahun (38) krijon një levë bërryl (30), dhe ku krahun (38) kapet me mentesha tek leva vepruese (26) ndërmjet pikës kryesore (41) dhe seksionit të aktivizimit (40).

2. Inhalator sipas pretendimit 1, karakterizuar në atë që mekanizmi tensionues (28) është konfiguruar i tillë që kërkon më pak forcë për të tensionuar më tej pajisjen ten-sionuese (21) në rastin e një procesi tensionues me rritjen e tensionimit të pajisjes ten-sionuese (21).

3. Inhalator sipas pretendimit 1 ose 2, karakterizuar në atë që levat (30, 35) janë konfiguruar për reduktimin e shpejtësisë dhe/ose për rritjen e forcës.

4. Inhalator sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që leva në formë bërryli (30) ka dy krahë levash (32, 33) që janë bashkuar tek një tjetër nëpërmjet një bashkimi (31), të cilat janë gjithashtu të montuara me mentesha në skajet e tij që ndodhet larg bashkimit të përbashkët (31).

5. Inhalatori sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që leva në formë bërryli (30) është konfiguruar për të ushtruar forcë të drejtpërdrejtë në gjeneratorin e presionit (20), preferueshëm një pajisje pompë (24) e gjeneratorit të pre-sionit (20).
6. Inhalator (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që seksioni i aktivizimit (40) është konfiguruar për aktivizimin manual të tij, veçanërisht në një skaj të dytë të kundërt.
7. Inhalatori (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që leva vepruese (26) ka një pozicion presioni dhe një pozicion pushues, ndërmjet të cilëve leva vepruese (26) është e rrotullueshme, veçanërisht ku leva vepruese (26) në pozicionin e presionit zhvendoset përkundrejt veshjes (14) së inhalatorit (1) ose i bash-këlidhet veshjes (14) dhe/ose në pozicionin pushues është larg nga veshja (14).
8. Inhalator (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që leva vepruese (26) është konfiguruar në një mënyrë të tillë që një forcë (F) e cila vepron në seksionin e aktivizimit (40) rezulton në një forcë më të madhe (F'') në pajisjen tensionuese (21) si pasojë e levës tensionuese (26) dhe/ose e levës në formë bërryli (30).
9. Inhalator (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që leva e njëanshme (35) ka një krah levë të shkurtër (36) dhe një krah levë të gjatë (37) ku krahu levë i shkurtër (36) i korespondon të paktën kryesisht një krahu levë (32) të levës në formë bërryli (30).
10. Inhalator sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që gjeneratori i presionit (20) është konfiguruar të mbajë në presion një preparat agjenti farmaceutik (4) nëpërmjet energjisë së ruajtur në pajisjes tensionuese (21).
11. Inhalator sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që krahu (38), i cili është bashkuar me mentesha tek oleva vepruese (26) me një skaj të parë (39), përmban një skaj të dytë që largohet nga skaji i parë i cili është konfiguruar për të ushtruar forcë (F'') në pajisjes tensionuese (21).
12. Inhalator sipas pretendimit 11, karakterizuar në atë që krahu (38) është në formën e pirunit dhe/ose në formën e një L-je.
13. Inhalator sipas njërit prej pretendimeve 11 ose 12, karakterizuar në atë që pajisja pompë (24) ka një depozitë (45) ose një ndalesë për krahu (38), ku mekanizmi tensionues (28) është konfiguruar në mënyrë të tillë që krahu (38) vepron në pajisjen pompë (24) në një lëvizje tensionuese të levës së marsheve (29), në mënyrë të tillë që një forcë mund të ushtrohet në pajisjen tensionuese (21).
14. Inhalator sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që inhalatori (1) ka një pajisje shkrehëse (27), ku, kur procesi tensionues përfundon, pajisja tensionuese (21) dhe/ose pajisja pompë (24) sigurohet kundër lëvizjes.
15. Inhalator sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, karakterizuar në atë që mekanizmi tensionues (28) ka një element rifillues (47), i cili është konfiguruar për të tensionuar ose për ta lëvizur levën vepruese (26) në drejtim të pozicionit të saj të pushimit.

(11) **9015**

(97) EP3298162 / 27/11/2019

(96) 16723135.6 / 18/05/2016

(22) 21/02/2020

(21) AL/P/ 2020/106

(54) **ZBULIMI I ACIDEVE NUKLEIKE OBJEKTIV DHE I VARIANTEVE TË TYRE**

21/04/2020

(30) 1550629 18/05/2015 SE

(71) Saga Diagnostics AB

Scheelevägen 2, MV-406, 223 81 Lund, SE

(72) SAAL, Lao Hayamizu (Magle Lilla Kyrkgata 18, 223 81 Lund) ;GEORGE, Anthony Miles

(Magistratsvägen 55 RB, 226 44 Lund)

(74) Fatos DEGA

(57)

1. Një metodë për zbulimin e pranisë së një sekuence të acidit nukleik objektiv ose zbulimi i pranisë së një varianti sekuence në një sekuencë të acidit nukleik objektiv në një kampion që përfshin hapat e

- a) dhënies së një kampioni që përmban modele acidesh nukleikë
- b) dhënies së një bashkësie praimerash që përmbajnë të paktën një çift praimerash specifikisht të aftë të amplifikojnë sekuencën e acidit nukleik objektiv, ku bashkësia e praimerave përfshin të paktën një praimer-H dhe një praimer-L, ku temperatura e shkrirjes së praimerit-H është të paktën 16°C më e lartë, se temperatura të paktën 20°C më e lartë e shkrirjes së praimerit-L, dhe ku praimerit-L përmban një sekuencë komplementare të një pjesë (fragment) e produktit të zgjatimit të praimerit-H,
- c) dhënies së një polimeraze të acidit nukleik që ka aktivitet polimeraze në një temperaturë zgjatimi,
- d) përgatitjes së reaksioneve ndarëse (copëtuese) PCR, ku secili përfshin një pjesë të kampionit, bashkësinë e praimerave, polimerazën e acidit nukleik, reagentët PCR dhe jodetyrimisht reagentë zbulimi (detektimi)
- e) kryerjen e një reaksioni polimeraz rritës asimetric (AIPR) që përfshin hapat e:
 - i. inkubimit të reaksioneve ndarëse PCR në një temperaturë denatyrimi, duke denatyrar në këtë mënyrë DNA-në në molekula një zinxhirëshe
 - ii. inkubimit të reaksioneve ndarëse PCR në një temperaturë pjekjeje të lartë që lejon pjekjen e praimerit-H, por jo të praimerit-L,
 - iii. inkubimit jodetyrimisht të reaksioneve ndarëse PCR në një temperaturë zgjatimi,
 - iv. përsëritjes jodetyrimisht të hapave i deri iii,
 - v. duke amplifikuar në këtë mënyrë vetëm një zinxhir të sekuencës së acidit nukleik objektiv
- f) kryerjen e një reaksioni zinxhir polimeraze (PCR), që përfshin hapat e:
 - 1) inkubimit të reaksioneve ndarëse PCR në një temperaturë denatyrimi, duke denatyrar në këtë mënyrë DNA-në në molekula një zinxhirëshe
 - 2) inkubimit të PCR në një temperaturë pjekjeje të ulët që lejon pjekjen si të praimerit-H dhe të praimerit-L,
 - 3) inkubimit të PCR në temperaturën e zgjatimit, duke lejuar në këtë mënyrë shtrirjen (zgjatimin) e të gjithë praimerave të pjekur
 - 4) përsëritjes jodetyrimisht të hapave II deri IV,
 - 5) duke amplifikuar në këtë mënyrë të dy zinxhirët e sekuencës së acidit nukleik objektiv për të marrë një produkt PCR
- g) zbulimi nëse produkti PCR përmban sekuencën e acidit nukleik objektiv ose një variant sekuence në sekuencën e acidit nukleik objektiv.

2. Metoda sipas pretendimit 1, ku varianti i sekuencës është një mutacion nukleotid i vetëm.

3. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku AIPR i hapit e) përfshin hapat e:

- i. inkubimit të reaksioneve ndarëse PCR në një temperaturë denatyrimi, duke denatyrar në këtë mënyrë DNA-në në molekula një zinxhirëshe
- ii. inkubimit të reaksioneve ndarëse PCR në një temperaturë të lartë pjekjeje që lejon pjekjen e praimerit-H, por jo të praimerit-L, ku temperatura e lartë e pjekjes është gjithashtu temperatura e zgjatimit, duke lejuar në këtë mënyrë shtrirjen (zgjatimin) e praimerit-H të pjekur;
- iii. përsëritjes së hapave i deri ii
- iv. duke amplifikuar në këtë mënyrë vetëm një zinxhir të sekuencës së acidit nukleik objektiv.

4. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku praimerit-H është praimer i vetëm në bashkësinë e praimerave që ka temperaturë shkrirjeje të paktën 16°C më e lartë, se temperatura e shkrirjes së

praimerit-L.

5. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku bashkësia e praimerave përmban më shumë se një çift praimerash të aftë të amplifikojnë sekuencat e ndryshme të acidit nukleik objektiv.

6. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku praimer-H ka temperaturë shkrirjeje të paktën 16°C më të lartë se temperatura e shkrirjes së çdo praimerit tjetër në bashkësinë e praimerave, i cili së bashku me Praimerin-H është i aftë të amplifikojnë sekuencën e acidit nukleik objektiv.

7. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku bashkësia e praimerave nuk përmban ndonjë praimer:

- a) që ka temperaturë shkrirjeje në intervalin +/- 15°C, preferueshëm në intervalin +/- 20°C, të intervalit +/- 25°C të temperaturës së shkrirjes së praimerit-H; dhe
- b) që së bashku me praimerin-H mund të formojnë një çift praimerash specifikisht të aftë të amplifikojnë sekuencën e acidit nukleik objektiv.

8. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku temperatura e lartë e pjekjes në hapin e) është të paktën 10°C më e lartë, preferueshëm të paktën 15°C më e lartë, për shembull, të paktën 20°C më e lartë se temperatura e shkrirjes së praimerit-L.

9. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku hapi e) çon në zgjatimin e praimerit-H, por jo në zgjatim të zbulueshëm (diktueshëm) të ndonjë praimerit tjetër.

10. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku praimer-L është një mishmash i praimerit-L të modifikuar dhe metoda përfshin një hap temperature të ulët PCR ndërmjet hapave e) dhe f), ku temperatura e ulët PCR përfshin hapin e:

- 1) inkubimit të reaksioneve ndarëse PCR në një temperaturë denatyrimi, duke denaturuar në këtë mënyrë DNA-në në molekula një zinxhirëshe
- 2) inkubimit të PCR në një temperaturë pjekjeje shumë të ulët që lejon pjekjen si të praimerit-H dhe të çdo pjese jo-mishmash të praimerit-L,
- 3) inkubimit të PCR në temperaturën e zgjatimit, duke lejuar në këtë mënyrë shtrirjen (zgjatimin) e të gjithë praimerave të pjekur
- 4) përsëritjes jodetyrimisht të hapave 1) deri 3), duke marrë në këtë mënyrë një produkt PCR.

11. Metoda sipas pretendimit 10, ku temperatura më e ulët e pjekjes është të paktën 5°C më e ulët se temperatura e ulët e pjekjes.

12. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve 10 deri 11, ku praimer-L është një oligonukleotid i përbërë nga:

- a) një sekuencë 5' e 1 deri 10 nukleotideve; dhe
- b) një sekuencë e njëpasnjëshme në intervalin e 7 deri 15 nukleotideve, që është identike ose komplementare me një fragment të sekuencës së acidit nukleik objektiv.

13. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku çdo reaksion ndarjesh PCR përmban një reagent zbulimi (detektimi), që është një variant i një sonde zbulimi, ku ky variant sonde zbulimi është i aftë të hibridizojë te sekuenca e acidit nukleik objektiv që përmban variantin e sekuencës me afinitet mjaft më të lartë se te sekuenca e acidit nukleik objektiv që nuk përmban variantin e sekuencës dhe/ose çdo reaksion ndarjesh PCR përmban një reagent zbulimi (detektimi), që është një sondë zbulimi e tipit të ashpër (wild-type), ku sonda e zbulimit e tipit të ashpër është e aftë të hibridizojë te sekuenca e acidit nukleik objektiv që nuk përmban variantin e sekuencës.

14. Një metodë parashikimi e pranisë së një kondicioni klinik te një individ, ku ky kondicion klinik lidhet me praninë e një varianti sekuence në një sekuencë të acidit nukleik objektiv ose ky kondicion klinik lidhet me praninë e një sekuence të acidit nukleik objektiv, ku kjo metodë përfshin hapat e

- a) dhënies së një kampioni nga individ i sipërpërmendur që përmban modele acidesh nukleikë
- b) kryerjen e metodës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 13

ku prania e variantit të sipërpërmendur të sekuencës në sekuencën e acidit nukleik objektiv, ose prania e sekuencës së sipërpërmendur të acidit nukleik objektiv, është tregues i pranisë së kondicionit klinik të sipërpërmendur.

15. Metoda sipas pretendimit 14, ku kondicioni klinik është cancer.

16. Një kit pjesësh që përmban:

- a) një bashkësi praimerash që përmbajnë të paktën një çift praimerash specifikisht të aftë të amplifikojnë sekuencën e acidit nukleik objektiv, ku bashkësia e praimerave përfshin të paktën një praimer-H dhe një praimer-L, ku temperatura e shkrirjes së praimerit-H është të paktën 16°C më e lartë, se temperatura e shkrirjes së praimerit-L, dhe ku praimer-L përmban një sekuencë komplementare të një pjesë (fragment) e produktit të zgjatimit të praimerit-H,
- b) një sondë zbulimi të aftë të hibridizojë të sekuenca e acidit nukleik objektiv, ku kjo sondë lidhet të paktën një fluorofor dhe të paktën një kuençer
- c) një polimerazë të acidit nukleik;
- d) reagentë PCR;
- e) reagentë për përgatitjen e piklave që mbajnë reaksionet ndarëse PCR.

17. Kiti i pjesëve sipas pretendimit 16, ku

- a) praimer-H përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 50 deri 100 nukleotideve të SEQ ID NO:69 dhe praimer-L përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 10 deri 20 nukleotideve të sekuencës komplementare të SEQ ID NO:69; ose
- b) praimer-H përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 50 deri 100 nukleotideve të sekuencës komplementare të SEQ ID NO:69, dhe praimer-L përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 10 deri 20 nukleotideve të SEQ ID NO:69;

dhe ku praimer-H dhe praimer-L së bashku janë të aftë të amplifikojnë një sekuencë objektiv që përmban të paktën një prej nukleotideve 3140, 1624 ose 1633 të SEQ ID NO:69.

18. Kiti i pjesëve sipas pretendimit 16, ku

- a) praimer-H përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 50 deri 100 nukleotideve të SEQ ID NO:70 dhe praimer-L përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 10 deri 20 nukleotideve të sekuencës komplementare të SEQ ID NO:70; ose
- b) praimer-H përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 50 deri 100 nukleotideve të sekuencës komplementare të SEQ ID NO:70, dhe praimer-L përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 10 deri 20 nukleotideve të SEQ ID NO:70;

dhe ku praimer-H dhe praimer-L së bashku janë të aftë të amplifikojnë një sekuencë objektiv që përmban nukleotidin 1799 të SEQ ID NO:70.

19. Kiti i pjesëve sipas pretendimit 16, ku

- a) praimer-H përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 50 deri 100 nukleotideve të SEQ ID NO:71 dhe praimer-L përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 10 deri 20 nukleotideve të sekuencës komplementare të SEQ ID NO:71; ose
- b) praimer-H përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 50 deri 100 nukleotideve të sekuencës komplementare të SEQ ID NO:71, dhe praimer-L përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 10 deri 20 nukleotideve të SEQ ID NO:71;

dhe ku praimer-H dhe praimer-L së bashku janë të aftë të amplifikojnë një sekuencë objektiv që përmban të paktën një prej nukleotideve 2573 ose 2369 të SEQ ID NO:71.

20. Kiti i pjesëve sipas pretendimit 16, ku

a) praimer-H përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 50 deri 100 nukleotideve të SEQ ID NO:72 dhe praimer-L përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 10 deri 20 nukleotideve të sekuencës komplementare të SEQ ID NO:72; ose

b) praimer-H përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 50 deri 100 nukleotideve të sekuencës komplementare të SEQ ID NO:72, dhe praimer-L përmban një sekuencë të njëpasnjëshme në intervalin e 10 deri 20 nukleotideve të SEQ ID NO:72;

dhe ku praimer-H dhe praimer-L së bashku janë të aftë të amplifikojnë një sekuencë objektiv që përmban të paktën nukleotidet 34, 35 ose 38 të SEQ ID NO:72.

(11) **9013**

(97) EP3402943 / 04/12/2019

(96) 17709782.1 / 12/01/2017

(22) 21/02/2020

(21) AL/P/ 2020/109

(54) **SISTEM DHE METODE PER APLIKIM SUVAJE NE NJE SIPERFAQE**

21/04/2020

(30) UB20169996 14/01/2016 IT

(71) Flex House S.r.l.

Via Ernesto Rossi 42/C, 60035 Jesi (AN), IT

(72) BIANCHI, Attilio (c/o Via Ernesto Rossi 42/C, 60035 Jesi (AN))

(74) Vladimir NIKA

Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

(57)

1. Sistem për aplikimin e suvasë në një sipërfaqe, ku sistemi i përmendur përmban të paktën një grup (1, 1'') që përfshin:

- mjete mbështetëse (2, 14') të fiksuara në sipërfaqen e përmendur;

- një shumicë vidash (4, 4 ') të cilat mund të vidhosen në mjetet mbështetëse të lartpërmendura (2, 14'), ku secila prej vidave të lartpërmendura (4, 4') ka një kokë (5) ku formohet një fole (6); një shufër nivelimi,

karakterizuar në atë që sistemi i përmendur përmban më tej:

- një shumicë elementësh drejtimi (7, 7'), ku, në secilin element drejtimi (7, 7') ka një pjesë futëse (9) që konfigurohet për tu futur me rrotullim në folenë (6);

në secilin nga elementët e drejtimit (7, 7') ka një kanal (10); dhe

- shufra e nivelimit të përmendur (11, 11') konfigurohet në atë mënyrë që të jetë në gjendje të shoqërohet me kanalin (10);

në mënyrë që kur vidat (4, 4') të vidhosen në mjetet mbështetëse të sipërpërmendura (2, 14') të fiksuara, gjatë përdorimit, në sipërfaqen në fjalë dhe vidat (4, 4 '), elementët e drejtimit (7, 7') dhe shufra e nivelimit (11, 11') bashkohen reciprokisht duke futur pjesën futëse (9) në folenë (6) dhe shufrën e nivelimit (11, 11 ') në kanalin (10), ku shufra e nivelimit (11,11') është vertikalisht e pozicionueshme, dmth plumbçe, duke rregulluar vidhosjen e vidave të përmendura (4, 4') në mënyrë që të sigurohet për nivelimin, gjatë përdorimit, një sasi e caktuar e materialit për suva në sipërfaqen e përmendur.

2. Sistemi sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** mjetet mbështetëse në fjalë përmbajnë një shufër mbështetëse (2) e fiksueshme në sipërfaqen e sipërpërmendur, ku në shufrën mbështetëse të përmendur (2) ka një shumicë vrimash (3) të konfiguruar për futjen e vidave (4, 4').
3. Sistemi sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** mjetet mbështetëse në fjalë përmbajnë një element distancator (14') i përshtatshëm për t'u integruar, gjatë përdorimit, në një kafaz një përdorimësh për ndërtimin e një muri.
4. Sistemi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë pjesë** futëse në fjalë ka një kunj (9) që ka në thelb formë cilindrike me një pjesë të zgjeruar (9a) të përcaktuar në një zonë periferike të cilindrit në fjalë.
5. Sistemi sipas pretendimit 4, **karakterizuar në atë që** foleja (6) ka formë plotësuese të kunjit të përmendur (9).
6. Sistemi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** shufra e nivelimit të përmendur (11, 11') përmban një pjesë të dal (13) që shtrihet gjatësisht me shufrën e nivelimit të përmendur (11, 11'); ku në një zonë të ndërmjetme të kësaj pjese të dal (13) ka një pjesë të zgjeruar (13a).
7. Sistemi sipas pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** kanali (10) ka një seksion tërthor me formë në thelb plotësuese të seksionit tërthor të pjesës së dal (13).
8. Sistemi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** shufra e nivelimit të përmendur (11, 11') ka një seksion tërthor në thelb në formë T.
9. Sistemi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** shufra e nivelimit (11,11') ka një sipërfaqe të jashtme të sheshtë.
10. Metodë për aplikimin e suvasë në një sipërfaqe duke përdorur një sistem sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku metoda e përmendur **karakterizohet në atë që** përfshin fazat:
 - vidhosjes e vidave (4, 4') në mjetet mbështetëse (2, 14') integrale me sipërfaqen e përmendur;
 - bashkimin e elementëve të drejtimit (7, 7') me vidat (4, 4') duke futur secilën pjesë futëse (9) në fole në (6) të kokës (5) të një vide prej vidave (4, 4 ');
 - bashkimin e shufrës së nivelimit (11, 11') me elementët e drejtimit (7, 7') duke futur të paktën një pjesë të shufrës së nivelimit (11, 11') në kanalën e sipërpërmendur (10);
 - pozicionimin vertikalisht të shufrës së nivelimit (11, 11 '), d.m.th plumbçe, duke rregulluar vidhosjen e vidave (4, 4');
 - aplikimin e një sasive të caktuar suvaje te sipërfaqja; dhe
 - rrëshqitjen e shufrës së nivelimit të sipërpërmendur (11, 11') në atë mënyrë që të nivelohet sasia e caktuar e suvasë në fjalë.

(11) **9014**

(97) EP3402937 / 27/11/2019

(96) 17707653.6 / 12/01/2017

(22) 21/02/2020

(21) AL/P/ 2020/110

(54) **DISTANCATOR PER KAFAZ NJEPERDORIMESH PER NDERTIM MURESH DHE KAFAZ NJEPERDORIMESH QE PERMBAN DISTANCATORIN**

21/04/2020

(30) UB20160199 14/01/2016 IT

(71) Flex House S.r.l.

Via Ernesto Rossi 42/C, 60035 Jesi (AN), IT

(72) BIANCHI, Attilio (c/o Via Ernesto Rossi 42/C, 60035 Jesi (AN))

(74) Vladimir Nika

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

(57)

1. Kafaz një përdorimësh (1) për ndërtimin e një muri, ku kafazi i përmendur (1) përfshin një panel të parë (2), një panel të dytë (3) dhe të paktën një element distancator (4, 4') i vendosur midis dy paneleve (2, 3) në atë mënyrë që lidh çiftin e dy paneleve (2, 3), ku elementi distancator i përmendur (4, 4') konfigurohet që të lidh sëbashku në mënyrë reciproke njëri me tjetrin panelin e parë të përmendur (2) dhe panelin e dytë (3) të vendosur në një distancë të caktuar njëri nga tjetri, ku elementi distancator i përmendur (4, 4') përmban:

- një pjesë të parë lidhëse (23) e parashikuar të bashkohet, gjatë përdorimit, me panelin e parë të përmendur (2);
- një pjesë të dytë lidhëse (25) në të kundërt me pjesën e parë lidhëse (23) dhe e parashikuar për t'u bashkuar, gjatë përdorimit, me panelin e dytë (3); dhe
- të paktën një tub (14, 15, 16) i pajisur me të paktën një hapje anësore (14', 14", 15', 15", 16', 16");

ku në tubin (14, 15, 16) ka të paktën një vrimë 15 tejpërtej (14a, 14b, 14c, 14d; 15a, 15b, 15c, 15d; 16a, 16b, 16c, 16d);

ku të paktën një panel prej dy paneleve të përmendur (2,3) me së paku një hapje (6') komunikon me të paktën një hapje anësore (14', 14", 15', 15", 16', 16") të të paktit një prej tubave të përmendur (14,15,16); **karakterizuar në atë që**, gjatë përdorimit, të paktën një nga hapjet anësore (14', 14", 15', 15", 16', 16") komunikon me pjesën e jashtme të kafazit të sipërpërmendur (1); ku tubi i përmendur (14, 15, 16) komunikon me një pjesë të brendshme të kafazit të sipërpërmendur (1) në mënyrë të tillë që të lejojë rrjedhën e ajrit nga pjesa e jashtme e kafazit (1) drejt pjesës së brendshme dhe rrjedhjen e lëngjeve të pjesës së brendshme drejt pjesës së jashtme të kafazit (1).

(11) **9016**

(97) EP3272214 / 27/11/2019

(96) 17171524.6 / 26/10/2012

(22) 25/02/2020

(21) AL/P/ 2020/118

(54) **Minj te modifikuar gjenetikiisht qe shfaqin molekula kimerike te kompleksit maxhor te histokompatibilitetit (MHC)II**

22/04/2020

(30) 201161552584 P 28/10/2011 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US

(72) MACDONALD, Lynn (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); STEVENS, Sean (12848 Caminito De Las Olas, Del Mar, CA California 92014); GURER, Cagan (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); MURPHY, Andrew J. (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591); TU, Naxin (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591) ;VORONINA, Vera (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc.777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY New York 10591)

(74) Raimonda KARAPICI

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

(57)

1. Nje metode per prodhimin e nje brejtesi te modifikuar genetikiisht, qe perfshin modifikimin e nje genomi brejtesi qe te permbaje tek pozicioni i genit α . Kompleks II maxhor te histokompatibilitetit (MHC II) nje varg nukleotide te pare qe kodon nje polipeptide kimerike humane/brejtesi MHC II α dhe/ose tek

pozicioni i genit β Kompleks II maxhor te histokompatibilitetit (MHC II) nje varg nukleotide te dyte qe kodon nje polipeptide kimerike humane/brejtesi MHC II β ,
ku nje pjese e polipeptides kimerike humane/brejtesi MHC II α permban domenet ekstraqelizore MHC II $\alpha 1$ dhe $\alpha 2$ humane dhe/ose nje pjese e polipeptide MHC II β permban domene ekstraqelizore MHC II $\beta 1$ dhe $\beta 2$, dhe
ku polipeptidet kimerike humane/brejtesi MHC II α dhe/ose MHC II β formojne nje kompleks funksional MHC II ne nje sipërfaqe te nje qelize te brejtesit.

2. Metoda e pretendimit 1, ku modifikimi perfshin

zevendesimin tek pozicioni genit endogjenoz MHC II α te nje vargu nukleotide qe kodon nje polipeptide brejtesi MHC II α me vargun nukleotide te pare qe kodon polipeptiden kimerike humane/brejtesi MHC II α dhe/ose zevendesimin tek pozicioni genit endogjenoz MHC II β te nje vargu nukleotide qe kodon nje polipeptide brejtesi MHC II β me vargun nukleotide te dyte qe kodon polipeptiden kimerike humane/brejtesi MHC II β .

3. Metoda e cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku vargu i pare nukleotide qe kodon polipeptiden kimerike humane/brejtesi MHC II α eshte shfaqur nen kontrollin rregullator te nxitesit engogjenoz brejtesi MHC II α dhe elementeve rregullatore dhe/ose vargu i dyte nukleotide qe kodon polipeptiden kimerike humane/brejtesi MHC II β eshte shfaqur nen kontrollin rregullator te nxitesit engogjenoz brejtesi MHC II β dhe elementeve rregullatore.

4. Metoda e cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku nje pjese brejtesi e polipeptides kimerike humane/brejtesi MHC II α permban domenet transmembrane dhe citoplazmike te nje polipeptide endogjenoze brejtesi MHC II α dhe/ose ku nje pjese brejtesi e polipeptides kimerike humane/brejtesi MHC II β permban domenet transmembrane dhe citoplazmike te nje polipeptide endogjenoze brejtesi MHC II β .

5. Metoda e cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku pjesa humane e polipeptides kimerike humane/brejtes MHC II α eshte koduar nga nje gen zinxhir HLA klasi II α i zgjedhur nga grupi qe konsiston ne nje gen zinxhir HLA-DR, nje gen zinxhir HLA-DQ, dhe nje gen zinxhir HLA-DP dhe/ose pjesa humane e polipeptides kimerike humane/brejtes MHC II α eshte koduar nga nje gen zinxhir human HLA klasi II i zgjedhur nga grupi qe konsiston ne nje gen zinxhir HLA-DR β , nje gen zinxhir HLA-DQ β , dhe nje gen zinxhir HLA-DP β , ku opsionalisht genet zinxhir HLA-DR α dhe β jane respektivisht genet zinxhir HLA-DR4 α dhe β .

6. Metoda e cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku brejtesi eshte nje mi me bisht te mad hose nje mi.

7. Metoda e pretendimit 6, ku brejtesi eshte nje mi, dhe pjeset mi te polipeptideve kimerike MHC II α dhe β jane te koduara respektivisht nga genet zinxhir mi H-2E α dhe β .

**8. Metoda sipas cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku brejtesi eshte nje mi, ku metoda perfshin zevendesimin tek nje pozicioni geni endogjenoz H-2E α te nje vargu nukleotide qe kodon nje polipeptide H-2E α me vargun e pare nukleotide qe kodon nje polipeptide kimerike humane/miu HLA-DR4/H-2E α dhe zevendesimin tek pozicioni genit endogjenoz MHC II β te nje vargu nukleotide qe kodon nje polipeptide H-2E β me vargun e dyte nukleotide qe kodon nje polipeptide kimerike humane/miu HLA-DR4/H-2E β ,
ku nje pjese humane e polipeptides kimerike HLA-DR4/H-2E α permban domenet $\alpha 1$ dhe $\alpha 2$ te koduara nga nje gen zinxhir human HLA-DR4 α dhe pjesa humane e polipeptides kimerike HLA-DR4/H-2E β permban domenet $\beta 1$ dhe $\beta 2$ te koduara nga nje gen zinxhir human HLA-DR4 β ,**

ku nje pjese miu e polipeptides kimerike HLA-DR4/H-2E α permban domenet transmembrane dhe citoplazmike te nje zinxhiri miu H-2E α dhe nje pjese miu e polipeptides kimerike HLA-DR4/H-2E β permban domene transmembrane dhe citoplazmike te nje zinxhiri miu H-2E β , dhe ku miu shfaq nje kompleks kimerik funksional HLA-DR4/H-2E MHC II ne nje siperfaqe te nje qelize te miut.

9. Metoda e cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku brejtesi nuk shfaq polipeptide endogjeneze funksionale MHC II nga pozicioni endogjenoz MHC II miut.

10. Metoda e cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku modifikimi eshte bere ne nje qelize te vetme ES miu, dhe qeliza e vetme ES eshte future brenda nje embrioni miu per te bere miun.

11. Nje polipeptide kimerike humane/brejtesi MHC II, ku polipeptideja kimerike humane/brejtesi MHC II eshte nje polipeptide kimerike humane brejtesi MHC II α ose nje polipeptide kimerike humane/brejtesi MHC II β ,

ku nje pjese humane e polipeptides kimerike humane/brejtesi MHC II α permban domene $\alpha 1$ dhe $\alpha 2$ te nje polipeptideje humane MHC II α ,

ose ku nje pjese humane e polipeptides kimerike humane/brejtesi MHC II β permban domene $\beta 1$ dhe $\beta 2$ te nje polipeptideje humane MHC II β .

12. Polipeptideja kimerike humane/brejtesi MHC II e pretendimit 11, ku brejtesi eshte nje mi me bisht te madhose nje mi.

13. Polipeptideja kimerike humane/brejtesi MHC II e pretendimit 11 ose 12, ku nje pjese humane e polipeptides kimerike humane/brejtesi MHC II α permban domene $\alpha 1$ dhe $\alpha 2$ te nje polipeptideje humane MHC II α dhe nje pjese brejtesi e polipeptides kimerike MHC II α permban domene transmembrane dhe citoplazmike te nje polipeptideje brejtesi MHC II α , ose

ku nje pjese humane e polipeptides kimerike humane/brejtesi MHC II β permban domene $\beta 1$ dhe $\beta 2$ te nje polipeptideje humane MHC II β dhe nje pjese brejtesi e polipeptides kimerike permban domene transmembrane dhe citoplazmike te nje polipeptideje brejtesi MHC II β .

14. Polipeptideja kimerike humane/brejtesi MHC II e cdonjerit prej pretendimeve 11-13, ku brejtesi eshte nje mi, dhe

ku polipeptideja humane MHC II α eshte zgjedhur nga grupi qe konsiston ne polipeptide HLA-DR α , polipeptide HLA-DQ α dhe polipeptide HLA-DP α , dhe polipeptideja brejtesit MHC II α eshte nje polipeptide H-2E α ; ose

ku polipeptideja humane MHC II β eshte zgjedhur nga grupi qe konsiston ne polipeptide HLA-DR β , polipeptide HLA-DQ β dhe polipeptide HLA-DP β , dhe polipeptideja brejtesit MHC II β eshte nje polipeptide H-2E β .

15. Nje acid nukleik qe kodon polipeptiden kimerike humane/brejtesi MHC II te cdonjerit prej pretendimeve 11-14.

16. Nje qelize ose ind i vecuar brejtesi qe permban acidin nukleik te pretendimit 15.

17. Qeliza e vecuar e brejtesit e pretendimit 16, ku qeliza eshte nje qelize prezantuese antigen ose nje qelize kerccell embrionike.

18. Qeliza e vecuar e brejtesit e pretendimit 16 ose pretendimit 17, ku qeliza e brejtesit eshte nje qelize miu me bisht te madh ose nje qelize miu.

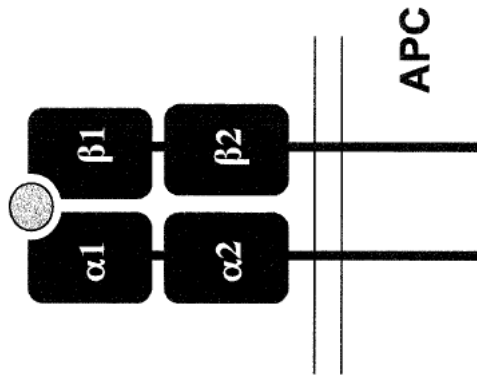


FIG. 1

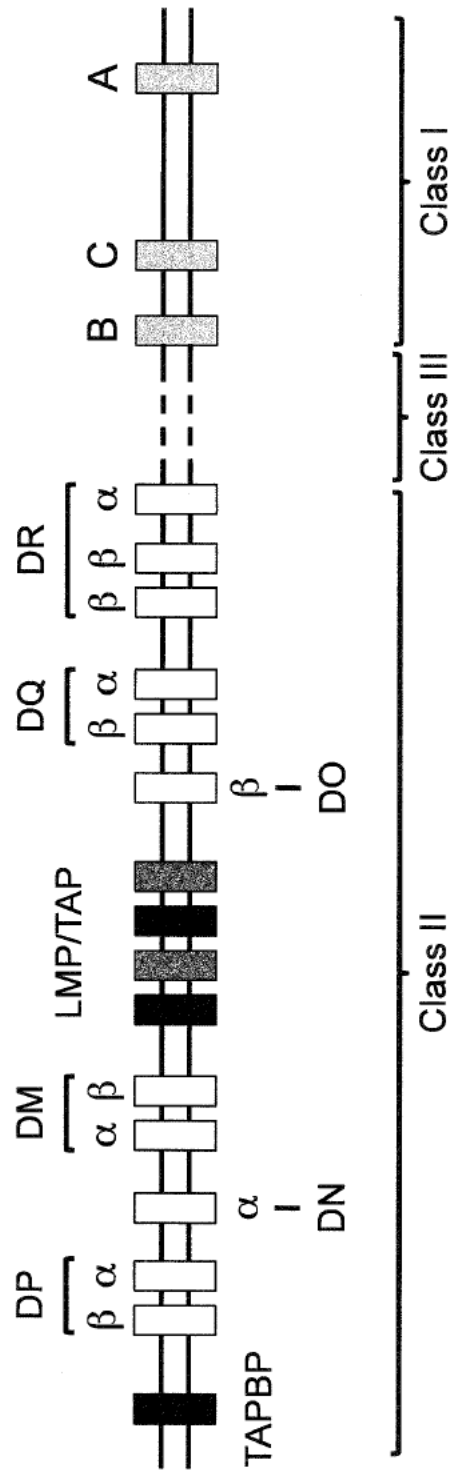


FIG. 2

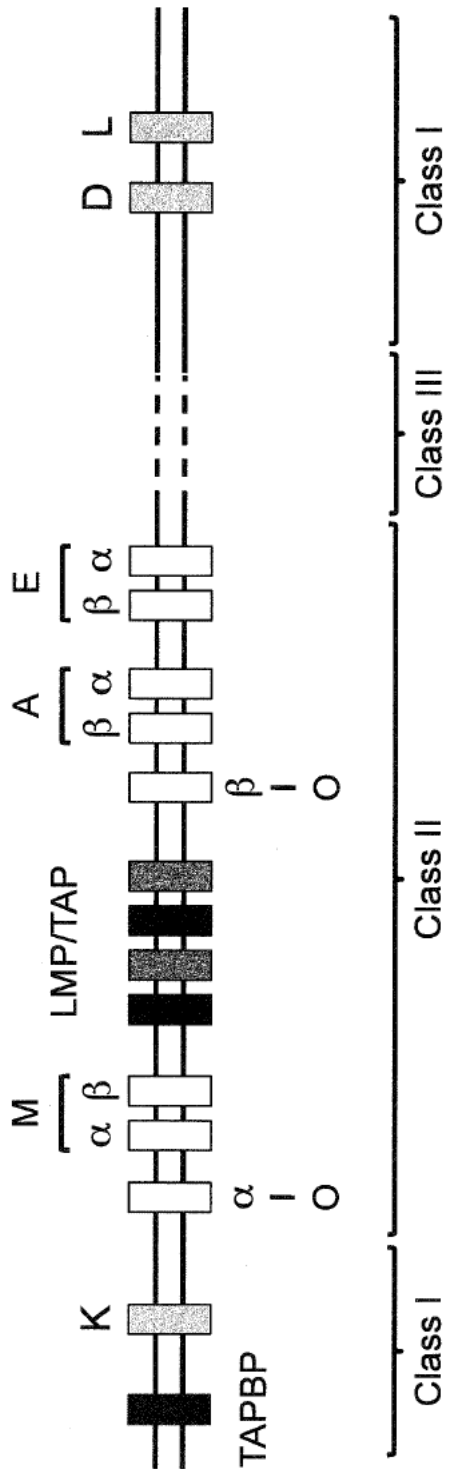
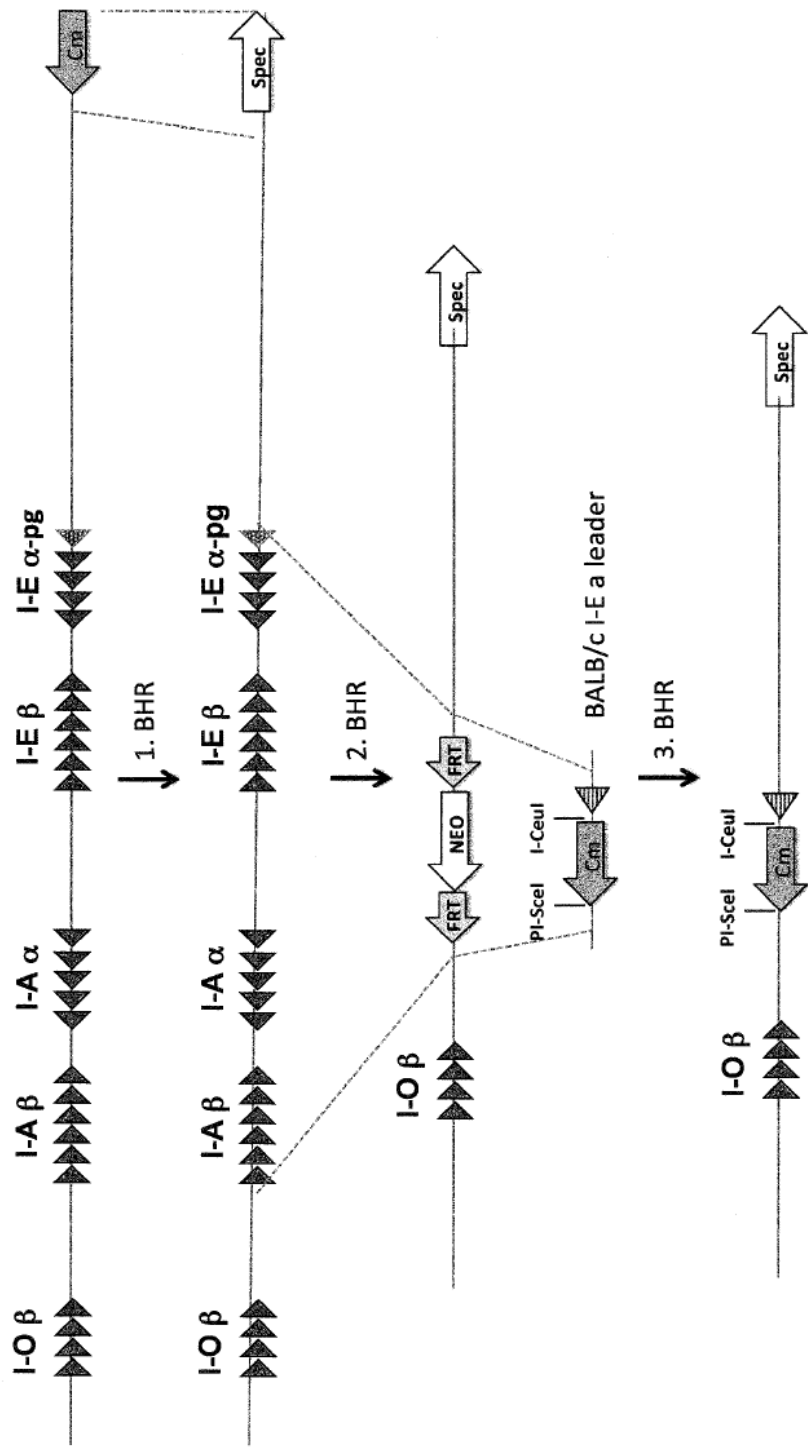


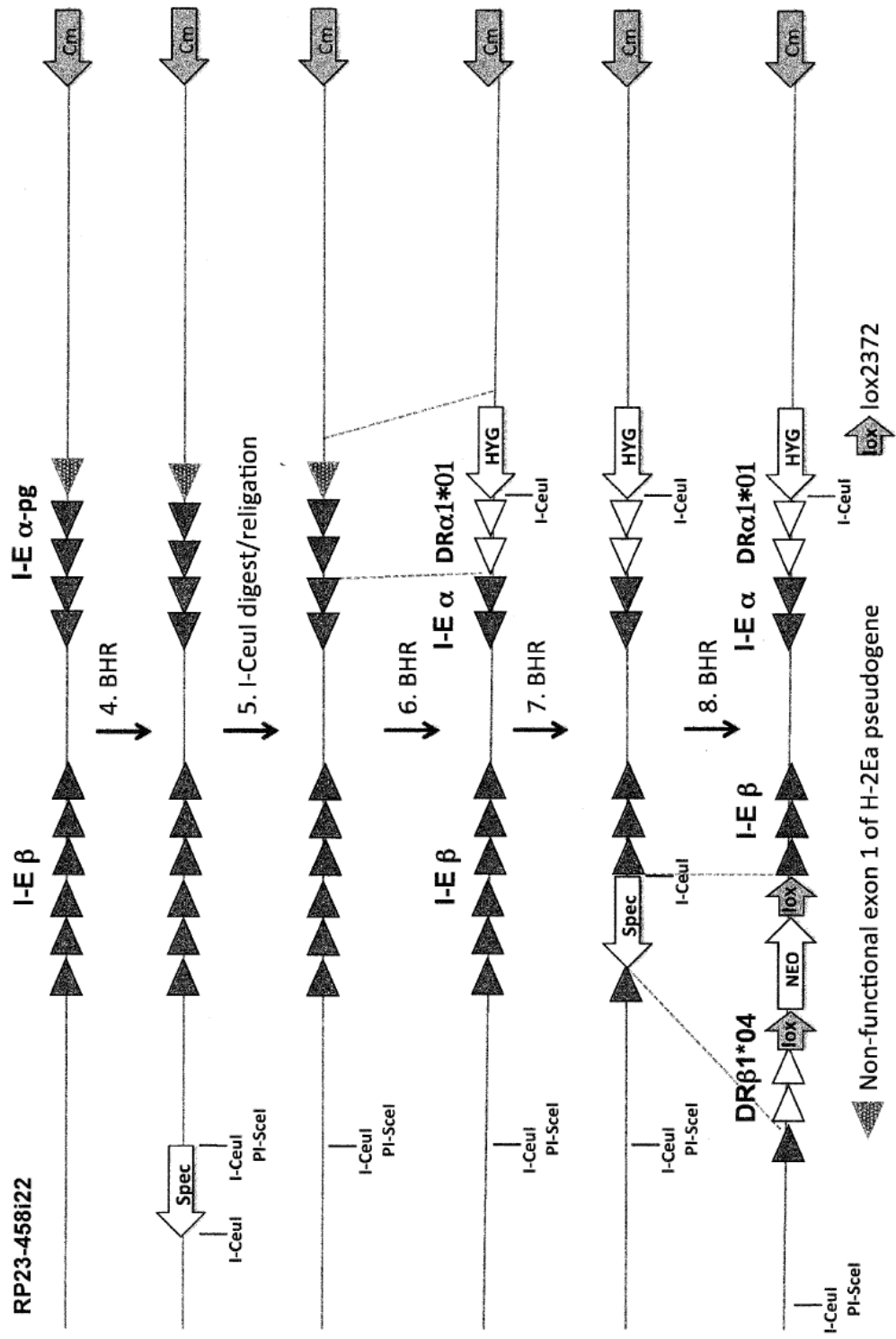
FIG. 3

RP23-458i22



▲ Non-functional exon 1
 of C57Bl/6 H-2Ea pseudogene
 ▼ Functional exon 1 from BALB/c H-2Ea gene

FIG. 4A



Non-functional exon 1 of H-2Ea pseudogene

FIG. 4B

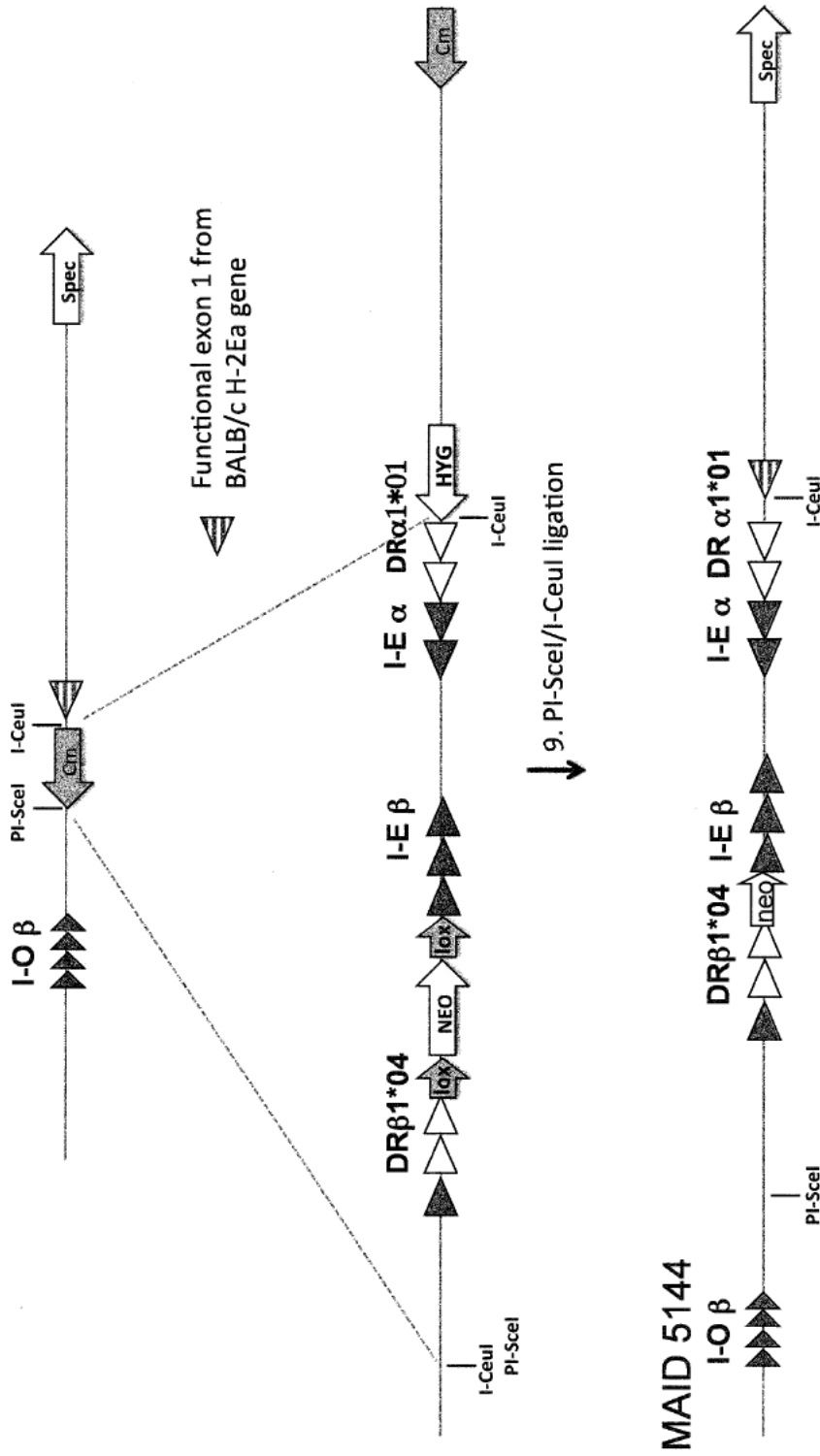


FIG. 4C

MAID 5144

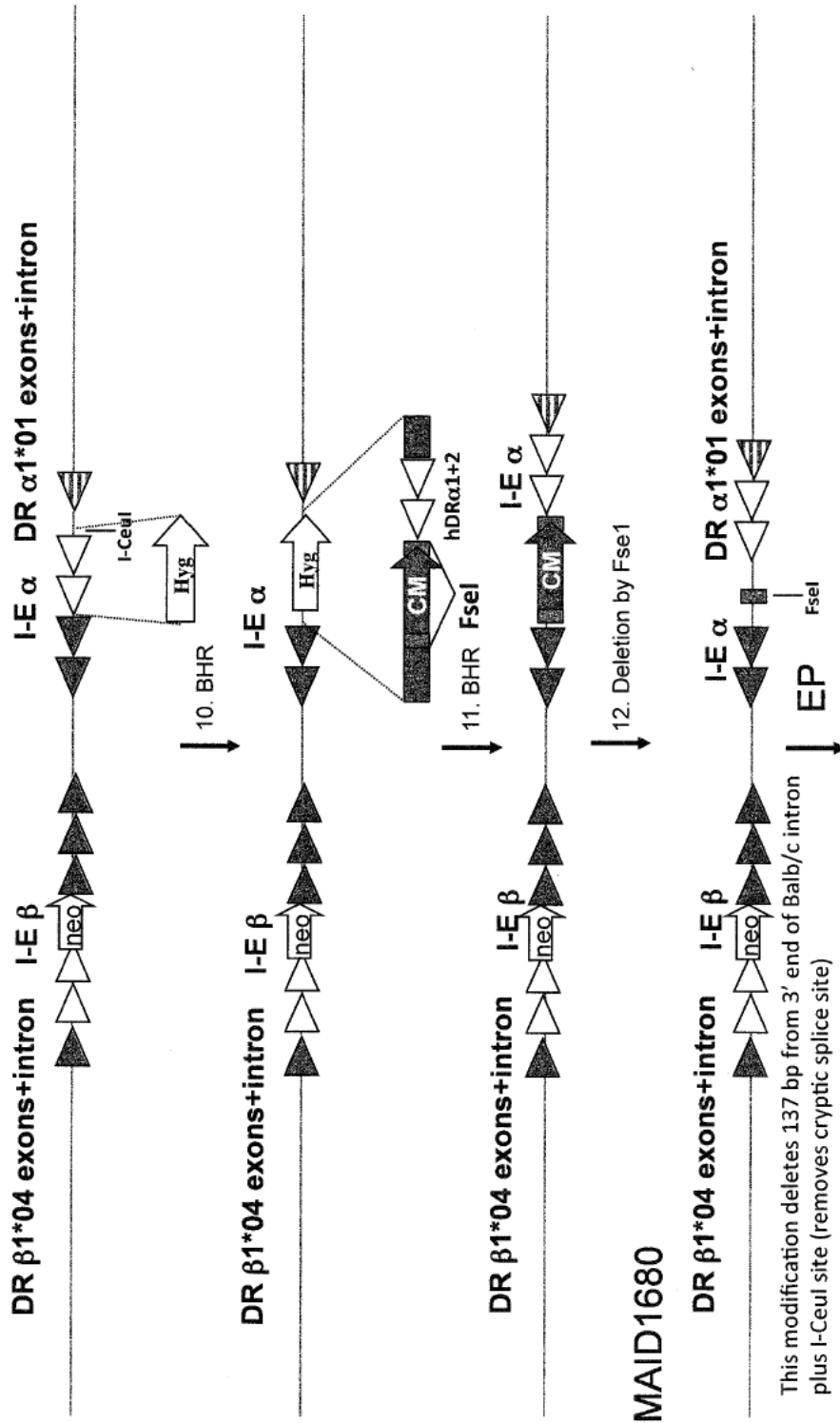


FIG. 4D

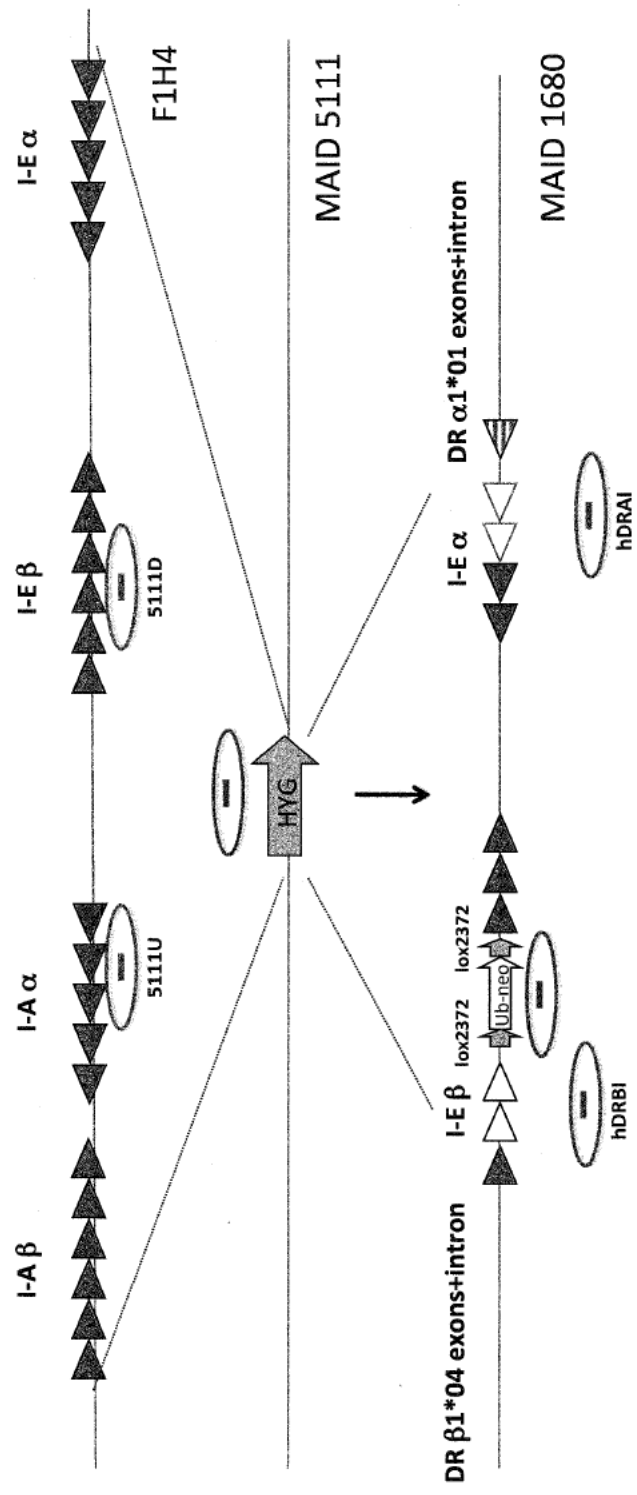


FIG. 5

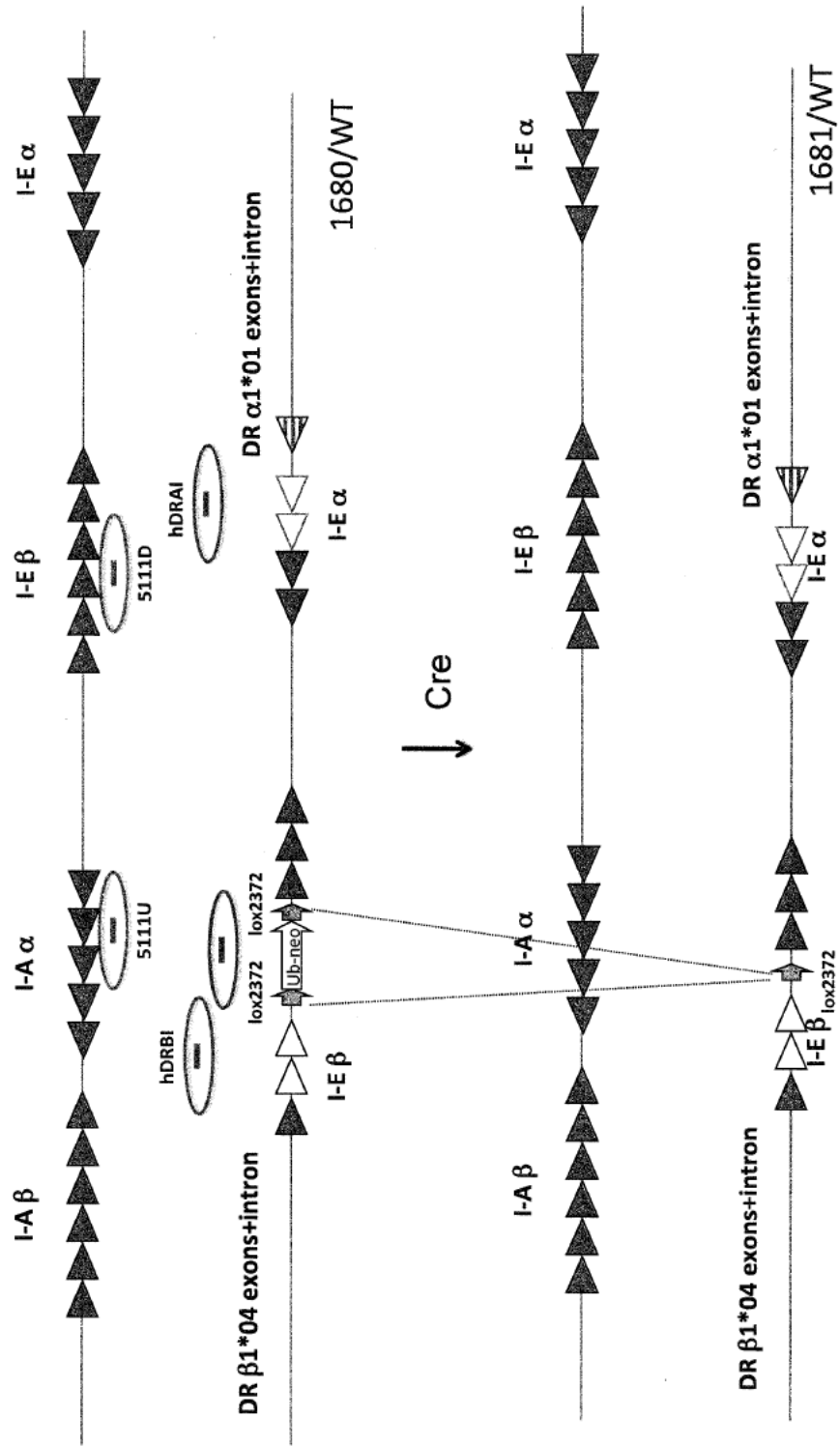


FIG. 6

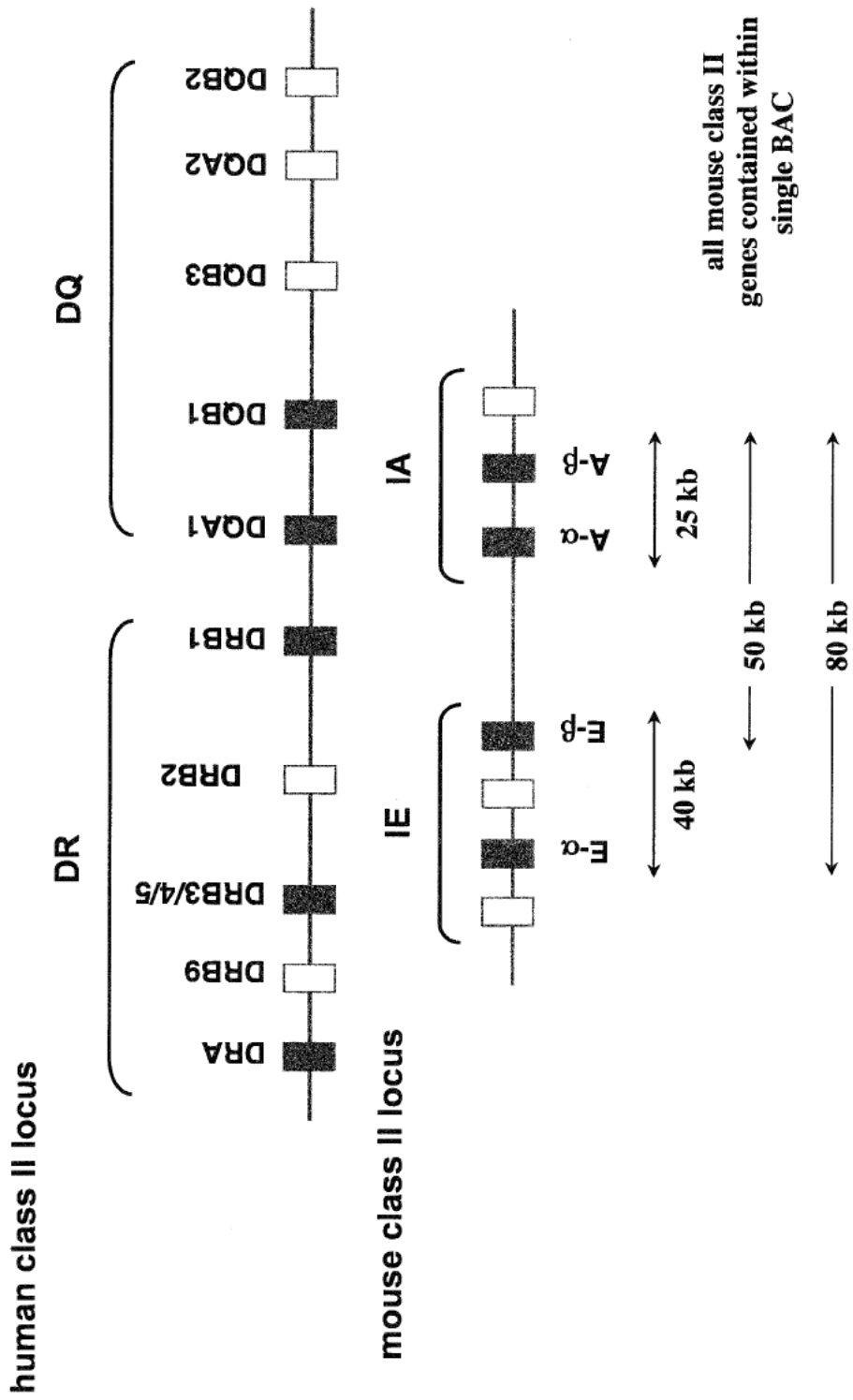


FIG. 7

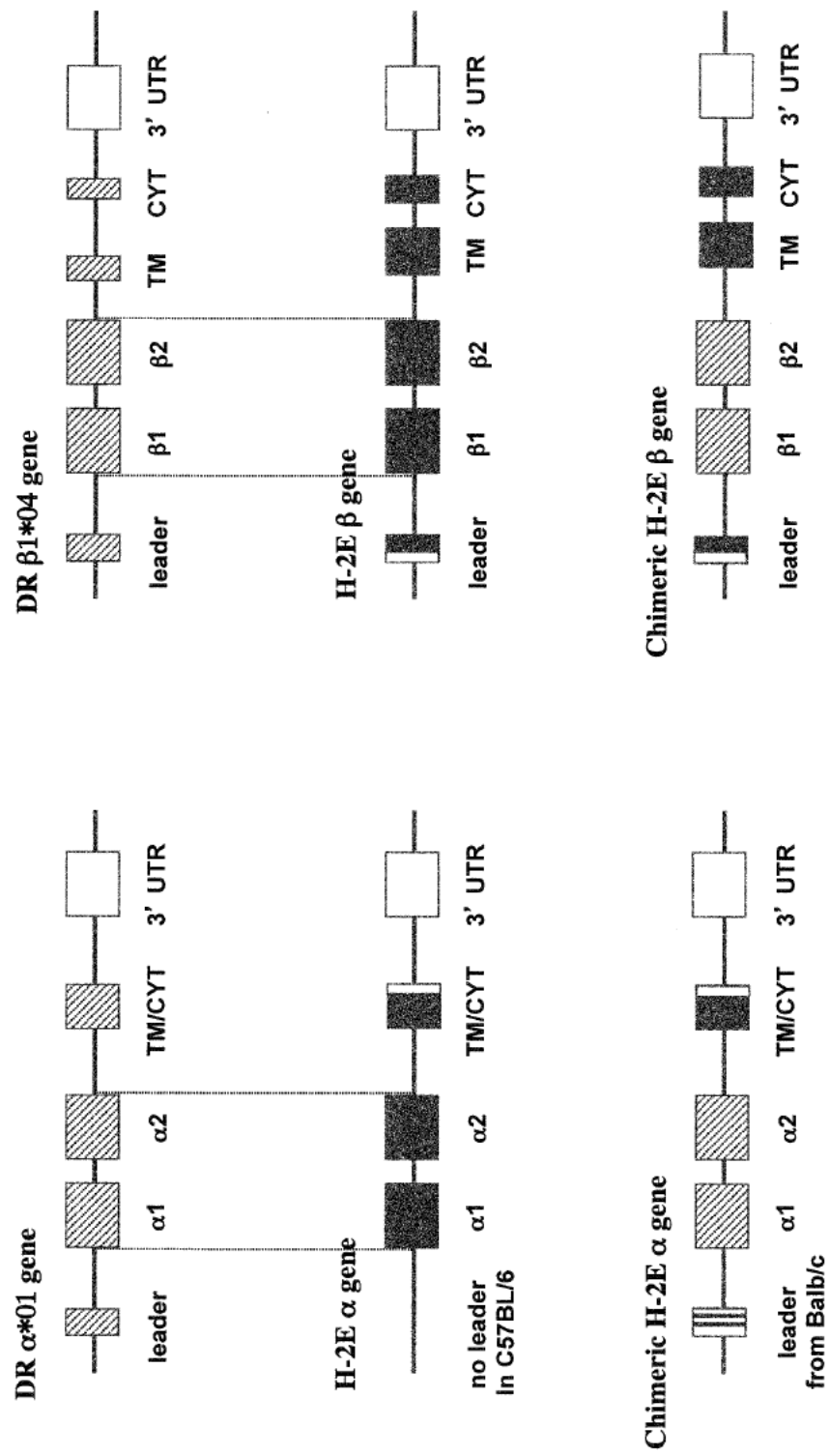


FIG. 8

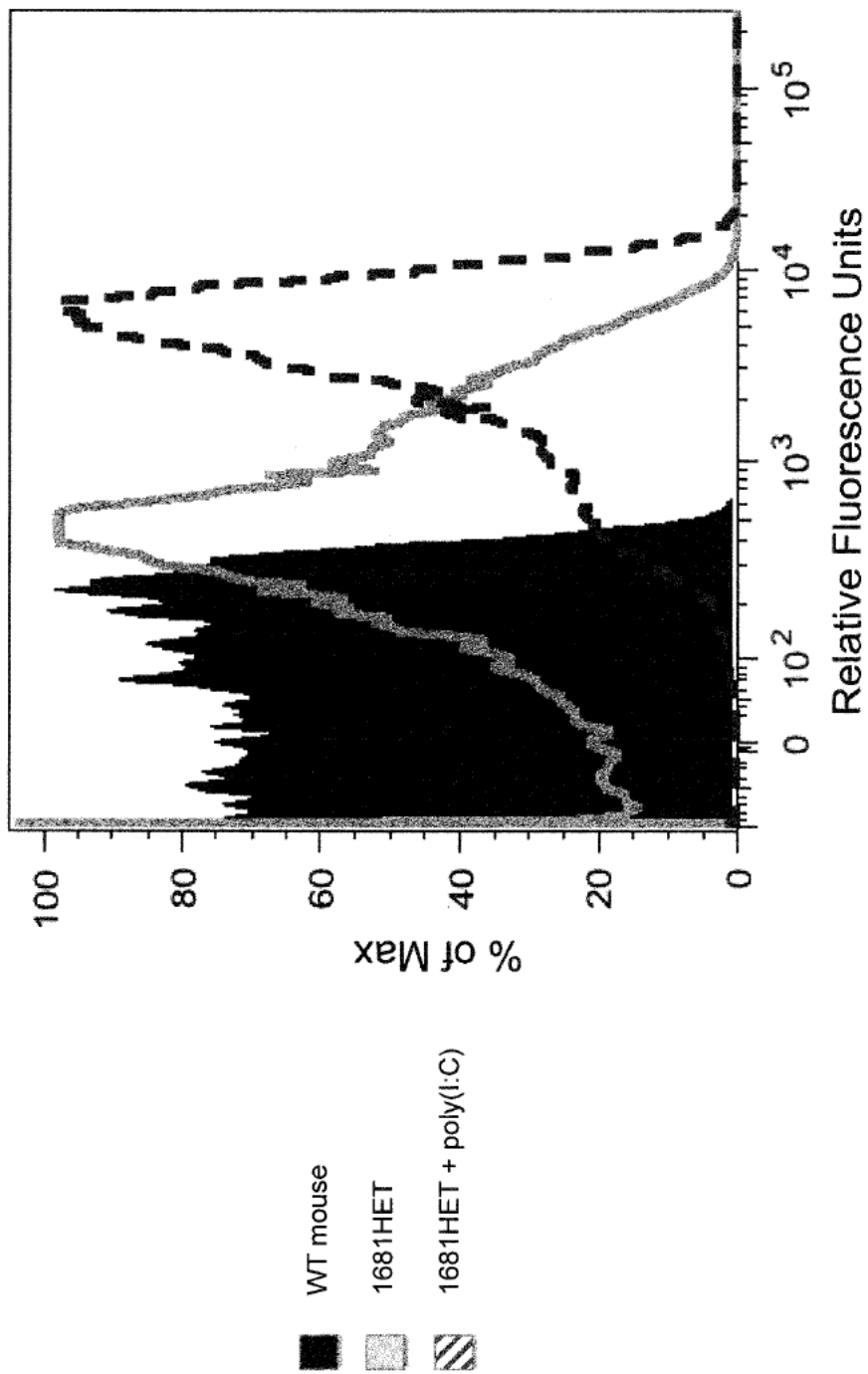


FIG. 9

(11) 9017

(97) EP2976074 / 01/01/2020

(96) 13710850.2 / 19/03/2013

(22) 06/03/2020

(21) AL/P/ 2020/147

(54) **Antagoniste te receptoreve kanabionoide CB1 per perdorim ne trajtimin e semundjeve te shoqeruara me anormalitete dentrike neuronale**

22/04/2020

(30)

(71) Universitat Pompeu-Fabra

Unitat d-Innovacio i Parcs de Recerca Ed. Mercè Rodoreda Ramon Trias Fargas 25-27, 08005 Barcelona, ES

(72) OZAITA MINTEGUI, Andrés (Laboratorio de NeurofarmacologíaUniversitat Pompeu FabraPRBBC/ Dr Aiguader 88, E-08003 Barcelona); BUSQUETS GARCÍA, Arnau (Laboratorio de NeurofarmacologíaUniversitat Pompeu FabraPRBBC/ Dr Aiguader 88, E-08003 Barcelona)

;MALDONADO LÓPEZ, Rafael (Laboratorio de NeurofarmacologíaUniversitat Pompeu FabraPRBBC/ Dr Aiguader 88, E-08003 Barcelona)

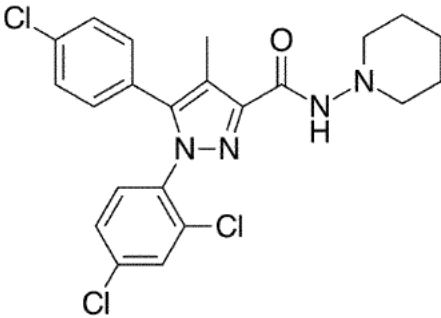
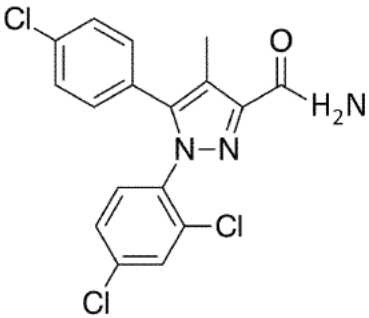
(74) Raimonda KARAPICI

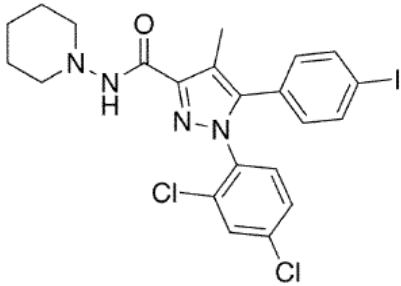
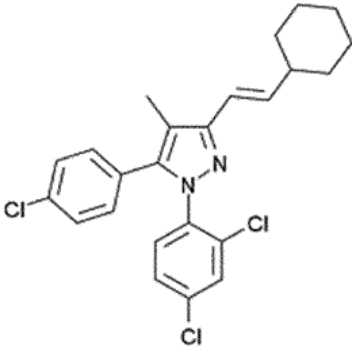
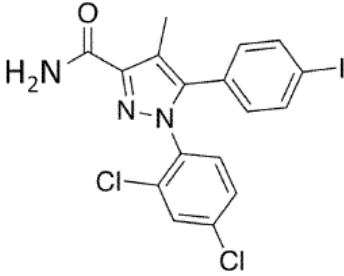
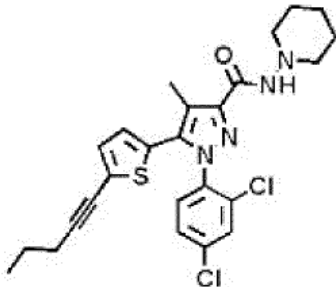
Rr. Ndreko Rino, Nd. 1, H. 34/Ap 28 Tiranë

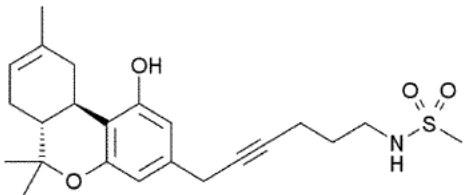
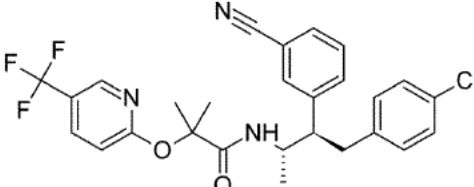
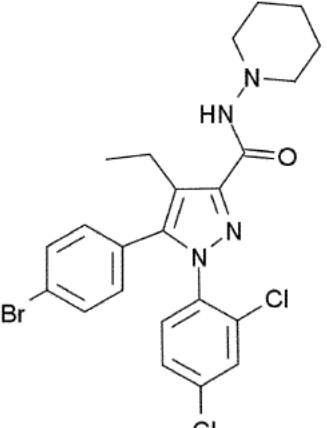
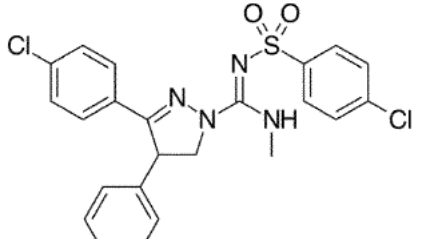
(57)

1. Nje antagonist i receptorit kanabionoid CB1 i zgjedhur nga nje antagonist neutral ose nje agonist invers i receptorit kanabionoid CB1, per perdorim ne parandalimin ose trajtimin e nje semundjeje te shoqeruar me anormalitete dentritike neuronale, ku anormalitetet dentritike te permendura nuk jane shkaktuar nga nje stimulus i jashtem, por ne saje te nje maturimi te demtuar te plasticitetit dentritik neuronal.

2. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas pretendimit 1, ku antagonist ii permendur eshte zgjedhur nga grupi qe konsiston ne perberesit e Tabeles 1:

Emri	Formula
SR141716A (Rimonabant) 5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl- N-(piperidin-1-yl)-1H-pyrazole-3-carboxamide	
AM4113	

Emri	Formula
<p>AM251 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-<i>N</i>-(1-piperidyl)pyrazole-3-carboxamide</p>	
<p>VCHSR1 5-(4-chlorophenyl)-3-[(<i>E</i>)-2-cyclohexylethenyl]-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1<i>H</i>-pyrazole</p>	
<p>AM6527</p>	
<p>BPR0432</p>	

Emri	Formula
Name	Formula
<p>O-2050 (6aR,10aR)-3-(1-methanesulfonylamino-4-hexyn-6-yl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran</p>	
<p>MK0364 (Taranabant) <i>N</i>-[(2<i>S</i>,3<i>S</i>)-4-(4-chlorophenyl)-3-(3-cyanophenyl)-2-butanyl]-2-methyl-2-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]propanamide</p>	
<p>SR147778 (Surinabant) 5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-<i>N</i>-(1-piperidinyl)-1<i>H</i>-pyrazole-3-carboxamide</p>	
<p>SLV319 or BMS.646,256 (Ibipinabant) 4<i>S</i>-(-)-3-(4-chlorophenyl)-<i>N</i>-methyl-<i>N'</i>-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1<i>H</i>-pyrazole-1-carboximidine</p>	

Emri	Formula
Name	Formula
AVE1625 (Drinabant) (±)-N-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]-3-azetidiny]} -N-(3,5-difluorophenyl)methanesulfonamide	
CP-945,598 (Otenabant) 1-[8-(2-chlorophenyl)-9-(4-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]- 4-(ethylamino)piperidine-4-carboxamide	
E-6776 (Rosonabant) (±)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-N-(1- piperidiny)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxamide	
TM38837 1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-5-(5-(2-(4-(trifluoromethyl) phenyl)ethynyl)thiophen-2-yl)-N-(piperidin-1-yl)-1H- pyrazole-3-carboxamide	

ose kripera te tyre te pranueshme farmaceutikisht.

3. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas pretendimit 2, ku antagonisti i permendur eshte perberesi 5-(4-Klorofenil)-1-(2,4-diklorofenil)-4-metil-*N*-(piperidin-1-il)-1*H*-pyrazole-3-karboksamide ose nje kripe e tij e pranueshme farmaceutikisht.

4. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas pretendimit 2, ku antagonisti i permendur eshte zgjedhur nga:

- 1-(2,4-diklorofenil)-5-(4-jodofenil)-4-metil-*N*-(1-piperidil)pyrazole-3-karboksamide,
- (6*aR*,10*aR*)-3-(1-metanesulfonilamino-4-hegzin-6-il)-6*a*,7,10,10*a*-tetrahidro-6,6,9-trimetil-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran,
- *N*-[(2*S*,3*S*)-4-(4-klorofenil)-3-(3-cianofenil)-2-butanil]-2-metil-2-{[5-(triflorometil)-2-pyridinil]oksi}propanamide,
- 5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diklorofenil)-4-etil-*N*-(1-piperidinil)-1*H*-pyrazole-3-karboksamide,
- 4*S*-(-)-3-(4-klorofenil)-*N*-metil-*N'*-[(4-klorofenil)-sulfonil]-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pyrazole-1-karboksamidine,
- (±)-*N*-{1-[*bis*(4-klorofenil)metil]-3-azetidil}-*N*-(3,5-diflorofenil)-methanesulfonamide,
- 1-[8-(2-klorofenil)-9-(4-klorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-(etilamino)piperidine-4-karboksamide,

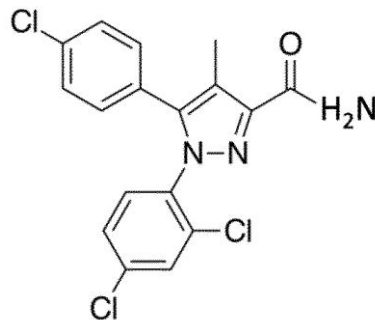
dhe

- (±)-5-(4-klorofenil)-1-(2,4-diklorofenil)-*N*-(1-piperidinil)-4,5-dihidro-1*H*-pyrazole-3-karboksamide

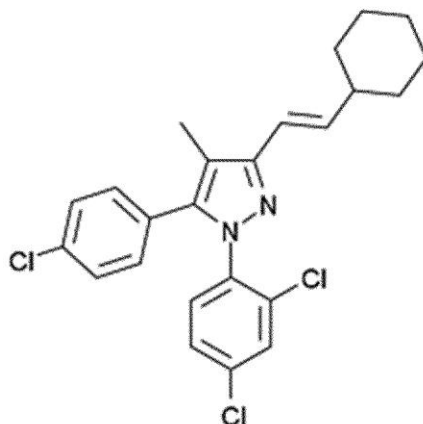
ose nje kripe e tyre e pranueshme farmaceutikisht.

5. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas pretendimit 2, ku antagonisti i permendur eshte zgjedhur nga:

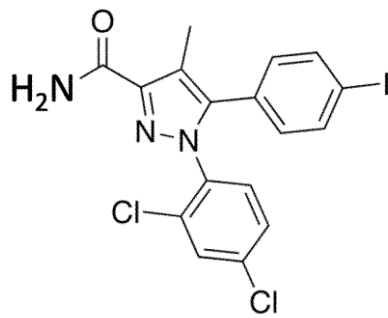
- Perberes AM4113 i formules:



- Perberes VCHSR1 i formules:

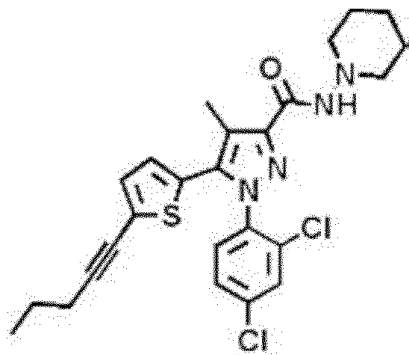


- Perberes AM6527 i formules:



dhe

- Perberes BPR0432 i formules:



ose nje kripe e tyre e pranueshme farmaceutikisht.

6. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 5, ku semundja eshte shoqeruar me anormalitete dentritke neuronale piramidale.

7. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6, ku anormalitetet dentritike neuronale jane morfologji jo normale dhe/ose nje sasi spine dentritike.

8. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas pretendimit 7, ku sasia e spineve dentritike eshte rritur.

9. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas pretendimit 8, ku sasia e spineve te pazhvilluara plotesisht (spine te holla dhe te shkurtra e te trasha) eshte rritur.

10. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 9, ku antagonisti ne fjale administrohet ne rruge orale.

11. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 10, ku antagonisti ne fjale administrohet ne rruge intraperitoneale.

12. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 11, ku semundja ne fjale eshte zgjedhur nga grupi qe konsiston ne sindromi Down, sindromi Angelman sindromi Rett dhe skleroza tuberoze.

13. Antagonisti i receptorit kanabionoid CB1 per perdorim sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 11, ku semundja ne fjale eshte shkaktuar nga një mutacion që paaftëson genin FMR1.

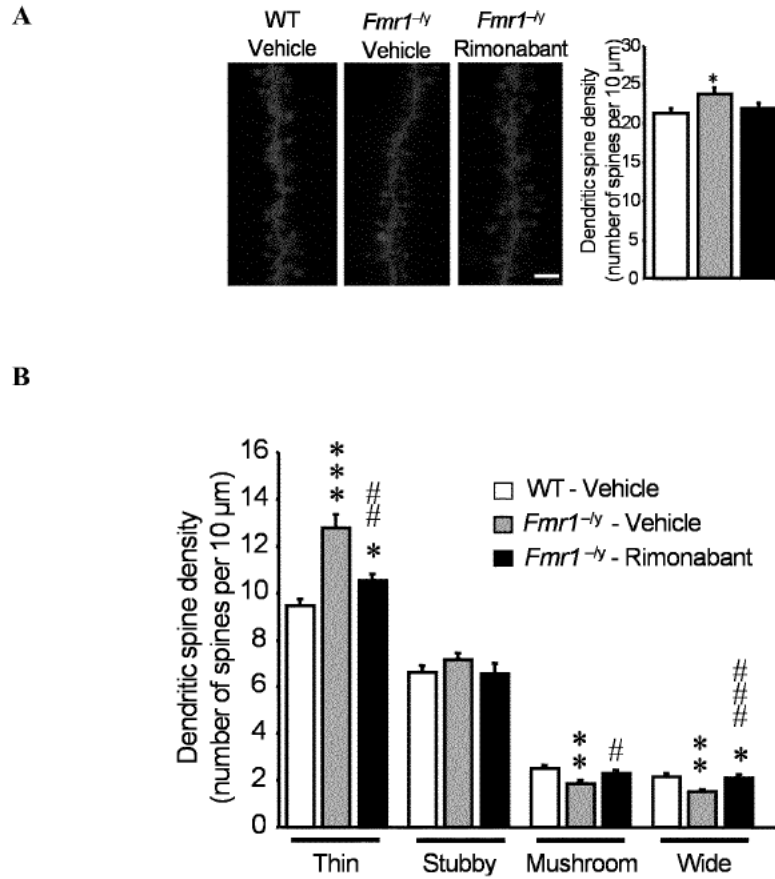


Figura 1