

EP 3 336 482



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 19/2020

Tiranë më, 22 Qershor 2020

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Transferim i pronesisë.....	204
Change of Ownership	
Ndryshimi i emrit të pronarit/aplikantit.....	206
Change of name	
Ndryshime në pretendime.....	211
Change of claims	
Aplikime për Certifikata të Mbrojtjes Shtesë.....	213
SPC Renewal	
Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes	442
Lapsed patents	

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

Patentat.

(11) Numri i patentës

Numri kombëtar i aplikimit

Data e depozitimit në Shqipëri

Prioriteti

Titulli i shpikjes

(57) Pretendimet

Emri dhe adresa e aplikuesit

Emri/ Adresa e Shpikësit

(73) Emri dhe adresa dhe pronarit të patentës

Numri dhe data ndërkombëtare e aplikimit

Numri dhe data Nderkombëtare e publikimit

Kodet e shteteve

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

Cuba / Kuba	CU
Cyprus / Qipro	CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ
Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Giblartar / 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 / Kuwaiti	KW
Laos / Laos	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
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
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

9147

EP3118311 / 26/12/2018

15761392.8 / 11/03/2015

26/04/2019

AL/P/ 2019/289

ACID NUKLEIK**ANTISENS** 17/06/2020

2014048897 12/03/2014 JP

Nippon Shinyaku Co., Ltd. and National Center of Neurology and Psychiatry

14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho Minami-ku, Kyoto-shiKyoto 601-8550, JP ;4-1-1, Ogawahigashi-cho, Kodaira-shiTokyo 187-8551, JP

WAKAYAMA Tatsushi (c/o NIPPON SHINYAKU CO. LTD.14-1 Sakura 3-chome, Tsukuba-shibaraki 305-0003); SEO Haruna (c/o NIPPON SHINYAKU CO. LTD.8-4 Nihonbashi 3-chomeChuo-ku, Tokyo 103-0027); SATOU Youhei (c/o NIPPON SHINYAKU CO. LTD.14-1 Sakura 3-chome, Tsukuba-shibaraki 305-0003); TAKEDA Shin'ichi (c/o NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY1-1 Ogawahigashi-cho 4-chome, Kodaira-shiTokyo 187-8551) ;NAGATA Tetsuya (c/o NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY1-1 Ogawahigashi-cho 4-chome, Kodaira-shiTokyo 187-8551)

Ardit Lloçi

Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2,Tiranë

1. Një oligomer antisens i cili është zgjedhur nga grupi që konsiston në (a) deri (c) mëposhtë, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht i pranueshëm

një oligomer antisens që përmban një sekuencë nukleotide të SEQ ID NO: 1 ose 2;
 një oligomer antisens i cili konsiston në një sekuencë nukleotide që ka fshirjen, zëvendësimin, futje dhe/ose shtimin e 1 deri 5 nukleotide në sekuencën nukleotide të SEQ ID NO: 1 ose 2, dhe ka një aktivitet për shkaktuar shamngien e ekson tek gjeni distrofin human; dhe
 oligomeri antisens i cili ka një sekuencë nukleotide që ka të paktën 80% njëllojshmëri me një sekuencë nukleotidi të SEQ ID NO: 1 ose 2 dhe ka një aktivitet për të shkaktuar shmangien e 51 ekson tek gjeni distrofin human.

Një oligomer antisens i cili është zgjedhur nga një grup që konsiston në (e) deri (g) më poshtë, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht i pranueshëm i saj:

një oligomer antisens i cili konsiston në një sekuencë nukleotide të SEQ ID NO: 1 ose 2;
 një oligomer antisens i cili konsiston në një sekuencë nukleotide që ka fshirjen, zëvendësimin, futjen dhe/ose shtimin e 1 deri 3 nukleotideve në sekuencën nukleotide të SEQ ID NO: 1 ose 2, dhe ka një aktivitet për të shkaktuar shmangien e 51 ekson tek gjeni distrofin human; dhe
 një oligomer antisens i cili konsiston në një sekuencë nukleotide që ka të paktën 80% njëllojshmëri me një sekuencë nukleotidë të SEQ ID NO: 1 ose 2 dhe ka një aktivitet që shkaktonte shmangien e 51 ekson të gjenit distrohin human.

Një oligomer antisense i cili është zgjedhur nga një grup që konsiston në (j) më poshtë, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht i pranueshëm:

një oligomer antisens i cili ka një sekuencë nukleotide që ka të paktën 90% njëllojshmëri me një sekuencë nukleotide të SEQ ID NO: 1 ose 1 dhe ka një aktivitet që shkaktonte shmangien e 51 ekson të gjenit distrofin human.

Oligomeri antisens sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 3, i cili është një oligonukleotidë, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

Oligomeri antisens sipas pretendimit 4, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku gjysëm sheqeri dhe ose pjesa fosfatë-lidhës e të paktën një nukleotidi që përbën oligonukleotidin është i modifikuar.

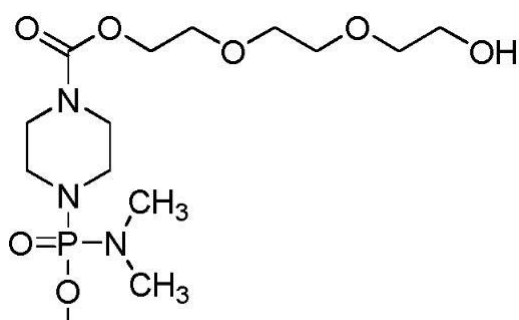
Oligomeri antisens sipas pretendimit 4 ose 5, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku gjysëm sheqeri i të paktën një nukleotide që përbën oligonukleotidin është një ribozë në të cilën grupi 2'-OH është zëvendësuar nga cdo një të zgjedhur nga grupi që konsiston në OR, R, R'OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, N₃, CN, F Cl, Br dhe I (ku R është një alkil ose një aril dhe R' është një alkilenë).

Oligomeri antisens sipas ndonjë nga pretendimet 4 deri 6, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht i pranueshëm, ku rajoni fosfatë-i lidhur tek të paktën një nukleotidë që përbën oligonukleotidin është ndonjë i zgjedhur nga grupi që konsiston në një lidhje fosforotioatë, një lidhje fosforoditioate, një lidhje alkilfosfonate, një fosforamdate dhe një lidhje boranofosfate.

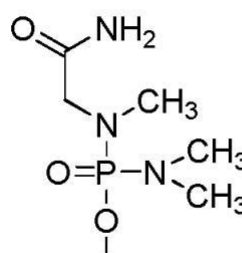
Oligomeri antisens sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 3, i cili është një oligomer morfolino, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht i pranueshëm i saj.

Oligomeri antisens sipas pretendimit 8, i cili është një oligomer morfolino fosforodiamidate, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht i pranueshëm i saj.

Oligomeri antisens sipas pretendimet 8 ose 9, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku fundi 5' është ndonjë nga formula imike (1) deri (3) më poshtë:



(1)



(2)



(3)

Kompozimi farmaceutik për trajtimin e distrofis muskulare, që përmban si një ingredient aktivë oligomerin antisens, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht të pranueshëm të saj sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 10.

Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 11, që përmban një transportues farmaceutik të pranueshëm.

Oligomeri antisens, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht e pranueshme e saj sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 10, për përdorim në trajtimin e distrofisë muskulare.

Oligomeri antisens, ose një kripë ose hidratë farmaceutik i pranueshëm i saj për përdorim sipas pretendimit 13, ku pacienti me distrofi muskulare në trajtimin e përmendu është një pacient me fshirje të nukleotideve brenda eksoneve 29-50, 50, 45-50, 48-50, 49-50, 52, 52-63, 13-50, 19-50, 43-50 ose 47-

Oligomeri antisens, ose një kripë ose hidratë farmaceutikisht i pranueshëm për përdorim sipas pretendimit 13 ose 14, ku pacienti është një human.

9039

EP2928463 / 20/11/2019

13849763.1 / 24/10/2013

04/12/2019

AL/P/ 2019/853

PËRGATITJET E LIOFILIZUARA TË FLUFENAMIDE MELFALAN

07/05/2020

SE 1251211 26/10/2012 SE and US 201261719184 P 26/10/2012 US

Oncopeptides AB

Västra Trädgårdsgatan 15, 111 53 Stockholm, SE

SPIRA, Jack (Näsbyvägen 38, S-135 53 Tyresö) ;LEHMANN, Fredrik (Kanalvägen 61, SE-191 34 Sollentuna)

Krenar LOLOÇI

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

1. Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar që përfshin hidroklorid flufenamide melfalan (J1), dhe sukrozë ku raporti i peshës (w/w) ndërmjet hidrokloridit flufenamide melfalan (J1) të sipërpërmendur dhe sukrozës është nga 1:25 deri në 1:75.

2. Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar sipas pretendimit 1, ku raporti i peshës (w/w) ndërmjet hidrokloridit flufenamide melfalan (J1) të sipërpërmendur dhe sukrozës është 1:50.

3. Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar sipas pretendimit 1ose 2, që përfshin 50 mg hidroklorid flufenamide melfalan (J1) dhe 2.5 g sukrozë.

4. Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, e cila është e lirë, ose në mënyrë substanciale e lirë nga tretësit organikë.

5. Një kompozim që përfshin një përgatitje farmaceutike të liofilizuar të hidroklorid flufenamide melfalan (J1), sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4.

6. Një kompozim sipas pretendimit 5, që përfshin një tretësirë të pranueshme në mënyrë fiziologjike. **7.** Një kit i kombinimit të pjesëve që përfshin

një përgatitje farmaceutike të liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4; dhe një tretësirë të pranueshme në mënyrë fiziologjike.

Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim si një medikament.

Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e kancerit.

10. Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar për përdorim sipas pretendimit 9, ku kanceri i sipërpërmendur është çdonjëri prej kancerit ovarian, kancerit të mushkërisë, kancerit të fshikëzës, mesoteliomës, mielomës së shumëfishtë, kancerit të gjirit ose kancerit hematologjik.

11. Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar për përdorim sipas pretendimit 9 ose 10, ku përgatitja farmaceutike e liofilizuar ofrohet çdo javë të 3^{të}.

12. Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar për përdorim sipas pretendimit 11, ku përgatitja farmaceutike e liofilizuar e sipërpërmendur ofrohet çdo javë të 3^{të} në 3 deri në 6 cikle trajtimi.

13. Një përgatitje farmaceutike e liofilizuar për përdorim sipas pretendimit 9, përpara transplatimit.

Një kit i pjesëve të kombinimit sipas pretendimit 7, për përdorim në trajtimin e kancerit.

9040

EP3265478 / 11/09/2019

16708154.6 / 07/03/2016

06/12/2019

AL/P/ 2019/861

Proteinat e fuzionit që përfshijnë një proteinë lidhëse dhe një polipeptide interleukin 15 që ka një afinitet të reduktuar për IL15RA dhe përdorimin e tyre terapeutik

07/05/2020

EP15157911 06/03/2015 EP

DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum and Eberhard Karls Universität Tübingen

Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, DE ;Medizinische Fakultät Geschwister-Scholl-Platz, 72074 Tübingen, DE

GUNDRAM, Jung (Schwabstraße 30, 72108 Rottenburg); SALIH, Helmut (Schlosserstr. 5, 70180 Stuttgart); LINDNER, Cornelia (Gartenstrasse 5, 88471 Laupheim) ;LOCHMANN, Berit (Alsenweg 26, 68305 Mannheim)

Diana SINOJMERI

Rr. Shyqyri Ishmi, 24/5/79,Tirane

(57) Një proteinë fuzioni që përfshin:

Një proteinë lidhëse që përmban të paktën një pozicion lidhës, në të cilën pozicioni lidhës lidh një antigen të shoqëruar me një qelizë objektiv; dhe

Një polipeptide IL-15, në të cilin polipeptidi IL-15 përfshin të paktën një zëvendësim aminoacid në një apo më shumë pozicione që korrespondojnë me pozicionin/pozicionet 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 112, 113, 114, 115 dhe/ose 116 të vargut aminoacid të treguar në SEQ IDNO:1,

duke pasur kështu një afinitet të reduktuar për IL-15R α në krahasim me afinitetin e tipit të egër IL-15 nga SEQ ID NO:1 (Numri Uniprot: P40933-1),

në të cilin polipeptidi IL-15 lidhet me IL-2/IL-15R $\beta\gamma$,

në të cilin proteina lidhëse zgjidhet nga grupi që përbëhet nga një antitруп, një fragment antitrupi divalent, një fragment antitrupi monovalent, ose një molekulë lidhëse proteinike me veti lidhëse te ngjashme me ato të një antitrupi.

Proteina e fuzionit sipas pretendimit 1, në të cilin molekula lidhëse proteinike me veti lidhëse të ngjashme me ato të një antitrupi zgjidhet nga një grup që përmban një aptameri, një mutein i bazuar në një polipeptid nga familja e lipocalinave, një trup aglutinant, një proteinë e bazuar në një skele ankyrine, një proteinë e bazuar në skelë kristaline, një adnektin, një avimer ose një proteinë receptore (rikombinuere).

Proteina e fuzionit sipas pretendimit 1 apo 2, në të cilën proteina lidhëse modifikohet në mënyrë që të shfaqë një aktivitet citotoksiciteti qelizor të shtuar në varësi të antitrupave (ADCC) kundrejt të njëjtës proteinë lidhëse por të pa modifikuar, opsionalisht në të cilën proteina lidhëse e modifikuar është optimizuar si Fc dhe/ose opsionalisht në të cilën proteina lidhëse është një antitrup, një fragment scFv-Fc, një dimer bsFc-1/2 ose një dimer bsFc-CH3-1/2.

Proteina e fuzionit e cilitdo prej pretendimeve 1-3, ku proteina lidhëse përfshin një pozicion lidhës të antitrupit 4G7, i cili ka një identitet sekuencial prej të paktën 80%, ose të paktën 85%, ose të paktën 90%, ose të paktën 95%, ose të paktën 98%, ose të paktën 99% ose 100% të SEQ ID NO. 5 (sekuenca e vargjeve të rëndë të domenit variabël të 4G7); dhe/ose në të cilën proteina lidhëse përfshin një pozicion lidhës të antitrupit 4G7, i cili ka një identitet sekuencial prej të paktën 80%, ose të paktën 85%, ose të paktën 90%, ose të paktën 95%, ose të paktën 98%, ose të paktën 99% ose 100% të SEQ ID NO. 6 (sekuenca e vargjeve të lehtë të domenit variabël të 4G7).

Proteina e fuzionit e secilit prej pretendimeve 1-4, ku qeliza shënjestër shpreh një antigen shoqërues të tumorit (TAA) dhe/ose një antigen të shoqëruar me një sëmundje autoimmune, në të cilin TAA preferohet të zgjidhet nga grupi i përbërë nga CD19, CD20, CD10, CD21, CD22, CD25, CD30, CD33, CD34, CD37, CD38, CD44v6, CD45, CDw52, tirosinë kinase 3 e tipit Fms (FLT-3, CD135), c-Kit (CD117), CSF1R, (CD115), CD123, CD133, PDGFR- α (CD140a), PDGFR- β (CD140b), proteoglikan sulfat kondroitine 4 (CSPG4, proteoglikan sulfat kondroitine i shoqëruar me melanomë), Muc-1, EGFR, de2-7-EGFR, EGFRvIII, proteina e bllokimit të Folatit, Her2neu, Her3, PSMA, PSCA, PSA, TAG-72, HLA-DR, IGFR, CD133, IL3R, proteina e aktivizimit të fibroblasteve (FAP), Karboanhidrase IX(MN/CA IX), antigen karcinoembrionik (CEA), EpCAM, CDCP1, Derlin1, Tenashin, dredhka 1-10, antigen vaskular VEGFR2 (KDR/FLK1), VEGFR3 (FLT4, CD309), Endoglin, CLEC14, Tem1-8, Tie2, mezotelin, glikoprotein epiteliale 2 (EGP2), glikoprotein epiteliale 40 (EGP40), antigen kanceri 72-4 (CA72-4), një nën-njësi alfe-2 e receptorit interleukin 13, IL13R α 2, varg i lehtë Ig kappa (k), GD3-gangliosid (GD3), GD2-gangliosid (GD2), variantet e acetiluara të GD2 dhe GD3, CD171, NCAM, receptor alfa folate (α FR), Lewis (Y), receptor i acetilkolinës fetale (FAR), një homolog i onkogenit viral i leucemisë eritroblastike aviare 3 (ERBB3), një homolog i onkogenit viral i leucemisë eritroblastike aviare 4 (ERBB4), një homolog i onkogenit viral i leucemisë eritroblastike aviare 2 (ERBB2), receptori i faktorit të rritjes së hepatoliteve (HGFR/c-Met), claudin 18.2, claudin 3, claudin 4, claudin 1, claudin 12, claudin 2, claudin 5, claudin 8, claudin7, claudin 6, CEA e lidhur me membranën, Robo4, CD138, telashin dhe ekstra domain-B i fibronectinës; dhe/ose

në të cilën qeliza e synuar mundësisht shpreh një antigen të shoqëruar me sëmundje autoimmune, antigen i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga CD20, CD22, CD52 dhe TNFR, CD19, CD25, CD40, dhe/ose në të cilën qeliza e synuar është mundësisht një qelizë tumori/kanceri dhe/ose një qelizë B.

Proteina e fuzionit e cilitdo prej pretendimeve 1-5, ku të paktën një zëvendësim aminoacidi është përzgjedhur nga grupi që përbëhet nga L92D, E94K, L95D, V97D, I98D, L114D, L114E, I115D, I115E, dhe/ose mundësisht E94K, V97D dhe/ose I98D, mundësisht E94K.

Proteina e fuzionit e cilitdo prej pretendimeve 1-6, ku polipeptidi IL-15 nuk lidhet me IL-15R α dhe/ose ku polipeptidi IL-15 është një proteinë IL-15 me gjatësi të plotë, ose një fragment ose mutant i tij, ky fragment ose mutant ka një afinitet të zvogëluar për IL-15R α në krahasim me afinitetin ndaj tipit të egër IL-15 nga SEQ ID NO: 1.

Proteina e fuzionit e cilitdo prej pretendimeve 1-7, ku polipeptidi IL-15 përmban të paktën një sekuencë aminoacide siç tregohet në SEQ ID NO:4, e cila përfshin të paktën një zëvendësim aminoacid në një a më shumë pozicione që korrespondojnë me pozicionin(net) 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 64, 65, 66, 67 dhe/ose 68 të sekuencës aminoacide të treguar në SEQ ID NO: 4.

Proteina e fuzionit e cilitdo prej pretendimeve 1-8 për përdorim për aktivizim që kufizohet në qelizat shënjestër të qelizave efektore të cilat shprehin IL2 /IL-15R $\beta\gamma$ dhe/ose për përdorim që kufizohet në shkatërrimin e qelizave shënjestër të kufizuar nga qeliza shënjestër dhe të ndërmjetësuar nga qelizat efektore që shfaqin IL-2/IL-15R $\beta\gamma$.

Proteina e fuzionit për përdorim sipas pretendimit 9, ku qeliza efektore është një qelizë NK ose qelizë T, mundësisht një qelizë NK, një qelizë CD8+T, qelizë gama delta T ose qelizë NK T.

Proteina e fuzionit e cilitdo prej pretendimeve 1-8 për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje, ku mundësisht efektet anësore të mjekimit janë të zvogëluar.

Proteina e fuzionit për përdorim sipas pretendimit 11, ku sëmundja është një sëmundje proliferatore ose një sëmundje autoimmune, ku mundësisht sëmundja proliferatore është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga kanceri i gjëndrave mbiveshkore, kanceri i anusit, kanceri i kanaleve biliare, kanceri i fshikëzës, kanceri i kockave, tumore të trurit dhe të palcës së kurrizit, kanceri i gjirit, sëmundje e Castlemen, kanceri i qafës së uterusit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri endometrial, kanceri i ezofagut, familja Ewing e tumoreve, kanceri i syrit, kanceri i tëmthit, tumore karcinoide gastrointestinale, tumori stroma gastrointestinal (GIST), sëmundja gestionale trofoblastike, sëmundja Hodgkin, sarkoma Kaposi, kanceri i veshkave, kancer i laringut dhe hipofaringut, leucemia, leucemia akute limfocitike (ALL), leucemia akute mieloide (AML), leucemia kronike limfocitike (CLL), Leucemia kronike mieloide (CML), leucemia kronike mielomonocitike (CMML), kanceri i mëlçisë, kanceri i mushkërive, kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla, kanceri i mushkërive me qeliza të vogla, tumori karcinoid i mushkërive, limfoma, limfoma e lëkurës, mezotelioma malinje, mjeloma e shumëfishtë, sindroma mjelodisplastike, kanceri i kavitetit nazal dhe sinusit paranasal, kanceri nasofaringeal, neuroblastoma, limfoma jo-Hodgkiniane, kanceri i kavitetit oral orofaringeal, osteosarkoma, kanceri i vezoreve, kanceri i pankreasit, kanceri i penisit, tumoret e hipofizës, kanceri i prostatit, kanceri i rektumit, retinoblastoma, rhabdomiosarkoma, kanceri i gjëndrave të pështymës, sarkoma, kanceri i lëkurës, kanceri i qelizave bazale dhe spinoqelizore, melanoma, kanceri i qelizave mergel, kanceri i zorrës së hollë, kanceri i stomakut, kanceri i testikulare, kanceri i timusit, kanceri i tiroideve, sarkoma e mitrës, kanceri i vaginës, kanceri i vulvës, makroglobulinemia Waldestrom, ose tumori Wilms; ose

ku sëmundja autoimmune zgjidhet mundësisht nga grupi që përbëhet nga lupus eritematosus sistemic (SLE), sindroma e Goodpasture, Sarcoidosis, Skleroderma, artriti reumatoid, Dermatomyositis, sindroma Sjögren, Skleroderma, Dermatomyositis, Psoriasis, Vitiligo, Alopecia armata, diabet melitus i tipit 1, pankreatiti autoimun, tiroidet e Hashimotos, sëmundja e Adisonit, Skleroza e shumëfishtë, Miastenia grabis, Poliarteritis nodosa, Purpura trombocitopenike idiopatike, Anemia hemolitike, sindroma

e antitropave antifosfolipid, Anemia perniciosa, Sëmundjet gastrointestinale, Semundja Celiac, Semundja inflamatore e zorrës, Hepatiti autoimun ose Ceroza biliare fillestare.

Një komponim farmaceutik që përfshin proteinën e fuzionit të cilitdo prej pretendimeve 1-8.

Një molekulë acidi nukleik që kodon fuzionin e proteinave të cilitdo prej pretendimeve 1-8, mundësisht të përfshirë në një vektor.

Një metodë për prodhimin e proteinave të fuzionit të cilitdo prej pretendimeve 1-8, që përfshin përdorimin e acidit nukleik kodues të proteinës së fuzionit për shprehjen e proteinës së fuzionit në kushtet që lejojnë shprehjen e proteinës së fuzionit.

9131

EP2528458 / 27/11/2019

11701288.0 / 31/01/2011

23/01/2020

AL/P/ 2020/47

EKSTRAKTIM I NGURTË/I LËNGSHËM

15/06/2020

1050646 29/01/2010 FR and 1150681 28/01/2011 FR

Minafin

Fonds Jean Pâques 8, 1435 Mont-Saint-Guibert, BE

SAUNOIS, Alex (36 bis chemin du Boullay-Thierry, F-28210 Nogent-le-Roi); LEGRAND, Jacques (Les Ferrettes, F-61290 Neuilly Sur Eure) ;MERCIER, Eglantine (91 rue d'Angiviller, F-78120 Rambouillet)

Krenar LOLOÇI

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

1. Metodë për ekstraktimin e ngurtë/të lëngshëm të një vaji ose gjalpi të përmbajtur në të paktën një lëndë bimore të ngurtë ose një mikroorganizëm, duke përmbajtur të paktën hapat e mëposhtëm:

ekstraktimin e ngurtë/të lëngshëm të të paktën një lëndë bimore të ngurtë ose një mikroorganizmi duke përdorur një sistem tretës të parë që përfshin:

një përqendrim të metil-tetrahidrofuran (MeTHF), të paktën 50% në vëllim në lidhje me vëllimin e përgjithshëm të sistemit tretës, rikuperimin e një fraksioni që përfshin vajin ose gjalpin.

Metoda për marrjen e një fraksioni të pasapunizuar që përfshin hapat e metodës sipas pretendimit 1 dhe hapat vijues:

shndërrimin e vajt ose gjalpiti në tretësirë hidroalkoolike

ekstraktimin e tretësirës hidroalkoolike në të cilën pjesa e yndyrës është e ndarë nga fraksioni i pasapunizuar me anë të ekstraktimit të lëngshëm/të lëngshëm dhe rikuperimin e fraksionit të pasapunizuar.

Metoda e pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** sistemi i parë tretës përmban:

një përqendrim të metil-tetrahidrofuran (MeTHF) të paktën 60% në lidhje me vëllimin e përgjithshëm të sistemit të parë tretës.

Metoda e pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** sistemi i parë tretës përbëhet nga metil-tetrahidrofuran (MeTHF).

Metoda e pretendimit 2, **karakterizuar në atë që** vaji i sipërpërmendur shndërrohet në tretësirë hidroalkoolike në një tretës të dytë që përfshin metil-tetrahidrofuran (MeTHF).

Metoda e pretendimit 2 deri në 5, **karakterizuar në atë që** shndërrimi kryhet direkt në bazën e tretësirës organike të pasuruar me vaj ose gjalp, në mënyrë të veçantë që përfshin të paktën 2% në masë, në mënyrë të veçantë të paktën 5% në masë, ose të paktën 10% me masë të vajit në lidhje me masën totale të tretësirës organike të pasuruar me vaj ose gjalp.

Metoda e pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** shndërrimi kryhet në një fraksion në mënyrë të veçantë të avulluar pjesërisht, te i cili shtohet të paktën 50% në masë e tretësve të tjerë, ose nuk shtohen tretës të tjerë.

Metoda e pretendimit 6, **karakterizuar në atë që** të paktën 10% e të paktën një tretësi tjetër, siç janë alkoole C2 deri në C4, veçanërisht etanoli, izo-propanoli, butanoli, veçanërisht n-butanoli, metiltetrahidrofuran (MeTHF) dhe përzierjet e tyre, mund të shtohen në fraksionin në mënyrë të veçantë të avulluar të pasuruar me vaj.

Metoda sipas çdonjë prej pretendimeve 2, ose 5 deri 8, **karakterizuar në atë që** nxjerrja e tretësirës hidroalkoolike kryhet duke përdorur një ekstraktim të lëngshëm/të lëngshëm të realizuar me një sistem tretës që përmban të gjithë ose disa prej të njëjtëve tretës si ato të përdorura në sistemin tretës të parë dhe/ose të dytë.

Metoda sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 9, **karakterizuar në atë që** lënda e ngurtë bimore ose mikroorganizmi merret nga soja, farat e vajit, misri, luledielli, susami, lupina, pambuku, arrë kokosi, ullirri, avokado, kakao, illipe, shea, kernel palme, kikirikë, kopra, farat e linit, pluhuri, farat e rrushit, farat e arrave, fara kokrra të kuqe, farat e pjeprit, farat e domates, farat e kungullit, bajamet, lajthia, arre, agulice në mbrëmje, levore, lulëlakër, kamelina, fara lulekuqe, makroalga, mikroalga, të tilla si Haematococcus, Dunaliella, Spirulina, Chorella, dhe/ose mikroorganizma, veçanërisht nga detarët, burime ujërash të ëmbla ose tokësore, në mënyrë të veçantë maja, kallëpe dhe në mënyrë më të veçantë bakteret dhe perzierje te tyre.

9088

EP3111927 / 11/12/2019

16164849.8 / 28/05/2010

21/02/2020

AL/P/ 2020/111

KOMPOZIMET PËR DHËNIEN E FRYMËMARRJES TË AGJENTËVE AKTIVË DHE METODAT DHE SISTEMET E SHOQËRUARA

01/06/2020

US 182565 P 29/05/2009 US; US 258172 P 04/11/2009 US; US 309365 P 01/03/2010 US and US 345536 P 17/05/2010 US

Pearl Therapeutics, Inc.

200 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063, US

VEHRING, Reinhard (200 Saginaw Drive, Redwood City, CA 94063); HARTMAN, Michael, Steven (3820 Park Blvd. Apt. 23, Palo Alto, CA 94306); SMITH, Adrian, Edward (2 Wilmington Acres Court, Emerald Hills, CA 94062); DWIVEDI, Sarvajna, Kumar (409 Whisper Drive, Redwood City, CA 94065); JOSHI, Vidya, B. (812 Seal Pointe Drive, Redwood City, CA 94065)

Krenar LOLOÇI

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

1. Një bashkë-pezuillim i dhënë nga një aparat frymëmarrjeje me dozë të matur, bashkë-pezuillimi i qëndrueshëm që përfshin:

një pezulli mesatare që përfshin një nxitës farmaceutikisht të pranueshëm;

një mori të grimcave të agjentit aktiv ku grimcat e agjentit aktiv përfshijnë glikopirolate dhe të paktën 90% e grimcave të agjentit aktiv sipas vëllimit shfaqin një diametër optik prej 7 µm ose më pak; dhe një mori të grimcave pezulluese që mund të hyjnë në frymëmarrje që përfshijnë mikrostruktura fosfolipide të shpuara,

ku masa totale e grimcave pezulluese që mund të hyjnë në frymëmarrje tejkalon masën totale të grimcave të agjentit aktiv, morinë e grimcave të agjentit aktiv shoqërohen me mori të grimcave pezulluese që mund të hyjnë në frymëmarrje për të formuar një bashkë-pezuillim pavarësisht diferencave në pluskim të grimcave të agjentit aktiv dhe grimcat pezulluese që mund të hyjnë në frymëmarrje brenda pezullimit mesatar.

Një bashkë-pezuillim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1, ku të paktën 50% e grimcave të agjentit aktiv sipas vëllimit shfaqin një diametër optik prej 5 µm ose më pak.

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku agjenti aktiv shfaq tretshmëri të matshme që rezultojnë në tretje të zgjedhura nga po aq shumë sa 1 % e masës totale të agjentit aktiv në pezullimin mesatar, po aq shumë sa 0.5% e masës totale të agjentit aktiv në pezullimin mesatar, po aq shumë sa 0.05% e masës totale të agjentit aktiv në pezullimin mesatar, dhe po aq shumë sa 0.025% e masës totale të agjentit aktiv në pezullimin mesatar.

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku masa totale e agjenti aktiv që tretet në pezullimin mesatar është më pak se 5% e masës totale të agjentit aktiv në pezullimin mesatar.

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku morinë e grimcave të agjentit aktiv përfshin dy ose më shumë agjentë aktivë të ndryshëm dy ose më shumë agjentë aktivë të ndryshëm.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 5, ku grimcat e agjentit aktiv përfshijnë një agjent aktiv të dytë të zgjedhur nga agonistët beta me veprim të shkurtër, siç janë bitolterol, karbuterol, fenoterol, hekprenalin, izoprenalin (izoproterenol), levosalbutamol, orciprenalin (metaproterenol), pirbuterol, prokaterol, rimiterol, salbutamol (albuterol), terbutalin, tulobuterol, reproterol dhe epinefrin, agonistët beta me veprim të gjatë, siç janë bambuterol, klenbuterol, formoterol, dhe salmeterol, agonistët beta me veprim ultra të gjatë, siç janë karmoterol, milveterol, indakaterol, dhe që përmban - saligenin- ose indol- dhe agonistë β_2 të derivuar nga adamantil, kortikosteroide, siç janë beklometason, budesonid,

ciklesonid, flunisolid, flutikason, metil-prednisolon, mometason, prednison dhe triamcinolon, antiinflamatorë, siç janë flutikasone propionati, beklometason dipropionati, flunisolid, budesonid, tripedan, kortizon, prednison, prednisilon, deksametason, betametason, ose triamcinolon acetoni, antitusivë, siç janë noskapin, bronkodilatorët, siç janë efedrin, adrenalina, fenoterol, formoterol, izoprenalin, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalin, antikolinergjikët, siç janë deksipironium, skopolamine, tropikamid, pirenzepin, dimenhidrate, tiotropium, darotropium, aklidinium, trospium, ipatropium, atropin, benzatropin, ose oksitropium, duke përfshirë çdo kripërë, estere, ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

Një bashkë-pezuallim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku dy ose më shumë agjentë aktivë janë përfshirë në grimcat e agjentit aktiv dhe këta dy ose më shumë agjentë aktivë janë zgjedhur nga kombinimi i glikopirolatit dhe formoterolit, një kombinim i glikopirolatit, formoterolit, dhe budesonidit, dhe një kombinim i glikopirolatit, formoterolit, dhe mometasonit, duke përfshirë çdo kripërë, estere, ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të tyre.

Një bashkë-pezuallim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku të paktën një agjent aktiv është i pranishëm në formë kristalore ose në thelb kristalore.

Një bashkë-pezuallim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku të gjithë agjentët aktivë janë të pranishëm në formë kristalore ose në thelb kristalore.

Një bashkë-pezuallim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku doza e synuar e dhënë e agjentit aktiv është zgjedhur nga ndërmjet 100 µg dhe 100 mg për dozë, ndërmjet 100 µg dhe 10 mg për dozë, dhe ndërmjet 100 µg dhe 1 mg për dozë.

Një bashkë-pezuallim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku doza e synuar e dhënë e agjentit aktiv është zgjedhur nga deri në 80 µg për dozë, deri në 40 µg për dozë, deri në 20 µg për dozë, ose ndërmjet 10 µg dhe 100 µg për dozë.

Një bashkë-pezuallim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku doza e synuar e dhënë e agjentit aktiv është zgjedhur nga ndërmjet 0.1 dhe 2 µg për dozë, 0.1 dhe 1 µg për dozë, dhe 0.1 dhe 0.5 µg për dozë.

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku grimcat pezulluese shfaqin një MMAD të zgjedhur nga ndërmjet 10 μm dhe 500 nm, ndërmjet 5 μm dhe 750 nm, dhe 1 μm dhe 3 μm .

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku grimcat pezulluese shfaqin një diametër optik mesatar të vëllimit të zgjedhur nga ndërmjet 0.2 μm dhe 50 μm , ndërmjet 0.5 μm dhe 15 μm , ndërmjet 1.5 μm dhe 10 μm , dhe ndërmjet 2 μm dhe 5 μm .

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku grimcat pezulluese janë të përfshira në pezullimin mesatar në një përqëndrim të zgjedhur nga deri në 30 mg/mL dhe deri në 25 mg/mL.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 15, ku grimcat pezulluese janë të përfshira në pezullimin mesatar në një përqëndrim të zgjedhur nga ndërmjet 1 mg/mL deri në 15 mg/mL, 3 mg/mL deri në 10 mg/mL, 1.5 mg/mL deri në 10 mg/mL.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 6 ose 7, ku grimcat e agentit aktiv përfshijnë formoterol, dhe grimcat pezulluese janë të përfshira në pezullimin mesatar në një përqëndrim të zgjedhur nga rreth 3 mg/mL, ndërmjet 1.5 mg/mL dhe 5 mg/mL, dhe ndërmjet 0.5 mg/mL dhe 7.5 mg/mL.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 6 ose 7, ku grimcat e agentit aktiv përfshijnë formoterol, dhe grimcat pezulluese janë të përfshira në pezullimin mesatar në një përqëndrim të zgjedhur nga rreth 6 mg/mL, ndërmjet 3 mg/mL dhe 10 mg/mL, dhe ndërmjet 1 mg/mL dhe 15 mg/mL.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 6 ose 7, ku grimcat e agentit aktiv përfshijnë budesonid, dhe grimcat pezulluese janë të përfshira në pezullimin mesatar në një përqëndrim të zgjedhur nga rreth 8 mg/mL, ndërmjet 5 mg/mL dhe 20 mg/mL, dhe ndërmjet 0.5 mg/mL dhe 30 mg/mL.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 6, ku grimcat e agentit aktiv përfshijnë flutikason, dhe grimcat pezulluese janë të përfshira në pezullimin mesatar në një përqëndrim të zgjedhur nga rreth 6 mg/mL, ndërmjet 3 mg/mL dhe 10 mg/mL, dhe ndërmjet 1 mg/mL dhe 15 mg/mL.

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku raporti i masës totale të grimcave pezulluese ndaj masës totale të grimcave të agentit aktiv është zgjedhur nga mbi 1.5, deri në

5, deri në 10, deri në 15, deri në 20, deri në 30, deri në 50, deri në 75, deri në 100, deri në 150, dhe deri në 200.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 21, ku të paktën një prej agentëve aktivë të përfshirë në grimcat e agentit aktiv është një agent aktiv shumë i fuqishëm dhe raporti i masës totale të grimcave pezulluese ndaj masës totale të grimcave të agentit aktiv është zgjedhur nga ndërmjet 5 dhe 175, ndërmjet 10 dhe 150, ndërmjet 15 dhe 125, dhe ndërmjet 25 dhe 75.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 22, ku grimcat e agentit aktiv përfshijnë një ose më shumë prej flutikason, mometason, dhe budesonid, dhe raporti i masës totale të grimcave pezulluese ndaj masës totale të grimcave të agentit aktiv është zgjedhur nga ndërmjet 1 dhe 20, ndërmjet 5 dhe 15, dhe rreth 10.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 21, ku grimcat e agentit aktiv përfshijnë një ose më shumë prej flutikason, mometason, dhe budesonid, dhe raporti i masës totale e grimcat pezulluese deri në masës totale të grimcave të agentit aktiv është zgjedhur nga ndërmjet 1 dhe 15, ndërmjet 1.5 dhe 10, dhe ndërmjet 2.5 dhe 5.

Një bashkë-pezuillim sipas pretendimit 21, ku grimcat e agentit aktiv përfshijnë formoterol, dhe raporti i masës totale e grimcat pezulluese deri në masës totale të grimcave të agentit aktiv është zgjedhur nga ndërmjet 10 dhe 200, ndërmjet 50 dhe 125, dhe rreth 75.

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve të mësipërm, ku pezullimi mesatar përfshin nxitës në thelb të lirë nga pjesë përbërëse shtesë.

Bashkë-pezuillimi sipas pretendimit 26, ku nxitësi përfshin një nxitës të zgjedhur nga një nxitës HFA, një nxitës PFC dhe kombinim i tyre.

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 25, ku pezullimi mesatar përfshin nxitës në kombinim me një ose më shumë pjesë përbërëse të zgjedhur nga antitretës, agent që e bëjnë të tretshme, bashkëtretës, ndihmës, PVP dhe PEG.

Një bashkë-pezuillim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 28 për përdorim në një metodë të dhënies së frymëmarrjes të një agjenti aktiv deri në një pacient, metoda që përfshin: sigurimin e një

aparati të frymëmarrjes me dozë të matur që përfshin një kuti që përmban një bashkë-pezuallim siç përcaktohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 28; dhe bashkë-pezuallimi i dhënë deri në pacientin që përdor një aparat frymëmarrjeje me dozë të matur.

Një bashkë-pezuallim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 28 për përdorim në një metodë për trajtimin e një pacienti që vuan nga një sëmundje inflamatore ose pulmonare obstruktive ose gjendje.

Bashkë-pezuallimi për përdorim i pretendimit 30, ku sëmundja ose gjendja është zgjedhur nga astma, COPD, përkeqësimi i hiperaktivitetit të rrugëve të frymëmarrjes si pasojë e terapisë tjetër të ilaçeve, riniti alergjik, sinusiti, vazokonstrukcioni pulmonar, inflamacioni, alergjitë, frymëmarrjes së bllokuar, sindromës së shqetësimit të frymëmarrjes, hipertensionit pulmonar, dhe inflamacionit pulmonar dhe pengesave të shoqëruara me fibrozë cistike.

9146

EP3288573 / 12/02/2020

16723043.2 / 29/04/2016

03/03/2020

AL/P/ 2020/138

ADENOVIRUSI ONKOLITIK QË KODON NJË PROTEINË

B7 17/06/2020

201507419 30/04/2015 GB; 201516936 24/09/2015 GB and 201522013 14/12/2015 GB

Psioxus Therapeutics Limited

PsiOxus House, 4-10 The Quadrant, Barton Lane, Abingdon, Oxfordshire OX14 3YS, GB

CHAMPION, Brian Robert (PsiOxus Therapeutics Limited154B Brook DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4SD) ;BROMLEY, Alice Claire Noel (PsiOxus Therapeutics Limited154B Brook DriveMilton Park, AbingdonOxfordshire OX14 4SD)

Krenar LOLOÇI

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

. Një grup B adenovirusi onkolitik i aftë për replikim me selektivitet për qelizat kancerogjene, ku adenovirusi përfshin një transgjen nën kontrollin e një promotori endogjen ndaj virusit, ku transgjeni përfshin një sekuencë ADN që kodon një proteinë B7, dhe transgjeni i sipërpërmendur është vendosur ndërmjet vendit të njohjes së kodonit stop poliA të gjenit të adenovirusit L5 dhe vendit të njohjes së kodonit stop të poliA të gjenit të adenovirusit E4, ku transgjeni i sipërpërmendur është nën kontrollin e promotorit kryesor endogjen të vonë.

2. Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 1, ku proteina B7 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5 dhe B7-H6. **3.** Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 2, ku proteina B7 është B7-1.

4. Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku virusi është një virus kimerik.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 4, ku shtylla e virusit është enadenotucirev.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku virusi ka një formulë (I):

5'ITR-B₁-B_A-B₂-B_X-B_B-B_Y-B₃-3'ITR (I)

B₁ përfshin: E1A, E1B ose E1A-E1B;

B_A është E2B-L1-L2-L3-E2A-L4;

B₂ është një lidhje ose përfshin E3 ose një transgjen;

B_X është një lidhje ose një sekuencë ADN që përfshin: një zonë restriksioni, një ose më shumë transgjene ose të dyja;

B_B përfshin L5;

B_Y përfshin një transgjen që kodon një proteinë B7; dhe

B₃ është një lidhje ose përfshin E4.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku proteina B7 përfshin një sekuencë transmembrane.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, i cili më tej përfshin një transgjen të dytë.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 8, ku transgjeni i dytë kodon një polipeptid të zgjedhur nga grupi që përfshin një citokinë, një kemokinë, një molekulë antitrupi antagonist ose fragment të saj, dhe një molekulë antitrupi agonist ose fragment të saj.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, i cili përfshin një transgjen të dytë dhe të tretë.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 9 ose 10, ku transgjeni i dytë ose i tretë kodon një citokinë, të zgjedhur nga grupi që përfshin IL-2, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gama, Flt3 ligand, GM-CSF, IL-15, dhe IL-12.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 9 deri në 11, ku transgjeni i dytë ose i tretë kodon një kemokinë, të zgjedhur nga grupi që përfshin MIP-1 alfa, IL-8, CCL5, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL12, CCL2, CCL19 dhe CCL21.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 9 ose 12, ku kombinimi i një citokinë dhe një kemokine është koduar virusi i zgjedhur nga grupi që përfshin Mip1α dhe Flt3 ligand, dhe Mip1α dhe IFNα.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku virusi kodon një molekulë antitrupi ose fragment të tij.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 14, ku antitrupi ose molekula e fragmentit të antitrupit përfshin një domen transmembranor ose spiranca GPI e tillë që të jetë një formë e ankoruar e membranës qelizore.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 14 ose 15, ku antitrupi ose molekula e fragmentit të antitrupit përfshin një domen lidhës të antigjenit anti-human CD3.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 14 deri në 16, ku molekula e antitrupit është një frenues.

Një virus onkolitik i aftë për replikim sipas pretendimit 14 deri në 17, ku molekula e antitrupit është një agonist.

Një kompozim farmaceutik që përfshin një adenovirus onkolitik të aftë për replikim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 18, dhe një hollues ose mbartës.

Një adenovirus i aftë për replikim sipas pretendimit 1 deri në 18 ose një kompozim sipas pretendimit 19 për përdorim në trajtim.

Një adenovirus i aftë për replikim sipas pretendimit 1 deri në 18 ose një kompozim sipas pretendimit 19 për përdorim në trajtimin e kancerit.

9048

EP3374359 / 08/01/2020

16791420.9 / 08/11/2016

17/03/2020

AL/P/ 2020/163

DERIVATE DIHIDROIMIDAZOPIRAZINONE TË DOBISHME NË TRAJTIMIN E KANCERIT

11/05/2020

US 201562252726 P 09/11/2015 US and US 201662401351 P 29/09/2016 US

AstraZeneca AB ,

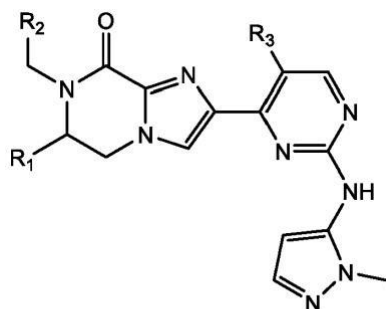
151 85 Södertälje, SE

WARD, Richard, Andrew (AstraZeneca Darwin Building, Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge CB4 0WG); JONES, Clifford, David (c/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG); SWALLOW, Steven (AstraZeneca Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA); GRAHAM, Mark, Andrew (AstraZeneca Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA); DOBSON, Andrew, Hornby (AstraZeneca Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA) ; MCCABE, James, Francis (AstraZeneca Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA)

Krenar LOLOÇI

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

(57) Një përbërje e Formulës (I) ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj



(I)

ku:

R¹ është hidrogjen, C₁₋₃ alkil ose -CH₂OMe;R² është piridinil, opsionalisht i zëvendësuar në 1 unazë atom karboni nga një zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur nga grupi i përbërë nga of C₁₋₃ alkil, difluorometil dhe trifluorometil; oseR² është pirimidinil, opsionalisht i zëvendësuar në 1 unazë atom karboni nga një zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur nga grupi i përbërë nga C₁₋₃ alkil, difluorometil dhe trifluorometil; ose R²është fenil opsionalisht i zëvendësuar në 1 ose 2 atome unaza karboni nga një zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur nga grupi i përbërë nga halo, difluorometil, trifluorometil, metoksi dhe -OCHF₂; dheR³ është hidrogjen, C₁₋₃ alkil ose kloro.

Një përbërje e formulës (I) ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sic pretendohet në pretendimin 1, ku:

R^1 është hidrogjen, metil ose $-CH_2OMe$;

R^2 është piridinil, opsionalisht i zëvendësuar në 1 unazë atom karboni nga një zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur nga grupi i përbërë nga metil, difluorometil dhe trifluorometil; ose

R^2 është pirimidinil, opsionalisht i zëvendësuar në 1 unazë atom karboni nga një zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur nga grupi i përbërë nga metil, difluorometil dhe trifluorometil; ose R^2 është fenil opsionalisht i zëvendësuar në 1 ose 2 unaza atom karboni nga një zëvendësues në mënyrë të pavarur zgjedhur nga grupi i përbërë nga fluoro, kloro, difluorometil, trifluorometil, metoksi dhe $-OCHF_2$; dhe

R^3 është hidrogjen, metil ose kloro.

Një përbërje e formulës (I) ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sic pretendohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, ku: R^1

është hidrogjen, metil ose $-CH_2OMe$;

R^2 është piridinil, opsionalisht i zëvendësuar në 1 unazë atom karboni nga një zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë nga metil, difluorometil dhe trifluorometil; ose

R^2 është pirimidinil, opsionalisht i zëvendësuar në 1 unazë atom karboni nga një trifluorometil; ose

R^2 është fenil opsionalisht i zëvendësuar në 1 ose 2 unaza atom karboni nga një zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga grupi i përbërë nga fluoro, kloro, difluorometil dhe metoksi; dhe R^3 është hidrogjen, metil ose kloro.

Një përbërje sic pretendohet në pretendimet 1 deri në 3, ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku R^2 është 6-(difluorometil) piridin-2-il, 3-klorofenil, 3,4-difluorofenil ose 3,5-difluorofenil.

Një përbërje sic pretendohet në pretendimet 1 deri në 4, ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku R^2 është 6-(difluorometil) piridin-2-il.

Një përbërje sic pretendohet në pretendimet 1 deri në 4, ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku R^2 është 3-klorofenil.

Një përbërje sic pretendohet në pretendimet 1 deri në 4, ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku R^2 është 3,4-difluorofenil.

Një përbërje sic pretendohet në pretendimet 1 deri në 4, ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku R² është 3,5-difluorofenil.

Një përbërje sic pretendohet në pretendimin 1, ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku përbërja e përmendur është; (S)-7-(3-klorobenzil)-6-metil-2-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one; (S)-7-(6-(difluorometil)piridin-2-il)metil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one; (R)-7-(3,4-difluorobenzil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one; ose (S)-7-(3,5-difluorobenzil)-6-metil-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one.

Një përbërje sic pretendohet në pretendimin 1, ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, ku përbërja e përmendur është (R)-7-(3,4-Difluorobenzil)-6-(metoksimetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one.

Një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i një përbërje të formulës (I) sic pretendohet në pretendimin 1, i cili është adukt acid Etanesulfonik (R)-7-(3,4-Difluorobenzil)-6-(metoksimetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one.

Një formë kristaline e aduktit acid Etanesulfonik (R)-7-(3,4-Difluorobenzil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one sic pretendohet në pretendimin 11.

Një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i një përbërje të formulës (I) sic pretendohet në pretendimin 1, i cili është adukt acid Adipik (R)-7-(3,4-Difluorobenzil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one.

Një formë kristaline e aduktit acid Adipik (*R*)-7-(3,4-Difluorobenzil)-6-(metoximetil)-2-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)-6,7-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8(5*H*)-one sic pretendohet në pretendimin 13.

Një përbërje sic pretendohet në cdonjë prej pretendimeve parardhëse, ose një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, për përdorim si një medikament.

Një përbërje sic pretendohet në cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 14, një a adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, për përdorim në parandalimin ose trajtimin e kancerit në një kafshë me gjak të ngrohtë sic është njeriu.

Një përbërje e Formulës (I), një adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sic pretendohet në cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 14 për përdorim në trajtimin e NSCLC, kancerit pankreatik ose kolo-rektal.

Një përbërje farmaceutike që përfshin një përbërje të Formulës (I) ose një a adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sic pretendohet në cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 14, dhe një hollues ose transportues farmaceutikisht i pranueshëm.

Një kombinim i përshtatshëm për përdorim në trajtimin e kancerit që përfshin një përbërje të Formulës (I) ose adukt farmaceutikisht i pranueshëm i saj, sic pretendohet në cdonjë prej pretendimeve 1 deri në 14, dhe një agjent tjetër anti-tumor.

9139

EP2739270 / 01/01/2020

12819632.6 / 01/08/2012

24/03/2020

AL/P/ 2020/184

KAPSULA TË PATRETSHME PËR SHPËRDARJEN E MATERIALEVE QË THITHIN LËNGJET

15/06/2020

201161513923 P 01/08/2011 US and 201161523787 P 15/08/2011 US

HB Biotechnologies Corporation

153 West 10th Street, Suite 7, New York, NY 10014, US

BERGER, Danielle (153 West 10th Street, Suite 7, New York New York 10014)

Krenar LOLOÇI

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

. Një produkt mjekësor i konsumueshëm në mënyrë orale që përfshin një kapsulë të ndërtuar prej materiali në mënyrë substanciale pa azot, ku në mënyrë substanciale pa azot nënkupton që përfshin më pak se 4% azot, ku kapsula përmban një material që thith lëngun të tretshëm në ujë që ka kapacitetin të thithë në rangun nga pesha e vet deri në 50 herë nga pesha e vet ose më shumë.

2. Një produkt i pretendimit 1, ku kapsulat bëhen nga materiale jo-shtazore dhe/ose jo-proteinike, ku materialet nuk përmbajnë proteina.

3. Produkti i pretendimit 1, ku kapsula përfshin një hapje të vetme, në mënyrë të preferuar në fundin distal të kapsulës, të mbyllur me një tapë hidroshel, të bëra në mënyrë opsionale nga polimetroklate, celuloza hidropropilmetil, alkool polivinil, polivinil acetat, oksid polietileni, gliceride të ngopura poliglikoluara, monoole glicerile, pektin, poliakrilat natriumi, polimere akrilate, kopolimerë me një bollëk grupesh hidrofilike, agarozë, metilcelulozë, hialuronan, dhe polimere të tjera me origjinë natyrale, dhe në mënyrë të preferuar ku tapa e hidroshelit bymehet, gërryhet, mpikset, shkrihet, gërryhet enzimatisht, ose një kombinim i tyre.

4. Produkti i një prej pretendimeve 1-3, ku çlirimi i materialit që thith lëngun i patretshëm në ujë nga kapsula varet nga pH, në mënyrë të preferuar në një pH prej 1 deri në 3, ose në mënyrë të preferuar në një pH prej 5 deri në 8.

5. Produkti i një prej pretendimeve 1 ose 4, ku kapsula është një kapsulë me dy pjesë.

6. Produkti i pretendimit 1, ku kapsula është e ndërtuar prej

një polisaharidi natyral që rrjedh nga perimet, në mënyrë të preferuar që është hipromeloze, celulozë, alginate, ose një karbohidrat i biodegradueshëm, ose llastiku, llastiku silikon, materiali xhelatinos, ose një kombinim i tyre.

Produkti i pretendimit 1, ku materiali që thith lëngun është një fibër hidrofile, pluhur, xhel, ose kokërr; ose ku materiali që thith lëngun është i patretshëm, polisaharid i ndërlidhur, në mënyrë të preferuar pa azot në pH në rangun prej rreth 1 deri në rreth 8; ose ku materiali që thith lëngun është jo-jonik dhe përfshin më tej një përmbajtje të lartë të grupeve hidroksil.

Produkti i një prej pretendimeve 1-7, ku materiali që thith lëngun është dekstran, në mënyrë të preferuar një dekstran i modifikuar, ku dekstrani i modifikuar është në mënyrë të preferuar i lidhur me epiklorohidrin; niseshte të modifikuar; dekstrin; celulozë; poliglukoze; ose produkt i përfutur nga depolimerizimi i pjesshëm; ose kombinim i tyre.

Produkti i pretendimit 1, ku materiali që thith lëngun është një kopolimer në formën e një kokrre xheli që përfshin një rrjet tre-dimensional të substancave dekstran, në mënyrë të preferuar një kopolimer që përfshin α -1,6- mbetjet e glukozës të lidhura glukozidikisht, në mënyrë të preferuar që ka formulën e përgjithshme $-R-O-X_n-O-R$, ku R është një substancë dekstrani, X është një radikal alifatik me karbon, n është 3-10; dhe në mënyrë të preferuar ku α -1,6- mbetjet e glukozës të lidhura glukozidikisht janë të lidhura me ura eterike.

Produkti i pretendimit 1, ku materiali që thith lëngun përfshin një rigjenerim uji në rangun prej 1 deri në 100 gram/gram i thatë i produktit të thatë, në mënyrë të preferuar 1 deri në 85 gram/gram i thatë i produktit të thatë dhe në mënyrë opsionale ku materiali që thith lëngun është një madhësi e grimcave në rangun nga 50 në 200 rrjetë.

Një metodë e përgatitjes së një produkti mjekësor të konsumueshëm në mënyrë orale sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 11, metoda e sipërpërmendur që përfshin kapsulimin e një polimeri që thith lëngun që përfshin:

mbushjen e një kapsule të ndërtuar nga një material në mënyrë substanciale pa azot, ku në mënyrë substanciale pa azot nënkupton që përfshin më pak se 4% nitrogjen, me një material që thith lëngun; dhe

vulosjen ose mbylljen e kapsulës, nëpërmjet të cilës kapsula kapsulon materialin që thith lëngun.

Një kapsulë e ndërtuar prej materialit në mënyrë substanciale pa azot, ku në mënyrë substanciale pa azot nënkupton që përfshin më pak se 4% azot, ku kapsula përfshin një material që thith lëngun të tretshëm në ujë, për përdorim si medikament për trajtimin e një sëmundje ose çrregullimi të zgjedhur

nga dështimi i veshkave, obeziteti, kapsllëku, hiperkalemia, uremia, hiperamonemia, diabeti të varur jo nga insulina ose kombinime të tyre.

Një kapsulë e ndërtuar prej materialit në mënyrë substanciale pa azot, ku në mënyrë substanciale pa azot nënkupton që përfshin më pak se 4% azot, ku kapsula përfshin një material që thit lëngun të tretshëm në ujë për përdorim sipas pretendimit 12 për nxitjen e një ndjenje plotësie, duke reduktuar frekuencën e dializës, duke hequr akumulimin e tepërt të toksinave në serum, ose reduktimin e triglicerideve.

9129

EP2914254 / 08/01/2020

13851971.5 / 30/10/2013

24/03/2020

AL/P/ 2020/187

TERAPI TË KOMBINUARA PËR TË TRAJTUAR KANCERIN KIMIOREZISTENT

12/06/2020

201261720346 P 30/10/2012 US

MEI Pharma, Inc.

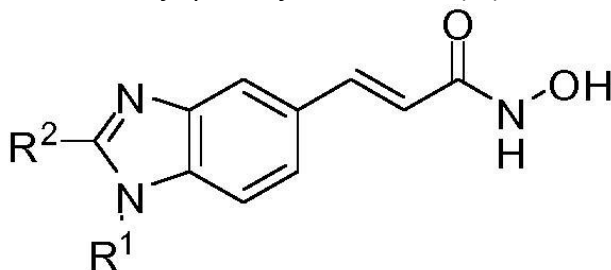
11975 El Camino Real, Suite 101, San Diego, CA 92130, US

GOLD, Daniel, P. (11975 El Camino Real Suite 101, San Diego, CA 92130) ;GARCIA-MANERO, Guillermo (c/o University of Texas MD Anderson Cancer Center 1515 Holcombe Blvd. Box 428, Houston, TX 77030)

Krenar LOLOÇI

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

Një agjent hipometilizues ADN dhe një përbërje e formulës (Id):



Formula (Id)

ku

R^1 është një grup që ka formulën:
 $-(CR^{20}R^{21})_m-(CR^{22}R^{23})_n-(CR^{24}R^{25})_o-NR^{26}R^{27}$;

R^2 është alkil, fluoroalkil, ciano, C_2 - C_6 alkenil, C_2 - C_6 alkinil, ose heteroalkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me =O;

secili R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , dhe R^{25} është në mënyrë të pavarur H ose metil;

secili R^{26} dhe R^{27} është në mënyrë të pavarur H, hidroksilalkil, ose alkil; dhe m, n, dhe o janë në mënyrë të pavarur numra të plotë prej 0, 1, 2, 3, ose 4;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme;

për përdorim në trajtimin e kancerit kimioresistent zgjedhur nga sindroma mielodisplastike syndrome (MDS) ose leucemia mioide akute (AML).

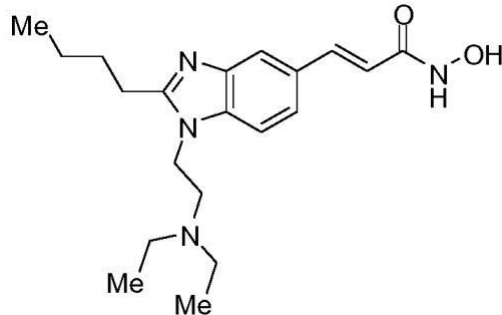
Një agjent hipometilizues ADN dhe përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 1, ku R^{26} dhe R^{27} janë në mënyrë të pavarur H ose alkil.

Agjenti hipometilizues i ADN dhe një përbërje për përdorim siç pretendohet në pretendimin 2 ku R^{26} dhe R^{27} janë në mënyrë të pavarur H, metil, etoil, isopropil, propil, butil, isobutil, hekzil dhe heptil. Agjenti hipometilizues i ADN dhe përbërja për përdorim e pretendimeve 1 deri në 3 ku R^1 është

Agjenti hipometilizues i ADN dhe përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2, ku R^2 është butil.

Një agjent hipometizilues ADN dhe përbërja për përdorim siç pretendohet në një prej pretendimeve ose 5, ku kanceri është rezistent ndaj azacitidine, decitabine, lenalidomide, TXA-127, ose kombinime të tyre.

Një agjent hipometizilues ADN dhe përbërja për përdorim siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1-6, ku përbërja e formulës (Id) ka strukturën:



8. Agjenti hipometilizues i ADN dhe përbërja për përdorim siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1-7, ku agjenti hipometilizues i ADN është 5-azacitidine (azacitidine).

Agjenti hipometilizues i ADN dhe përbërja për përdorim siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 7, ku agjenti hipometilizues i ADN është 5-azacitidine (azacitidine), 5-azadeoksicitidine (decitabine), SGI-110, zebularine ose procaine.

9128

EP3412687 / 18/03/2020

18164175.4 / 27/10/2011

30/03/2020

AL/P/ 2020/207

METODAT PËR TRAJTIMIN E DLBCL

11/06/2020

40710710 P 27/10/2010 US

Amgen Research (Munich) GmbH

Staffelseestrasse 2, 81477 München, DE

ZUGMAIER, Gerhard (c/o Amgen Research (Munich) GmbHStaffelseestrasse 2, 81477 Munich); SCHEELE, Juergen (Hügelheimer Weg 11, 79426 Buggingen) ;NAGORSEN, Dirk (65 Brookside Pl, Thousand Oaks, CA 91320)

Krenar LOLOÇI

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

1. Një kompozim që përfshin një antitrop bispecifik CD19xCD3 për përdorim në një metodë për trajtimin e masës tumorale të indeve të nyjeve limfatike dhe / ose limfomës ektranodale të shkaktuar nga limfoma e madhe e qelizës B të shpërndarë (DLBCL) në një pacient i cili është i fortë ndaj trajtimit të kimioterapisë dhe / ose që i është rikthyer pas trajtimit me kimioterapi, ku kompozimi administrohet në kombinim me një glukokortikoid.

Kompozimi për përdorimin e pretendimit 1, ku indi i nyjes limfatike përmban nyjet limfatike dhe / ose shpretkën.

Kompozimi për përdorimin e pretendimit 1, ku limfoma ekstranodale përmban sistemin nervor qendror (CNS), indin e lëkurës, gjirin, mushkëritë, mëlçinë, traktin gastrointestinal, traktin urogjenital, indin okular, palcën e kockave dhe / ose kockat.

Kompozimi për përdorimin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku një dozë e parë e kompozimit duhet të administrohet për një periudhë të parë kohe dhe në vijim një dozë e dytë e kompozimit duhet të administrohet për një periudhë të dytë kohore, ku doza e dytë tejkalon dozën e parë.

Kompozimi për përdorimin e çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku doza e parë e sipërpërmendur është ndërmjet 1 dhe 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Kompozimi për përdorimin e çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku doza e parë e sipërpërmendur është ndërmjet 15 dhe 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Kompozimi për përdorimin e pretendimit 4, që përfshin më tej administrimin pas një doze të parë dhe të dytë për një periudhë të parë dhe të dytë një dozë të tretë të kompozimit për një periudhë të tretë kohore.

Kompozimi për përdorimin e pretendimit 7, ku periudha e tretë kohore tejkalon periudhën e parë dhe të dytë kohore, përmes së cilit doza e dytë tejkalon dozën e parë të sipërpërmendur.

Kompozimi për përdorimin e pretendimit 7 ose 8, ku doza e tretë tejkalon dozën e parë dhe të dytë.

Kompozimi për përdorimin e çdo njërit prej pretendimeve 7 deri në 9, ku doza e parë e sipërpërmendur është ndërmjet 1 and 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, preferohet 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Kompozimi për përdorimin e çdo njërit prej pretendimeve 7 deri në 10, ku doza e dytë e sipërpërmendur 1 and 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, preferohet 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Kompozimi për përdorimin e çdo njërit prej pretendimeve 7 deri në 11, ku doza e tretë e sipërpërmendur 15 dhe $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, preferohet $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Kompozimi për përdorimin e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku gjatë trajtimit antitropi dozohet në një dozë konstante të zgjedhur nga grupi i përbërë prej $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ ose $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, preferohet $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Kompozimi për përdorimin e pretendimit 1, ku glukokortikoidi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej të paktën një prej kortizonit, kortizolit, kloprednolit, prednizonit, prednizolonit, metilprednizolonit, deflazakortit, fluokortolonit, triamcinolonit, deksametasonit, dhe preferohen betametasonit, flustikasonepropionatit, triamcinolonacetomidit, deksametasonit.

Kompozimi për përdorimin e pretendimit 14, ku glukokortikoidi është administruar para administrimit të antitropave bispecifik CD19xCD3.

9140

EP2890717 / 04/03/2020

13833526.0 / 30/08/2013

01/04/2020

AL/P/ 2020/208

ANALIZA DIAGNOSTIFIKUESE DHE PJESË PËR ZBULIMIN E RECEPTORIT FOLATE 1

15/06/2020

201261695791 P 31/08/2012 US and 201361756254 P 24/01/2013 US

ImmunoGen, Inc.

830 Winter Street, Waltham, MA 02451, US

TAVARES, Daniel (27 Sylvester Road, NatickMassachusetts 01760); AB, Olga (26 Bayberry Circle, MillisMassachusetts 02054); TESTA, Nathan E. (53 Myrtle Street 4, WalthamMassachusetts 02453); CARRIGAN, Christina N. (4003 24th Str.Apt. 3, San Francisco, CA 94114) ;WOLF, Beni B. (29 Fairbanks Road, LexingtonMassachusetts 02421)

Ardit Loloçi

(57) Një antitrop ose fragment që lidh-antigjenin e tij që lidhet në mënyrë specifike te FOLR1 ku antitropi i sipërpërmendur ose fragmenti që lidh-antigjenin e tij përfshin VH- CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 dhe VL-CDR3 sekuencat amino acide të: SEQ ID NOs: 1, 2, dhe 3 dhe SEQ ID NOs: 13, 14, dhe 15.

Antitropi ose fragmenti që lidh-antigjenin e tij të pretendimit 1, ku antitropi i sipërpërmendur ose fragmenti që lidh-antigjenin e tij përfshin sekuencat amino acide të: SEQ ID NO:25 dhe SEQ ID NO:29.

Antitropi ose fragmenti që lidh-antigjenin e tij të pretendimit 1 ose 2, ku antitropi i sipërpërmendur ose fragmenti që lidh-antigjenin e tij është murine, jo-njerëzor, i humanizuar, kimerik, ose i rishfaqur.

Një polipeptid që lidh në mënyrë specifike FOLR1, ku polipeptidi i sipërpërmendur përfshin sekuencat e: SEQ ID NOs: 1,2, dhe 3 dhe SEQ ID NOs: 13, 14, dhe 15.

Një molekulë acidi nukleik që kodon antitropin, fragmentin që lidh-antigjenin e tij, ose polipeptidi i çdo njërit prej pretendimeve 1-4.

Një metodë për përcaktimin e proteinës FOLR1 në një mostër që përfshin kontaktimin e mostrës së sipërpërmendur me antitropin, fragmentin që lidh-antigjenin e tij, ose polipeptidin e çdo njërit prej pretendimeve 1-4.

Metoda e pretendimit 6, ku proteina FOLR1 është zbuluar nga analiza radioimune, analiza Western blot, analiza imunofluoreshente, analiza e enzimës imune, analiza imunoprecipitacion, analiza kimilumineshente, citometria, ose analiza imunohistokimike.

Metoda e pretendimit 7, ku proteina FOLR1 është zbuluar nga citometria, analiza e enzimës imune, ose analiza imunohistokimike, ku the citometria është citometria e rrjedhjes, dhe ku analiza e enzimës imune është enzima e lidhur me analizën imunosorbente (ELISA).

Metoda e pretendimit 6 ose 7, ku proteina FOLR1 e sipërpërmendur është proteina FOLR1 e hequr.

Një qelizë e izoluar që prodhon antitropin, fragmentin që lidh-antigjenin e tij, ose polipeptidin e çdo njërit prej pretendimeve 1-4.

Një metodë për bërjen e antitropit, fragmentit që lidh-antigjenin e tij, ose polipeptidi i çdo njërit prej pretendimeve 1-4, që përfshin (a) kultivimin e qelizës së pretendimit 10; dhe (b) izolimin e antitropit të sipërpërmendur, fragmentit që lidh-antigjenin e tij, ose polipeptidi nga kultivimi i qelizës së sipërpërmendur.

Një pjesë analize imune për zbulimin e proteinës FOLR1 në një mostër, pjesa përfshin: (a) një reagent të parë, ku reagent i parë është antitropi ose fragmenti që lidh-antigjenin e tij të çdo njërit prej

pretendimeve 1-3 ose polipeptidi i pretendimit 4, dhe (b) një reagent i dytë, ku reagenti i dytë është një reagent zbulimi.

Antitropi ose fragmenti që lidh-antigjenin e tij të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ose polipeptidi i pretendimit 4 për përdorim në një metodë për diagnostifikimin e kancerit.

9141

EP3393639 / 05/02/2020

16809099.1 / 14/12/2016

01/04/2020

AL/P/ 2020/209

MEMBRANE POROZE DHE METODA E PRODHIMIT TE TYRE

15/06/2020

92934 24/12/2015 LU

HurraH SarL

61 Rue d'Olm, 8281 Kehlen, LU

LAINE, Carole (352 rue du bois de Loo, 6717 Attert)

Ardit Loloçi

Rr. Fortuzi, Nr.137,Tiranë

Nje membrane poroz qe permban klorid polivinil (PVC) dhe te pakten nje mbushes inorganik ne membranen poroz, ku mbushesi inorganik permban acid sulfurik cilika te precipituar dhe ku membrana poroz eshte ne mungese te ndonje vaji dhe/ose plasticizuesi, **te karakterizuar ne ate qe viskoziteti i PVC eshte te pakten 60 i matur sipas ISO 1628-2.**

Membrana sipas pretendimit 1, ku PVC eshte zgjedhur nga grupi qe permban suspensionin PVC, mikro-suspensionin PVC dhe emulsioni PVC.

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-2 e cila eshte ne mungese te acidit hidroklorik silika te precipituar.

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-3 qe ka nje permbajtje kloride te lire ne nje maksimum ppm.

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-4 qe ka nje permbajtje tretesi ne nje maksimum 0.5% te peshes.

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-5 qe ka nje permbajtje uji ne nje maksimum 4% te peshes.

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-6 qe ka nje porozitet te te pakten 60%.

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-7 qe ka madhesi minumi te porit, i matur nga porometri kapilar nga 0.3 deri 1.5 μm .

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-8 qe ka nje siperfaqe te siperme dhe nje siperfaqe te poshtme ku te pakten nje nga siperfaqet e permendura eshte te pakten pjeserisht e valezuar.

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-9 qe ka nje siperfaqe te siperme dhe nje siperfaqe te poshtme te te pakten nje nga siperfaqet e permendura eshte e sheshte.

Membrana sipas ndonje nga pretendimet 1-10, ku membrana e permendur eshte e bere nga nje puder e bluar qe ka, ne gjendjen shkrirë, nje viskozitet te 200 m.g. deri 350 m.g., sic percaktohet duke perdorur nje reometer Brabender tek 40^oC dhe 40 rpm.

Nje metode per prodhimin e nje membrane poroze qe permban:

formimin e nje perzieresi te pudres qe permban PVC dhe te pakten nje mbushes inorganik qe ka pore;

shtimin e nje tretesi te pare ne menyre qe tretesi i pare eshte absorbuar ne poret e mbushes inorganik, tretesi i pare i permendur eshte zgjedhur nga grupi i ketoneve;

shtimi i nje tretesi te dyte i tille qe te zhvendos tretesin e pare nga poret e mbushesit inorganik, tretesi i dyte i permendur eshte uje;

nxerrja dhe/ose renditja e pudres ne kete menyre duke perftuar nje membrane te paperpunuar; faza nxjerrjes se lengut te tretesit ne menyre qe te formoje nje membrane poroze; dhe deformimi opsional i te pakten nje siperfaqe te membranës per te perftuar nje membrane te valezuar ose hullizuar.

ku membrana poroze e permendur eshte pa ndonje vaj dhe/ose plasticizues, dhe ku mbushesi inorganik permban acid sulfurik silika te precipituar, **te karakterizuar ne ate qe** PVC qe ka nje viskozitet te te pakten 60, i matur sipas ISO 1628-2.

Metoda sipas pretendimit 12 ku PVC eshte zgjedhur nga grupi qe permban suspension PVC, mikro-suspension PVC dhe emulsion PVC.

Metoda sipas ndonje nga pretendimet 12-13 ku hapi i rendit eshte kryer ne nje temperature nga 19 deri 25^oC.

Metoda sipas ndonje nga pretendimet 12-14, ku viskoziteti perzieresit te pudres eshte te pakten m.g. dhe me te shumten 350 m.g. ne gjendjen e shkrirë, sic percaktohet duke perdorur reometer Brabender ne 40^oC dhe 40 rpm.

9130

EP3246325 / 25/03/2020

17176670.2 / 01/08/2012

02/04/2020

AL/P/ 2020/216

Kristalet e përbërjes 2-acilaminotiazol

12/06/2020

2011169730 03/08/2011 JP

Astellas Pharma Inc.

3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

SUGASAWA, Keizo (c/o Astellas Pharma Inc.3-11 Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411); MIYAFUJI, Akio (c/o Astellas Pharma Inc.3-11 Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411); SUZUKI, Kenichi (c/o Astellas Pharma Inc.3-11 Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411); AWAMURA, Yuji (c/o Astellas Pharma Inc.3-11 Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411)

Krenar LOLOÇI

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

. Një kristal i 1-(3-kloro-5-{[4-(4-klorotiofen-2-il)-5-(4-cikloheksil piperazin-1-il) tiazol-2-il]karbamoi} piridin-2-il) piperidin-4-karboksilik acid maleik kripë acidi, duke pasur një kulm në analizën e kristalit pluhur me rreze x duke përdorur një rreze alfa Cu-K në 8,4 gradë - 8,8 gradë, 9.3 gradë - 9.7 gradë, 11.9 gradë - 12.3 gradë, 20.2 gradë - 20.6 gradë, 22.5 gradë - 22.9 gradë, dhe 23.1 gradë - 23.5 gradë, për një kënd të difraksionit të 2-theta.

2. Kristali sipas pretendimit 1, ku kristali ka një kulm në analizën e kristalit pluhur me rreze x duke përdorur një Cu-K rreze alfa në 8.5 gradë - 8.7 gradë, 9.4 gradë - 9.6 gradë, 12.0 gradë - 12.2 gradë, 20.3 gradë - 20.5 gradë, 22.5 gradë - 22.8 gradë, dhe 23.2 gradë - 23.4 gradë, për një kënd të difraksionit të 2-theta.

3. Kristali sipas pretendimit 1, ku kristali përveç kësaj ka një kulm në analizën e kristalit pluhur me rreze x duke përdorur një Cu-K rreze alfa në 5.6 gradë - 6.0 gradë, 16.7 gradë - 17.1 gradë, 17.2 gradë - 17.6 gradë, 17.6 gradë - 18.0 gradë, dhe 19.1 gradë - 19.5 gradë, për një kënd të difraksionit të 2-theta.

4. Kristali sipas pretendimit 3, ku kristali ka një kulm në analizën e kristalit pluhur me rreze x duke përdorur një Cu-K rreze alfa në 5.7 gradë - 5.9 gradë, 8.5 gradë - 8.7 gradë, 9.4 gradë - 9.6 gradë, 12.0 gradë - 12.2 gradë, 16.8 gradë - 17.0 gradë, 17.3 gradë - 17.5 gradë, 17.7 gradë - 17.9 gradë, 19.2 gradë - 19.4 gradë, 20.3 gradë - 20.5 gradë, 22.5 gradë - 22.8 gradë, dhe 23.2 gradë - 23.4 gradë, për një kënd të difraksionit të 2-theta.

5. Kristali sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku kristali ka një temperaturë të lartë të pikut endotermik në analizën diferenciale të kalorimetrit të skanimit ndërmjet 229 dhe 232 gradë C, dhe ndërmjet 300 dhe 303 gradë C.

6. Një kompozim farmaceutik që përfshin kristalin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, dhe një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.

7. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 6, për përdorim në parandalimin ose trajtimin e trombocitopenisë.

8. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 5 ose pretendimi 6, duke qenë një kompozim i fortë për administrimin oral.

9. Kristali sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, për përdorim në parandalimin ose trajtimin e trombocitopenisë.

10. Një proces për të bërë kristalin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5.

11. Një proces për të bërë një kristal të 1-(3-kloro-5-{[4-(4-klorotiofen-2-il)-5-(4-cikloheksil piperazin-1-il) tiazol-2-il]karbamoi} piridin-2-il) piperidin-4-karboksilik acid maleik kripë acidi, që përfshin një hap të kristalizimit të kripës në një përzierje që përfshin:

ujë dhe acetone;

ujë dhe metil etil ketoni; ose
ujë dhe acetonitril.

Procesi sipas pretendimit 11, ku përzierja përfshin më tej dimetilsulfoksid (DMSO).

Procesi sipas pretendimit 11 ose pretendimi 12, ku përzierja përfshin ujë dhe aceton, dhe ku sasia e kombinuar e ujit dhe acetoneit është 50% ose më shumë nga përzierja dhe, në mënyrë opsionale, ku sasia e kombinuar e ujit dhe acetoneit është 60% ose më shumë nga përzierja.

Procesi sipas pretendimit 12, ku përzierja përfshin aceton, ujë, dhe DMSO që paraqiten në një raport prej 1 - 3:0.1 - 2:1 - 3 dhe, në mënyrë opsionale, ku acetoni, uji, dhe DMSO janë paraqitur në një raport prej 2:1:2.

Procesi i çdo njërit prej pretendimeve 11-14, ku hapi i kristalizimit të kripës përfshin trazimin e kripës në përzierje në afërsisht 65 deri në afërsisht 69 gradë C.

9115

EP3157956 / 05/02/2020

15738177.3 / 19/06/2015

06/04/2020

AL/P/ 2020/225

KAFSHË JO-HUMANE QË KANË NJË GJEN TË VDEKUR TË QELIZËS SË PROGRAMUAR TË HUMANIZUAR 1

08/06/2020

201562138221 P 25/03/2015 US; US 201462014181 P 19/06/2014 US and US 201462086518 P 02/12/2014 US

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

MURPHY, Andrew J. (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591); LAI, Ka-Man Venus (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591); BUROVA, Elena (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591) ;MUJICA, Alexander O. (c/o Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591)

Krenar LOLOÇI

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

Një mi, gjenomi i të cilit përfshin një gjen të vdekur të qelizës së Programuar të humanizuar 1 (Pdc1) në një lokacion Pdc1 endogjen, ku miu i përmendur shpreh një polipeptid të vdekur të qelizës së Programuar të humanizuar 1 (PD-1) nga gjeni i humanizuar Pdc1, polipeptidi i të cilit i humanizuar PD-1 ka një sekuençë aminoacidi që është të paktën 95% identike me SEQ ID NO: 6 dhe përfshin një pjesë humane dhe një pjesë endogjene, ku pjesa humane përfshin aminoacide 26-169 të një polipeptidi human PD-1 dhe pjesa endogjene përfshin pjesën intraqelizore të një polipeptidi PD-1 të një miu endogjen.

2. Mi i pretendimit 1, ku polipeptidi i humanizuar PD-1:

është transformuar në një qelizë të miut me një peptid sinjal miu; ose

më tej përfshin pjesën transmembrane të polipeptidit PD-1 të miut endogjen.

3. Një qelizë ose ind miu të izoluar gjenomi i të cilit përfshin një gjen Pdc1 të humanizuar në një lokacion endogjen Pdc1, ku gjeni i humanizuar Pdc1 i përmendur kodon një polipeptid PD-1 të humanizuar, në të cilin polipeptid e humanizuar PD-1 ka një sekuençë aminoacide që është të paktën 95% identike me SEQ ID NO: 6 dhe përfshin një pjesë humane dhe një pjesë endogjene, ku pjesa humane përfshin aminoacide 26-169 të një polipeptidi PD-1 human dhe pjesa endogjene përfshin pjesën intraqelizore të një polipeptidi PD-1 të një miu endogjen, ku gjeni i humanizuar Pdc1 është në

mënyrë operuese i lidhur me një nxitës miu Pdc1, dhe ku qeliza e miut është opsionalisht një qelizë stem embrionike e miut.

Një embrion miu i gjeneruar nga një qelizë stem embrionike miu sipas pretendimit 3.

Një metodë për bërjen e një miu, ku:

gjenomi i miut përfshin një gjen Pdc1 që kodon një polipeptid PD-1 që ka një pjesë humane dhe një pjesë endogjene, ku gjeni Pdc1 është në mënyrë operuese i lidhur me një nxitës miu Pdc1, metoda përfshin modifikimin e gjenomit të një miu në mënyrë që të përfshijë një gjen të humanizuar Pdc1 në një lokacion endogjen Pdc1, ku miu i përmendur shpreh një polipeptid të humanizuar PD-1 nga gjeni i humanizuar i përmendur Pdc1, në të cilin polipeptidi i humanizuar PD-1 ka një sekuencë aminoacide që është të paktën 95% identike me SEQ ID NO: 6 dhe përfshin një pjesë humane dhe një pjesë endogjene, ku pjesa humane përfshin aminoacide 26-169 të një polipeptidi humane PD-1 dhe pjesa endogjene përfshin pjesën intraqelizore të një polipeptidi miu endogjen PD-1; ose

miu shpreh një polipeptid PD-1 nga një gjen endogjen Pdc1, ku polipeptidi PD-1 përfshin një sekuencë humane, metodë që përfshin

vendosjen e një fragmenti gjenomik human të një gjeni human Pdc1 në një gjen miu endogjen Pdc1 në një lokacion endogjen Pdc1 në një qelizë stem embrionike miu për të formuar një gjen të humanizuar Pdc1, në mënyrë operuese të lidhur me një nxitës miu endogjen Pdc1, që kodon një polipeptid të humanizuar PD-1, ku polipeptidi e humanizuar e përmendur PD-1 ka një sekuencë aminoacide që është të paktën 95% identike me SEQ ID NO: 6 dhe përfshin një pjesë humane dhe një pjesë endogjene, ku pjesa humane përfshin aminoacide 26-169 të një polipeptidi human PD-1 dhe pjesa endogjene përfshin pjesën intraqelizore të një polipeptidi miu endogjen PD-1;

marrjen e qelizës stem embrionike të miut të gjeneruar në (a); dhe,

krijimin e një miu duke përdorur qelizën stem embrionike të miut të (b).

Metoda sipas pretendimit 5(A) ose (B), ku: polipeptidi i humanizuar PD-1 përfshin sekuencën transmembrane të polipeptidit të miut endogjen PD-1.

Një metodë e vlerësimit të aseteve të farmakokinetikës të një medikamenti që synon humanin PD-1, që përfshin:

administrimin në medikament të një miu sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2; dhe kryerja e një prove për të përcaktuar një ose më shumë asete farmakokinetike të medikamentit që synon humanin PD-1 ku medikamenti është opsionalisht një antitrop anti-PD-1.

Një model tumori miu i marrë nga:

a) ofrimi i një miu sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2; dhe

b) implantimi i një ose më shumë qelizave tumori në miun e (a); duke marrë kështu modelin e tumorit të miut të përmendur.

9135

EP3126373 / 04/03/2020

15773570.5 / 03/04/2015

09/04/2020

AL/P/ 2020/230

METODË PËR PËRGATITJEN E AMG 416

15/06/2020

201461974899 P 03/04/2014 US

Amgen Inc.

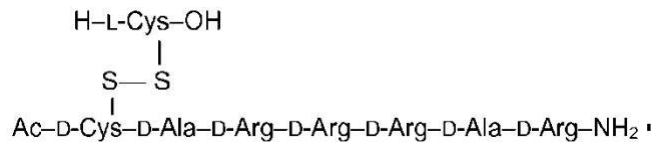
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320, US

CUI, Sheng (391 Lincoln Street, Lexington, MA 02421); BEZEMER, Jeroen (654 Camino Manzanitas, Thousand Oaks, CA 91360); CHEN, Ying (1429 Honey Creek Court, Newbury Park, CA 91320); CROCKETT, Richard (867 Briar Cliff Road, Thousand Oaks, CA 91360); CROSSLEY, Kevin (455 Serento Circle, Thousand Oaks, CA 91360); HUANG, Liang (1654 Rush Haven Way, Simi Valley, CA 93065); JONES, Sian (784 Cypress Avenue, Newbury Park, CA 91320); LOWER, Asher (4305 Timberdale Road, Moorpark, CA 93021); RANGANATHAN, Krishnakumar (1752 Blossom Court, Thousand Oaks, CA 91320)

Krenar LOLOÇI

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

. Një metodë për përgatitjen e AMG 416 siç përcaktohet në formulën (I):



metoda e sipërpërmendur përfshin:

kontaktimin e një peptidi që ka strukturën e Ac-D-Cys(SPy)-D-Ala-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Ala-D-Arg-NH₂ (SEQ ID NO:4) me L-Cys për të prodhuar një produkt të konjuguar të formulës (I).

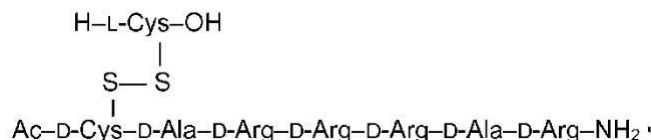
Metoda e pretendimit 1, ku kontaktimi i sipërpërmendur përfshin tretjen e peptidit në një tretësirë ujore që përfshin L-Cys dhe acid trifluoroacetik (TFA).

Metoda e pretendimit 1, që përfshin më tej liofilizimin e produktit të konjuguar.

Metoda e pretendimit 1, që përfshin më tej kontaktimin e produktit të konjuguar me një tretësirë ujore që përfshin alkool izopropil (IPA) dhe HCl, në këtë mënyrë prodhimin e një precipitati që përfshin AMG 416 HCL prej SEQ ID NO: 1.

Metoda e pretendimit 4, që përfshin më tej purifikimin e precipitatit nga HPLC.

Një metodë për përgatitjen e AMG 416 siç përcaktohet në formulën (I):



metoda e sipërpërmendur që përfshin:

purifikimin nga HPLC e një peptidi që ka strukturën Ac-D-Cys(SPy)-D-Ala-D-Arg-D-Arg-D-Arg-D-Ala-D-Arg-NH₂ (SEQ ID NO:4) në një tretësirë të acidit trifluoroacetik (TFA);

duke kryer këmbimin e një tretësi nga distilimi azeotropik në peptidin e purifikuar; dhe kontaktimin e peptidit të purifikuar me L-Cys për të prodhuar një produkt të konjuguar të formulës (I).

Metoda e pretendimit 6, ku L-Cys është në një tretësirë uji dhe IPA.

Metoda e pretendimit 7, që përfshin më tej kontaktimin e produktit të konjuguar me një tretësirë ujore që përfshin IPA dhe HCl, në këtë mënyrë duke prodhuar një precipitat që përfshin AMG 416 HCL prej SEQ ID NO: 1.

9137

EP3103453 / 01/04/2020

15746276.3 / 03/02/2015

21/04/2020

AL/P/ 2020/248

PËRBËRJE MEDICINALE QË PËRFSHIN PËRBËRËSIN KARBOKSIMIDE HETEROCIKLIKE DIAMINO SI NJË INGREDIENT AKTIV

15/06/2020

2014019226 04/02/2014 JP

Astellas Pharma Inc.

5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-kuTokyo 103-8411, JP

EGUCHI, Tomohiro (c/o Astellas Pharma Inc.5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411); MORI, Masamichi (c/o Astellas Pharma Inc.5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411) ;YAMAKI, Yoko (c/o Astellas Pharma Inc.5-1 Nihonbashi-Honcho 2-chomeChuo-ku, Tokyo 103-8411)

Krenar LOLOÇI

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

Një përbërje farmaceutike për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit të lidhur me-AXL, që përfshin 6-etil-3-({3-metoksi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazine-2-karboksamido ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një përshpejtues farmaceutikisht i pranueshëm, ku kanceri i lidhur me-AXL është kancer i cili ka përfituar rezistencë nga aktivizimi i AXL kundër terapisë me një agjent antikancer.

2. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 1, ku kanceri i lidhur me-AXL është kancer me shprehje të lartë të AXL.

3. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 1, ku kanceri i cili ka përfituar rezistencë nga aktivizimi i AXL kundër terapisë me një agjent antikancer është kancer i mushkërisë qelizë jo-e vogël me mutacione aktivizuese të EGFR, e cila ka përfituar rezistencë ndaj terapisë me një frenues kinaze tirozine EGFR.

4. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 3, e cila është përdorur në kombinim me frenuesin kinaze tirozine EGFR.

5. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 4, ku frenuesi kinaze tirozine EGFR është një frenues kinaze tirozine EGFR i zgjedhur nga grupi i përbërë nga erlotinib, gefitinib, dhe lapatinib.

6. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 5, ku frenuesi kinaze tirozine EGFR është erlotinib.

7. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 6, ku 6-etil-3-({3-metoksi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazine-2-karboksamide ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj është 6-etil-3-({3-metoksi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazine-2-karboksamide.

Përbërja farmaceutike për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 6, ku 6-etil-3-({3-metoksi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazine-2-karboksamide ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj është 6-etil-3-({3-metoksi-4-[4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il]fenil}amino)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirazine-2-karboksamide hemifumarate.

9087

EP3023438 / 11/03/2020

15196341.0 / 31/08/2010

23/04/2020

AL/P/ 2020/253

ANTITRUPA ANTI-GITR

29/05/2020

239667 P 03/09/2009 US; 307767 P 24/02/2010 US and 313955 P 15/03/2010 US

Merck Sharp & Dohme Corp.

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, US

PRESTA, Leonard, G. (901 S. California Avenue, Palo Alto, CA 94304); SCHEBYE, Xiao Min (901 S. California Avenue, Palo Alto, CA 94304); ERMAKOV, Grigori P. (901 S. California Avenue, Palo Alto, CA 94304); HODGES, Douglas, J. (901 S. California Avenue, Palo Alto, CA 94304)

Fatos DEGA

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

. Një antitrop monoklonal ose një pjesë (fragment) antigjen-lidhëse e tij, që lidhet te GITR humane (njerëzore), që përmban:

një domen të ndryshueshëm të zinkshirit të lehtë të humanizuar që përmban sekuencën aminoacide të përkaktuar në SEQ ID NO: 105; dhe

një domen të ndryshueshëm të zinkshirit të rëndë të humanizuar që përmban sekuencën aminoacide të përkaktuar në SEQ ID NO: 104.

Antitropi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij sipas pretendimit 1, ku antitropi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij përmban një domen të ndryshueshëm të zinkshirit të lehtë që përmban sekuencën aminoacide të përkaktuar në SEQ ID NO: 105, ku aminoacidi në pozicionin 31 është Q dhe aminoacidi në pozicionin 57 është Q; dhe një domen të ndryshueshëm të zinkshirit të rëndë që përmban sekuencën aminoacide të përkaktuar në SEQ ID NO: 104.

Antitropi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij sipas cilitdo prej pretendimeve 1 ose 2, që është një pjesë antigjen-lidhëse e përzgjedhur nga grupi i përbërë nga Fab, Fab', Fab'-SH, Fv, scFv, F(ab')₂, dhe një diatrup.

Antitropi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij sipas pretendimit 1 ose 2, i/e prodhuar nga nga hibridoma PTA-9890 e depozituar në Koleksionin Amerikan të Kulturave Tipe (ATCC).

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij sipas cilitdo prej pretendimeve 1, 2 ose 4, që është një antitруп.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij sipas pretendimit 1, ku zinkshiri i rëndë bashkohet tek një rajon i pandryshueshëm i zinkshirit të rëndë γ1 njerëzor (human).

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij sipas pretendimit 1, që përmban një rajon të pandryshueshëm të zinkshirit të rëndë γ1 njerëzor ose një variant të tij, ku varianti i rajonit të pandryshueshëm përmban deri 20 zëvendësime aminoacidi të modifikuara konservativisht.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij sipas pretendimit 1, që përmban një rajon të pandryshueshëm të zinkshirit të rëndë γ4 njerëzor ose një variant të tij, ku varianti i rajonit të pandryshueshëm përmban deri 20 zëvendësime aminoacidi të modifikuara konservativisht.

Një përbërje farmaceutike që përmban antitрупin ose pjesën antigjen-lidhëse të tij sipas pretendimit dhe një transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm.

Një acid nukleik që kodon domenin e ndryshueshëm të zinkshirit të lehtë dhe domenin e ndryshueshëm të zinkshirit të rëndë të antitрупit ose të pjesës antigjen-lidhëse sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8.

Një vektor shprehës që përmban acidin nukleik sipas pretendimit 10 të lidhur funksionalisht me sekuenkat e kontrollit të shprehjes të njohura prej një qelize bujtëse kur qeliza bujtëse transfektohet me vektorin.

Një qelizë bujtëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 11.

Qeliza bujtëse sipas pretendimit 12, që është një qelizë vezore hamsteri kinez ose një qelizë *Pikia pastoris*.

Një metodë prodhimi e një antitрупi ose pjesë antigjen-lidhëse të tij që lidhet tek G1TR humane që përmban: kulturimin e qelizës bujtëse sipas pretendimit 12 ose 13 në mjedisin kulturues, në kushtet kur shprehet sekuenka e acidit nukleik, duke prodhuar kështu antitрупin ose pjesën antigjen-lidhëse të tij që përmban domenet e ndryshueshëm të zinkshirit të lehtë dhe të rëndë të koduara; dhe nksjerrjen e antitрупit ose të pjesës antigjen-lidhëse të tij nga qeliza pritëse ose nga mjedisi kulturues.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse të tij që lidhet tek G1TR humane, i fitueshëm me metodën sipas pretendimit 14.

Një antitруп ose pjesë antigjen-lidhëse e tij sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8 ose 15, për përdorim në një metodë mjekimi të një subjekti human me anë të terapisë.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 16, ku terapia është me anë të rritjes së përgjigjes imune në një subjekt human.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 16 ose 17, ku antitрупi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij bashkëadministrohet me një agjent të dytë terapeutik.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 18, ku agjenti i dytë terapeutik është një antitруп.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 18, ku agjenti i dytë terapeutik është një antitруп anti-TGFβ.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 16 ose 17, ku antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij bashkëadministrohet me një radiacion lokal.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 18, ku agjenti i dytë terapeutik përzgjidhet nga grupi i përbërë nga tiotepa, busulfan, improsulfan, piposulfan, benzodopa, karbokuon, meturedopa, uredopa, altretamin, trietilenmelamin, trietilenfosforamid, trietilentiofosforamid, trimetilolomelamin, bullatacin, bullatacinon, kamptotecin, topotekan, briostatin, kallistatin, CC-1065, kriptoficin 1, kriptoficin 8, dolastatin, duokarmicin, KW-2189, CB 1-TM1, eleuterobin, pankratistatin, sarkodiktin, spongistatin, klorambucil, klomafazin, kolofosfamid, estramustin, ifosfamid, mekloreteamin, mekloreteamin-oksid-hidroklorid, melfalan, novembikin, fenesterin, prednimustin, trofosfamid, uracil mustard, karmustin, klorozotocin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimnustin, kalikeamicin, kalikeamicin gamma II, kalikeamicin omega II, dinemicin, dinemicin A, klodronat, neokarzinostatin kromofor, aklacinomizina, aktinomicin, autramicin, azaserin, bleomicina, kaktinomicin, karabicin, kaminomicin, karzinofilin, kromomicinis, daktinomicin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-okso-L-norleucin, doksorubicin, morfolino-doksorubicin, cianomorfolino-doksorubicin, 2-pirrolinodoksorubicin, deoksidoksorubicin, epirubicin, ezorubicin, idarubicin, marcellomicin, mitomicin C, acid mikofenolik, nogalamycin, olivomicina, peplomicin, porfiromicin, puromicin, quelamicin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimeks, zinostatin, zorubicin, 5-fluorouracil (5-FU), denopterin, metotreksat, pteropterin, trimetreksat, fludarabin, 6-merkaptopurin, tiamiprin, tioguanin, ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, karmofur, citarabin, dideoksiuridin, doksifluridin, enocitabin, floksuridin, kalusteron, dromostanolon propionate, epitiostanol, mepitiostan, testolakton, aminoglutetimid, mitotan, trilostan, acid frolinik, aceglaton, aldofosfamid glikosid, acid aminolevulinik, eniluracil, amsakrin, bestrabucil, bizantren, edatraksat, defofamin, demekolcin, diazikuon, elformitin, acetat elliptiniumi, epotilon, etoglucid, nitrat galiumi, hidroksiurea, lentinan, lonidainin, maitansin, ansamitocina, mitoguazon, mitoksantron, mopidanmol, nitraerin, pentostatin, fenamet, pirarubicin, lozoksantron, acid podofilinik, 2-etilhidrazid, prokarbazin, razoksan, rhizoksin, sizofuran, spirogermanium, acid tenuazonik, triaziquon, 2,2',2''-triklortrietilamin, T-toksin, verracurin A, roridin A, anguidin, uretan, vindezin, dakarbazin, manomustin, mitobronitol, mitolaktol, pipobroman, gacitozin, arabinosid, ciklofosfamid, paklitaksel, një formulim nanogrimcor pa kremofor i albuminës inxhinierike të paklitaksel-it, docetaksel, klorambucil, gemcitabin, 6-tioguanin, merkaptopurin, metotreksat, cisplatin, karboplatin, vinblastin, platin, etoposid, ifosfamid, mitoksantron, vinkristin, vinorelbin, novantron, teniposid, edatreksat, daunomicin, aminopterin, kapecitabin, ibandronat, CPT-11, RFS2000, difluormetilomitin (DMFO), acid retinoik, tamoksifen, raloksifen, droloksifen, 4-hidroksitamoksifen, trioksifen, keoksifen, LY117018, onapriston, toremifen, 4(5)-imidazol, aminoglutetimid, acetat megestroli, eksemestan, formestani, fadrozol, vorozol, letrozol, anastrozol, flutamid, nilutamid, bikalutamid, leuprolid, goserelin, troksacitabin, angiozim, allovektin, leuvektin, vaksid, rekombinant IL-2, lurtotekan dhe abareliks.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 18, ku agjenti i dytë terapeutik përzgjidhet nga grupi i përbërë nga një agjent alkilues, një etileniminë, një metilamelaminë, një acetogjeninë, një kamptotecinë, një kriptoficinë, një sarkodiktinë, një antibiotik, një bisfosfonat, një mitomicinë, një anti-metabolit, një analog acidi folik, një analog acidi purin, një androgjen, një anti-adrenal, një potësuesi (rimbushësi) acidi folik, një epotilon, një trikotecen, një taksoid, një retinoid, një agjent anti-hormonal, një frenues aromatas, një anti-androgjen, një oligonukleotid antisense, antisense

ribozim, një frenues shprehjeje HER2 dhe një vaksinë.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 17, ku përgjigja imune është kundër një çrregullimi proliferative.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 17, ku përgjigja imune është kundër kancerit.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 25, ku kanceri përzgjidhet nga grupi i përbërë nga adenokarcinoma, limfoma, blastoma, sarkoma, leuqemia, kanceri qelizor skuamoz, kanceri i mushkërive me qelizë të vogël, kanceri i mushkërive me qelizë jo të vogël, kanceri gastrointestinal, limfoma e Hodgkin, limfoma jo e Hodgkin, kanceri pankreatik, glioblastoma, glioma, kanceri i qafës së mitrës, kanceri i vezoreve, kanceri i mëlçisë, kanceri i fshikëzës, kanceri i gjirit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri kolorektal, karcinoma endometriale, mieloma, karcinoma e gjëndrave të pështymës, kanceri i veshkave, karcinoma e qelizave bazale, melanoma, kanceri i prostatës, kanceri i valvulave, kanceri i tiroides, kanceri testikular, kanceri ezofageal, dhe kanceri i kokës dhe qafës.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 17, ku përgjigja imune është kundër një infeksioni viral.

Antitrupi ose pjesa antigjen-lidhëse e tij për përdorim sipas pretendimit 27, ku infeksioni viral shkaktohet nga një virus që përzgjidhet nga grupi i përbërë nga viruset e papillomës njerëzore (HPV), virusi i herpesit të thjeshtë, virusi i hepatitit B, virusi i hepatitit C, virusi i fruthit, virusi i mungesës së imunitetit (imunodeficiencës) njerëzore (HIV) dhe virusi i Epstein-Barr-it (EBV).

9143

EP3300500 / 26/02/2020

16730076.3 / 18/05/2016

28/04/2020

AL/P/ 2020/276

AGONISTËT TRIAZOLË TË RECEPTORIT APJ

15/06/2020

201562164106 P 20/05/2015 US

Amgen Inc.

1 Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, US

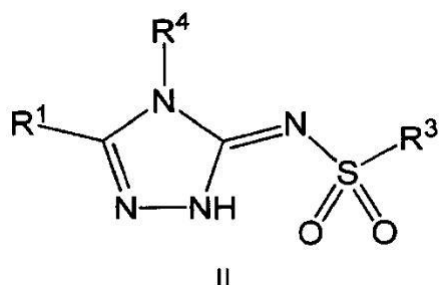
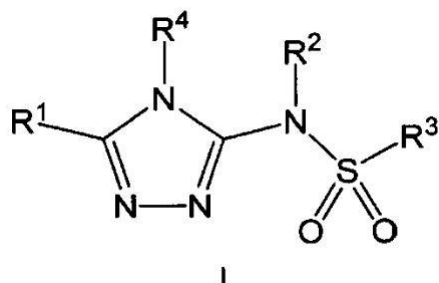
CHEN, Xiaoqi (970 Blair Court, Palo Alto, California 94303); DEIGNAN, Jeffrey (860 Head Street, San Francisco, California 94132); FU, Zice (788 Santa Maria Lane, Foster City, California 94404); HEATH, Julie Anne (1973 Lionsgate Way, Chico, California 95928); KAYSER, Frank (4150 17th Street 25, San Francisco, California 94114); KOPECKY, David John (12067 Guerin Street Unit 202, Studio City, California 91604); MA, Zhihua (3 Allen Street, Lexington, Massachusetts 02421); WANG, Xiaodong (11695 Standard Court, Johns Creek, Georgia 30097); OLSON, Steven H. (406 Green Hills Drive, Millbrae, California 94030); DEBENEDETTO, Mikkel V. (299 River Street, Waltham, Massachusetts 02453); CHEN, Ning (2342 Gillingham Circle, Thousand Oaks, California 91362); CHEN, Yinhong (28873 Bailey Ranch Road, Hayward, California 94542); CHENG, Alan C. (122 Stillings Avenue, San Francisco, California 94131); CONNORS, Richard V. (3060 N. Ridgcrest Unit 202, Mesa, Arizona 85207); DRANSFIELD, Paul John (86 Dickson Avenue, Arlington, Massachusetts 02474); DU, Xiaohui (2735 Wemberly Drive,

Belmont, California 94002); HORNE, Daniel B. (7 Deer Path, Natick, Massachusetts 01760); HOUZE, Jonathan (89 Antrim Street, Cambridge, Massachusetts 02139); KALLER, Matthew R. (1644 Red Rock Avenue, Ventura, California 93004); KHAKOO, Aarif Yusuf (271 Raymundo Drive, Woodside, California 94062); LAI, Su-Jen (665 Washington Street 1009, Boston, Massachusetts 02111); MCGEE, Lawrence R. (39 Big Sur Way, Pacifica, California 94044); MEDINA, Julio C. (2879 Roland Avenue, San Carlos, California 94070); MIHALIC, Jeffrey T. (857 Hayes Street, San Francisco, California 94117); NISHIMURA, Nobuko (24050 Arminta Street, West Hills, California 91304); PATTAROPONG, Vatee (74 South Road, Bedford, Massachusetts 01730); SWAMINATH, Gayathri (121 Butterweed Lane, Brisbane, California 94005); YANG, Kevin (8871 Camino Real Avenue, San Gabriel, California 91775); YEH, Wen-Chen (2920 Belmont Woods Way, Belmont, California 94002); FARRELL, Robert P. (1867 Sapra Street, Thousand Oaks, California 91362); HEDLEY, Simon J. (319 Hodencamp Road Apt 79, Thousand Oaks, California 91360); JUDD, Ted C. (17179 Braxton Street, Granada Hills, California 91344)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) Një përbërje e Formulës I ose Formulës II:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, një tautomer i tyre, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tautomerit, një stereoizomer i ndonjërit prej të mësipërmve, ose një përzierje e tyre, ku:

R^1 është një piridil, piridonil, ose piridin N-oksid i pazëvendësueshëm, ose është një piridil, piridonil, ose piridin N-oksid zëvendësuar me 1, 2, 3, ose 4 zëvendësues R^{1a} ;

R^{1a} në secilin rast është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁-C₆alkil, -C₁-C₆haloalkil, -C₁-C₆perhaloalkil, -OH, -O-(C₁-C₆alkil), -O-(C₁-C₆haloalkil), -O-(C₁-C₆perhaloalkil), -C₂-C₆alkenil, -O-(C₁-C₆alkil)-OH, -O-(C₁-C₆alkil)-O-(C₁-C₆alkil), -O-(C₁-C₆haloalkil)-OH, -O-(C₁-C₆haloalkil)-O-(C₁-C₆alkil), -O-(C₁-C₆perhaloalkil)-OH, -O-(C₁-C₆perhaloalkil)-O-(C₁-C₆alkil), -NH₂, -NH(C₁-C₆alkil), -N(C₁-C₆alkil)₂, -C(=O)-(C₁-C₆alkil), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C₁-C₆alkil), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₆alkil), -C(=O)N(C₁-C₆alkil)₂, fenil, -C(=O)-(heterociklil), ose një grup heterociklil, ku

grupi heterociklil i $-C(=O)-$ (heterociklil) ose grupi heterociklil është një unazë me 3 deri në 7 elemente që përmban 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur nga N, O, ose S;

R^2 është zgjedhur nga -H, ose C_1-C_4 alkil ose `mungon në përbërjet e Formulës II;

R^3 është zgjedhur nga një C_1-C_{10} alkil i pazëvendësuar, një C_1-C_{10} alkil zëvendësuar me 1, 2, ose 3 R^{3a} zëvendësues, një grup i formulës $-(CR^{3b}R^{3c})-Q$, një grup i formulës $-NH-(CR^{3b}R^{3c})-Q$, një grup i formulës $-(CR^{3b}R^{3c})-C(=O)-Q$, një grup i formulës $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q$, një grup i formulës $-(CR^{3b}=CR^{3c})-Q$, ose një grup i formulës $-(heterociklil)-Q$, ku heterociklili i $-(heterociklil)-Q$ ka

unazë me 5 deri në 7 elemente prej të cilave 1, 2, ose 3 janë heteroatome të zgjedhur nga N, O, ose S dhe është i pazëvendësuar ose është i zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R^{3h} ;

R^{3a} në secilin rast është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -F, -Cl, -CN, -OH, -O- (C_1-C_6) alkil, -O- (C_1-C_6) haloalkil, -O- (C_1-C_6) perhaloalkil, -O- (C_1-C_6) alkil-OH, -O- (C_1-C_6) alkil-O- (C_1-C_6) alkil, C_2-C_6 alkenil, C_2-C_6 alkinil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alkil, ose $-N(C_1-C_6)$ alkil) $_2$;

R^{3b} dhe R^{3c} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -H, -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_6$ alkil, $-C_1-C_6$ haloalkil, $-C_1-C_6$ perhaloalkil, -OH, -O- (C_1-C_6) alkil, -O- (C_1-C_6) haloalkil, -O- (C_1-C_6) perhaloalkil, -O- (C_1-C_6) alkil-OH, -O- (C_1-C_6) alkil-O- (C_1-C_6) alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alkil, ose $-N(C_1-C_6)$ alkil) $_2$;

R^{3d} dhe R^{3e} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -H, -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_6$ alkil, $-C_1-C_6$ haloalkil, $-C_1-C_6$ perhaloalkil, -OH, -O- (C_1-C_6) alkil, -O- (C_1-C_6) haloalkil, -O- (C_1-C_6) perhaloalkil, -O- (C_1-C_6) alkil-OH, -O- (C_1-C_6) alkil-O- (C_1-C_6) alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alkil, ose $-N(C_1-C_6)$ alkil) $_2$;

R^{3f} dhe R^{3g} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -H, -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_6$ alkil, $-C_1-C_6$ haloalkil, $-C_1-C_6$ perhaloalkil, -OH, -O- (C_1-C_6) alkil, -O- (C_1-C_6) haloalkil, -O- (C_1-C_6) perhaloalkil, -O- (C_1-C_6) alkil-OH, -O- (C_1-C_6) alkil-O- (C_1-C_6) alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alkil, ose $-N(C_1-C_6)$ alkil) $_2$;

R^{3h} në secilin rast është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -F, -Cl, -CN, $-C_1-C_6$ alkil, $-C_1-C_6$ haloalkil, $-C_1-C_6$ perhaloalkil, -OH, -O- (C_1-C_6) alkil, -O- (C_1-C_6) haloalkil, -O- (C_1-C_6) perhaloalkil, -O- (C_1-C_6) alkil-OH, -O- (C_1-C_6) alkil-O- (C_1-C_6) alkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alkil, $-N(C_1-C_6)$ alkil) $_2$, ose okso;

Q është një grup C_3-C_{10} aril monociklik ose biciklik, një grup heteroaril monociklik ose biciklik me unazë me 5 deri në 10 elemente që përmban 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur nga N, O, ose S, një grup C_3-C_8 cikloalkil, ose një grup heterociklil me 3 deri në 7 elemente që përmban 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur nga N, O, ose S, ku grupi C_6-C_{10} aril, grupi heteroaril, grupi cikloalkil, dhe grupi heterociklil janë të pazëvendësuar ose janë të zëvendësuar me 1, 2, 3, ose 4 zëvendësues R^Q ;

R^Q në secilin rast është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-C_1-C_6$ alkil, $-C_1-C_6$ haloalkil, $-C_1-C_6$ perhaloalkil, $-C_2-C_6$ alkenil, $-C_2-C_6$ alkinil, -OH, -O- (C_1-C_6) alkil, -O- (C_1-C_6) haloalkil, -O- (C_1-C_6) perhaloalkil, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ alkil, $-N(C_1-C_6)$ alkil) $_2$, $-C(=O)-C_1-C_6$ alkil, $-C(=O)OH$, $-C(=O)-O-C_1-C_6$ alkil, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_6)$ alkil, $-C(=O)N(C_1-C_6)$ alkil) $_2$, $-S(=O)_2-C_1-C_6$ alkil, fenil, ose

një grup heteroaril, dhe Q grupi heterociklik mund të jetë zëvendësuar me 1 zëvendësues okso R^Q ;

R^4 është zgjedhur nga një grup C_6 - C_{10} aril monociklik ose biciklik, një grup heteroaril monociklik ose biciklik me unazë më 5 deri në 10 elemente që përmban 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, ose S, ose një grup heterociklik monociklik ose biciklik me unazë më 5 deri në 10 elemente që përmban 1, 2, 3, ose 4 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, ose S, ku grupi C_6 - C_{10} aril, grupi heteroaril, ose grupi heterociklik janë të pazëvendësuar ose janë të zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues R^{4a} ;

R^{4a} në secilin rast është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -F, -Cl, -Br, -I, -CN, - C_1 - C_6 alkil, - C_1 - C_6 haloalkil, - C_1 - C_6 perhaloalkil, -OH, -O-(C_1 - C_6 alkil), -O-(C_1 - C_6 haloalkil), -O-(C_1 - C_6 perhaloalkil), - NH_2 , -NH(C_1 - C_6 alkil), -N(C_1 - C_6 alkil) $_2$, -C(=O)-(C_1 - C_6 alkil), -C(=O)OH, -C(=O)-O-(C_1 - C_6 alkil), -C(=O)NH $_2$, -C(=O)NH(C_1 - C_6 alkil), ose -C(=O)N(C_1 - C_6 alkil) $_2$, dhe grupi heterociklik R^4 mund të jetë zëvendësuar më tej me 1 zëvendësues okso; dhe më tej ku:

nëse R^4 është një unazë fenil e pazëvendësuar ose e zëvendësuar dhe R^3 është një grup i formulës $-(CR^{3b}=CR^{3c})-Q$, atëherë të paktën një nga sa vijon është e vërtetë:

R^4 është i zëvendësuar me të paktën një grup -O-(C_1 - C_6 alkil);

Q nuk është një oksadiazol;

R^{3b} nuk është -H;

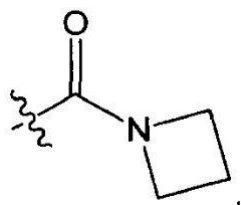
R^{3c} nuk është -H;

R^1 nuk është një grup 2-piridil; ose

R^4 është i zëvendësuar me dy ose më shumë grupe -O-(C_1 - C_6 alkil).

Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku R^1 është një piridil i pazëvendësuar ose është një piridil i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues R^{1a} .

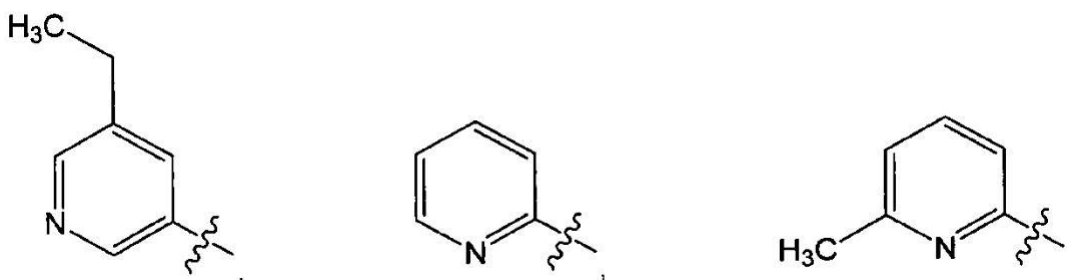
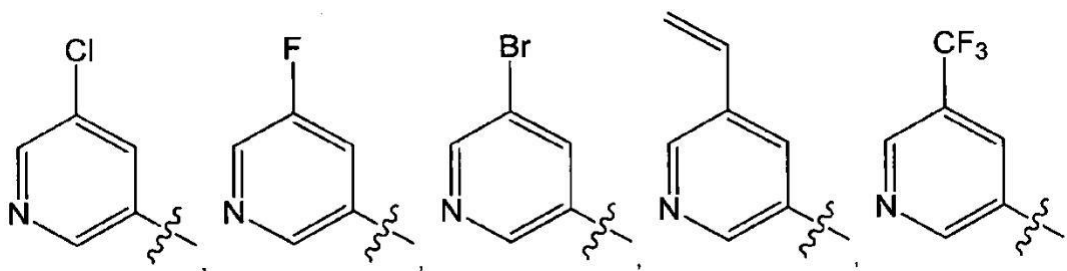
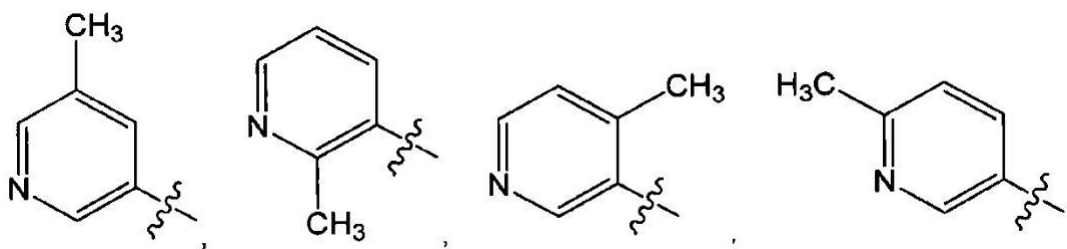
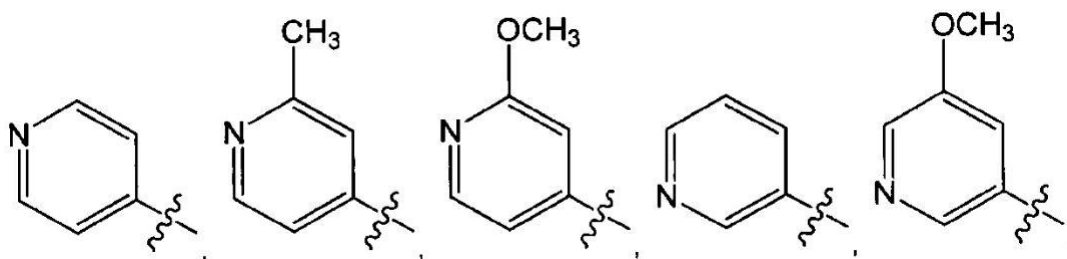
3. Përbërja e pretendimit 2 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku R^{1a} në secilin rast është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -CH $_3$, -CH $_2$ CH $_3$, -F, -Cl, -Br, -CN, -CF $_3$, -CH=CH $_2$, -C(=O)NH $_2$, -C(=O)NH(CH $_3$), -C(=O)N(CH $_3$) $_2$, -C(=O)NH(CH $_2$ CH $_3$), -OH, -OCH $_3$, -OCHF $_2$, -OCH $_2$ CH $_3$, -OCH $_2$ CF $_3$, -OCH $_2$ CH $_2$ OH, -OCH $_2$ C(CH $_3$) $_2$ OH, -OCH $_2$ C(CH $_3$) $_2$ OH, -OCH $_2$ CH $_2$ OCH $_3$, -NH $_2$, -NHCH $_3$, -N(CH $_3$) $_2$, fenil, ose një grup i formulës



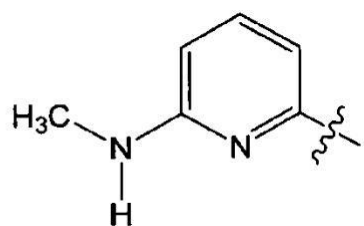
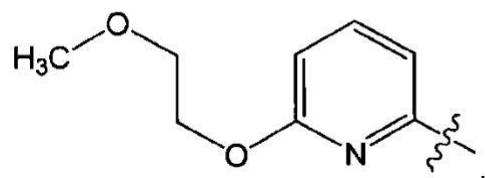
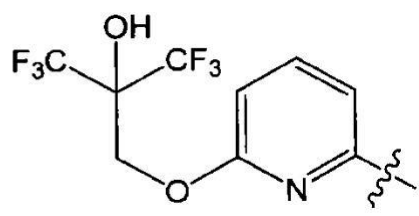
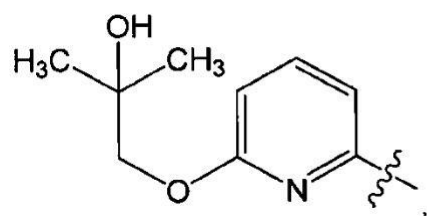
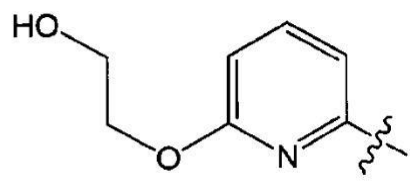
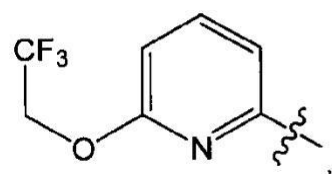
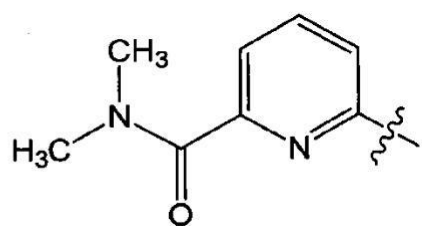
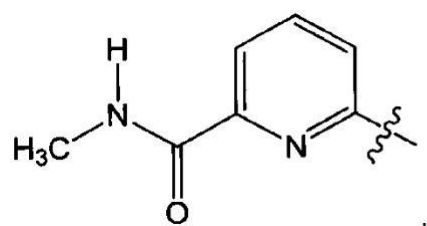
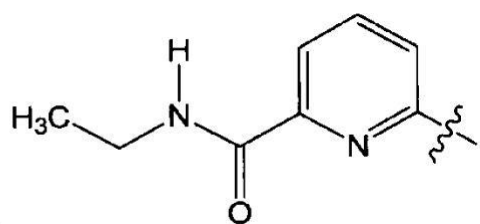
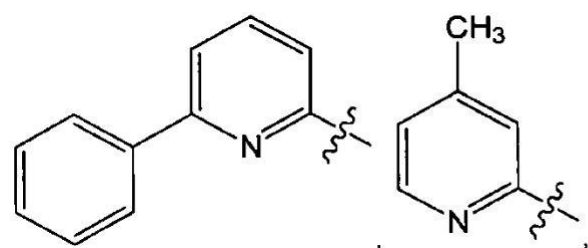
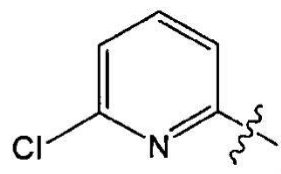
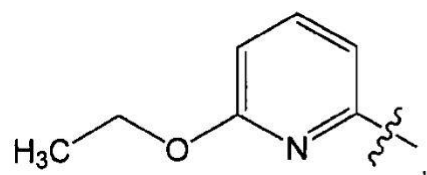
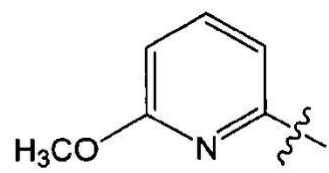
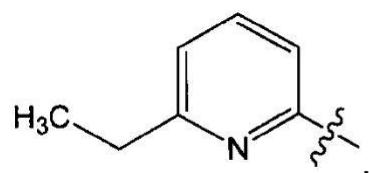
ku simboli

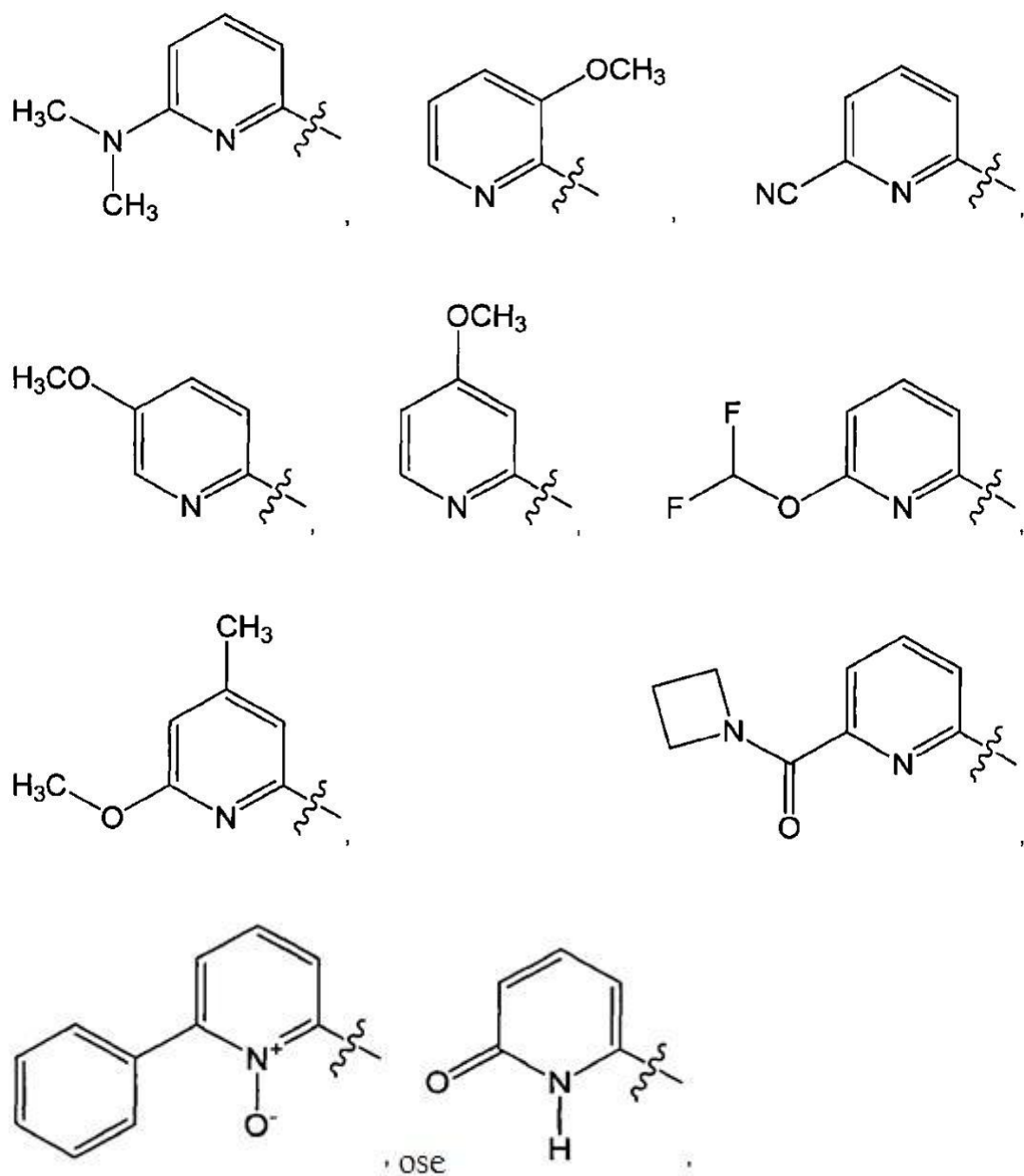
~~~~~ kur vizatohet në një lidhje, tregon pikën e lidhjes në pjesën tjetër të molekulës.

4. Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku R<sup>1</sup> është zgjedhur nga





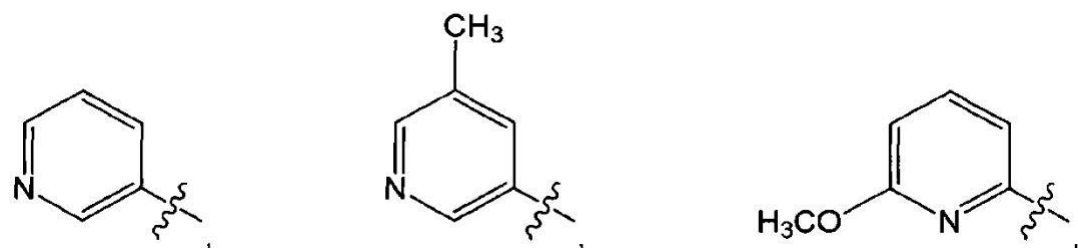


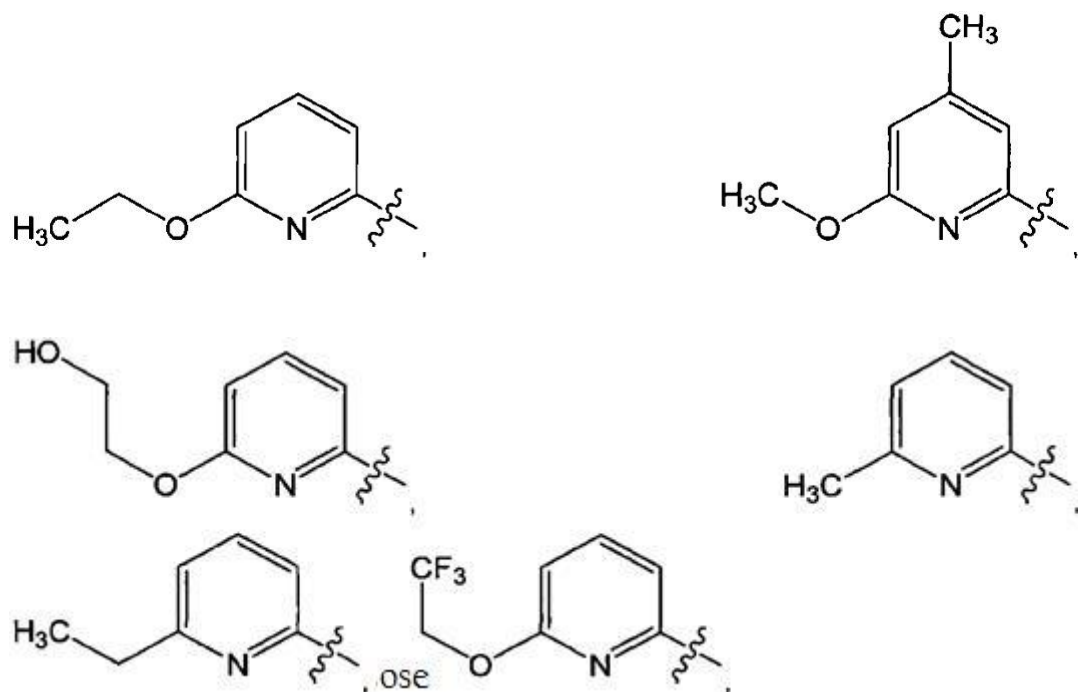


ku simboli

, kur vizatohet në një lidhje, tregon pikën e lidhjes në pjesën tjetër të molekulës.

5. Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku R<sup>1</sup> është zgjedhur nga





ku simboli

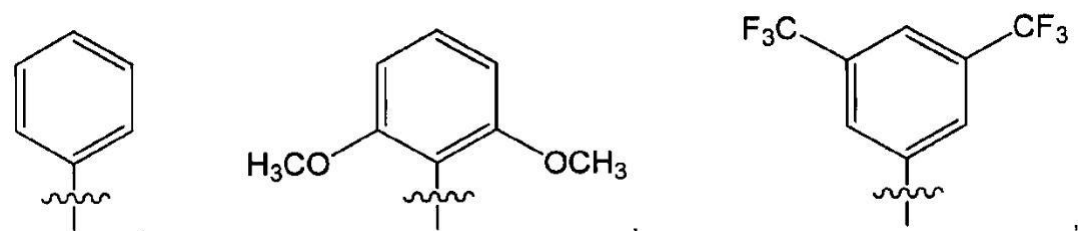
, kur vizatohet në një lidhje, tregon pikën e lidhjes në pjesën tjetër të molekulës.

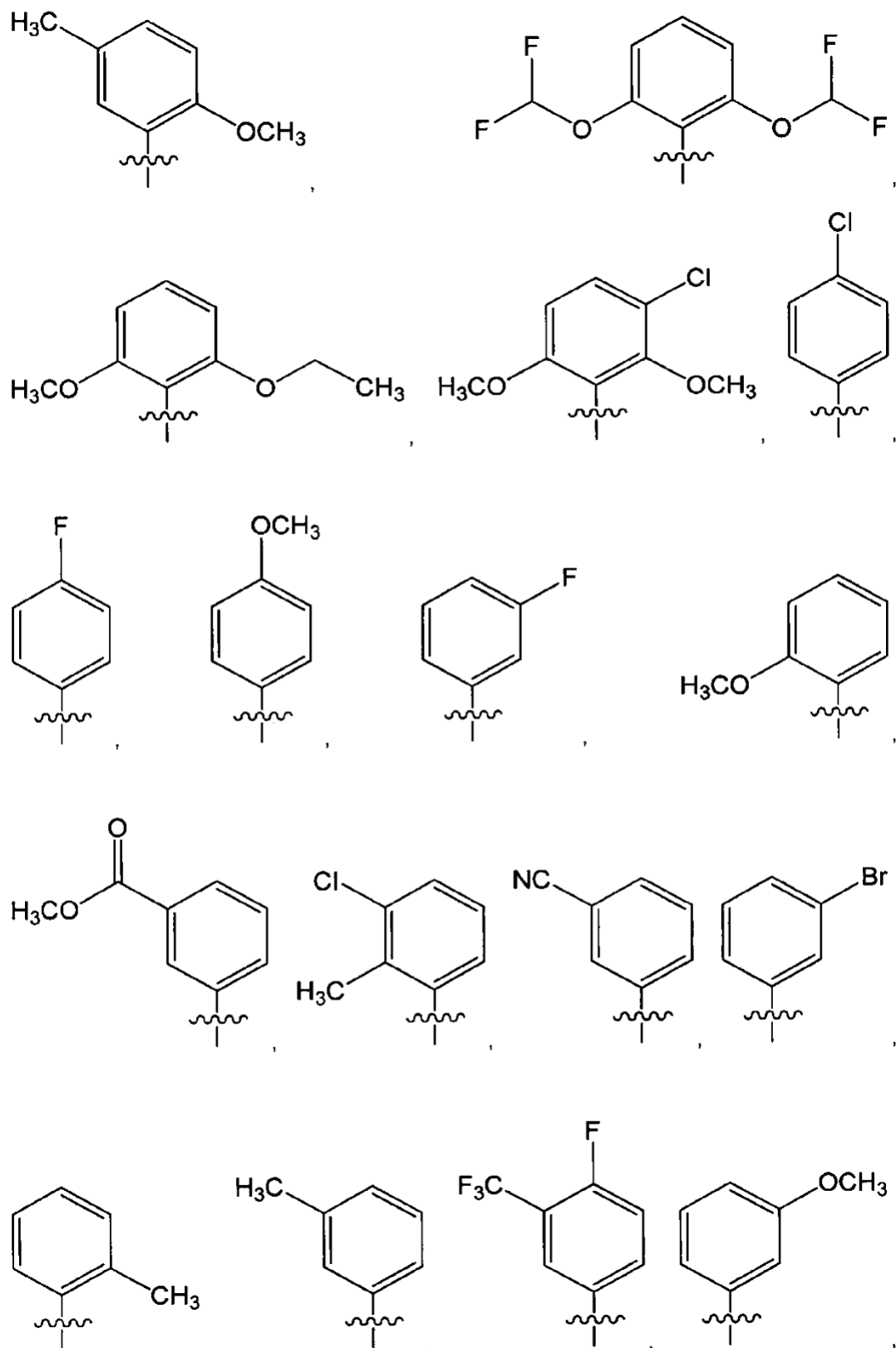
**6.** Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku  $\text{R}^2$  është -H.

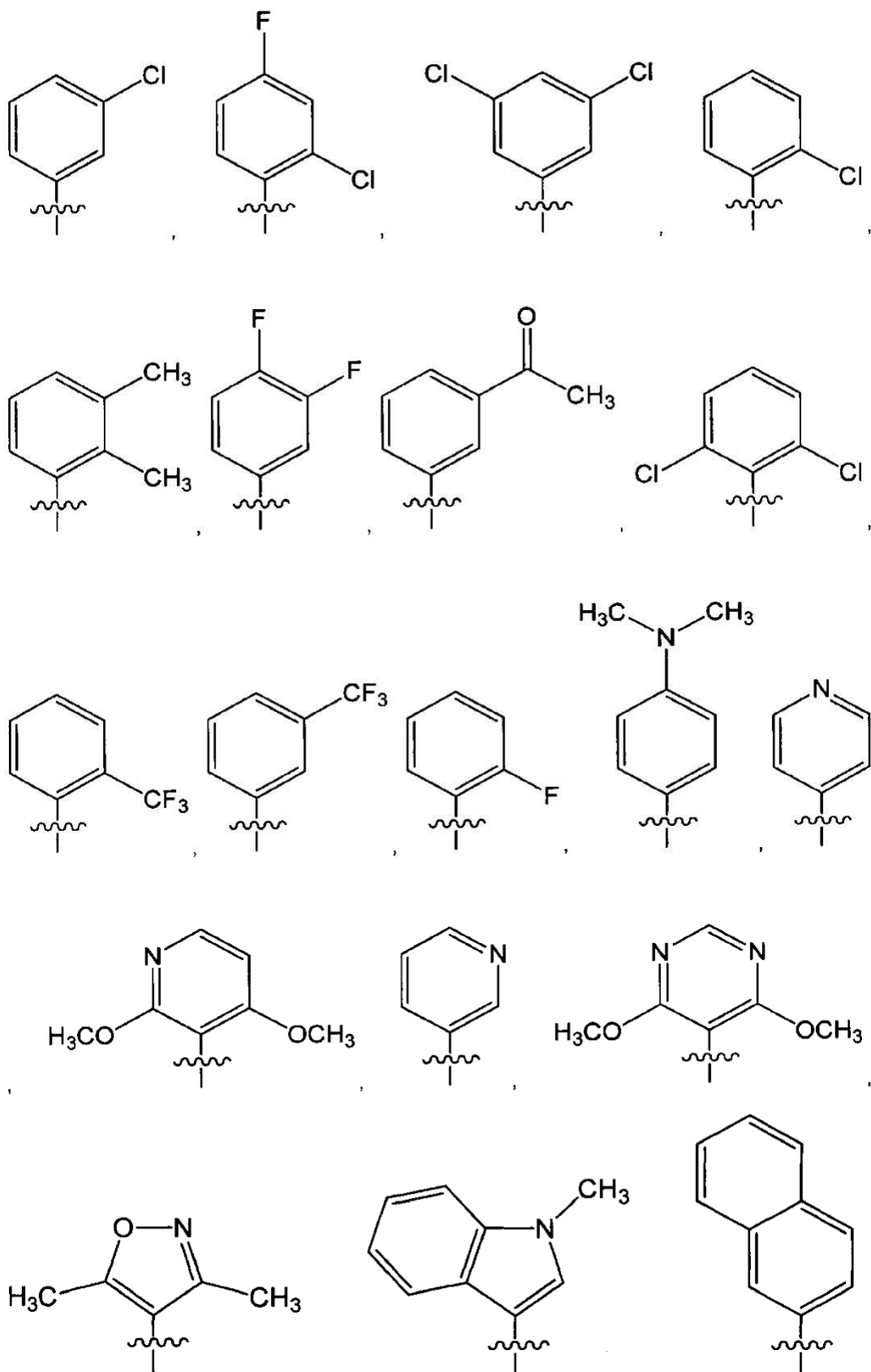
**7.** Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku  $\text{R}^4$  është një fenil, piridil, pirimidinil, isoksazolil, indolil, ose naftil ndonjëri prej të cilëve mund të jetë i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me 1, 2, ose 3 zëvendësues  $\text{R}^{4a}$ .

**8.** Përbërja e pretendimit 7 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku  $\text{R}^{4a}$  është në secilin rast të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga - $\text{CH}_3$ , -F, -Cl, -Br, -CN, - $\text{CF}_3$ , - $\text{OCH}_3$ , - $\text{OCHF}_2$ , - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , - $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ , - $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ , ose - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

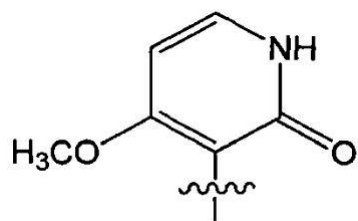
**9.** Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku  $\text{R}^4$  është zgjedhur nga







ose



ku simboli

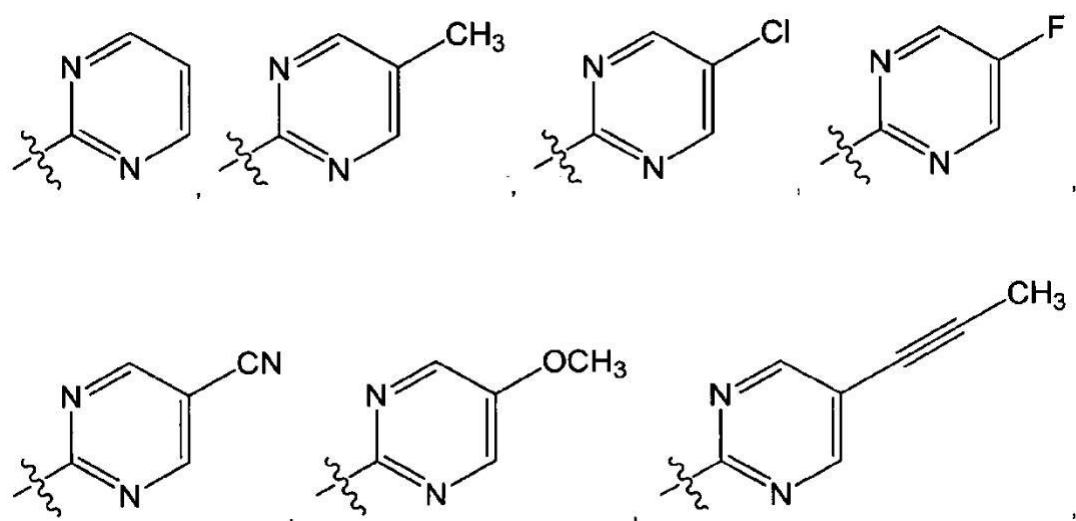
, kur vizatohet në një lidhje, tregon pikën e lidhjes në pjesën tjetër të molekulës.

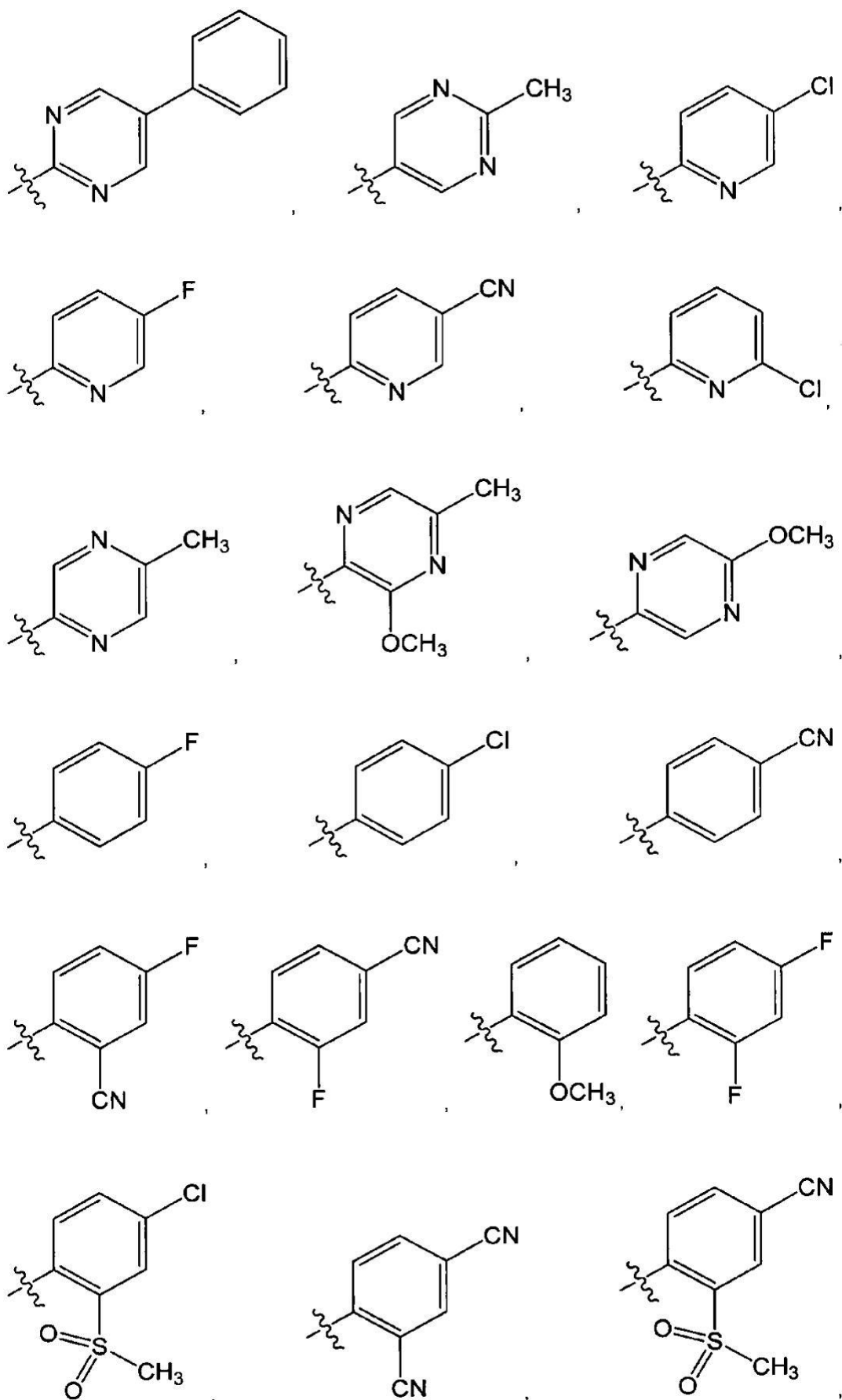
**10.** Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku  $R^4$  është një fenil zëvendësuar me 1 ose 2  $R^{4a}$  zëvendësues, ku zëvendësuesi  $R^{4a}$  janë grupe  $-O-(C_1-C_2\text{alkil})$ .

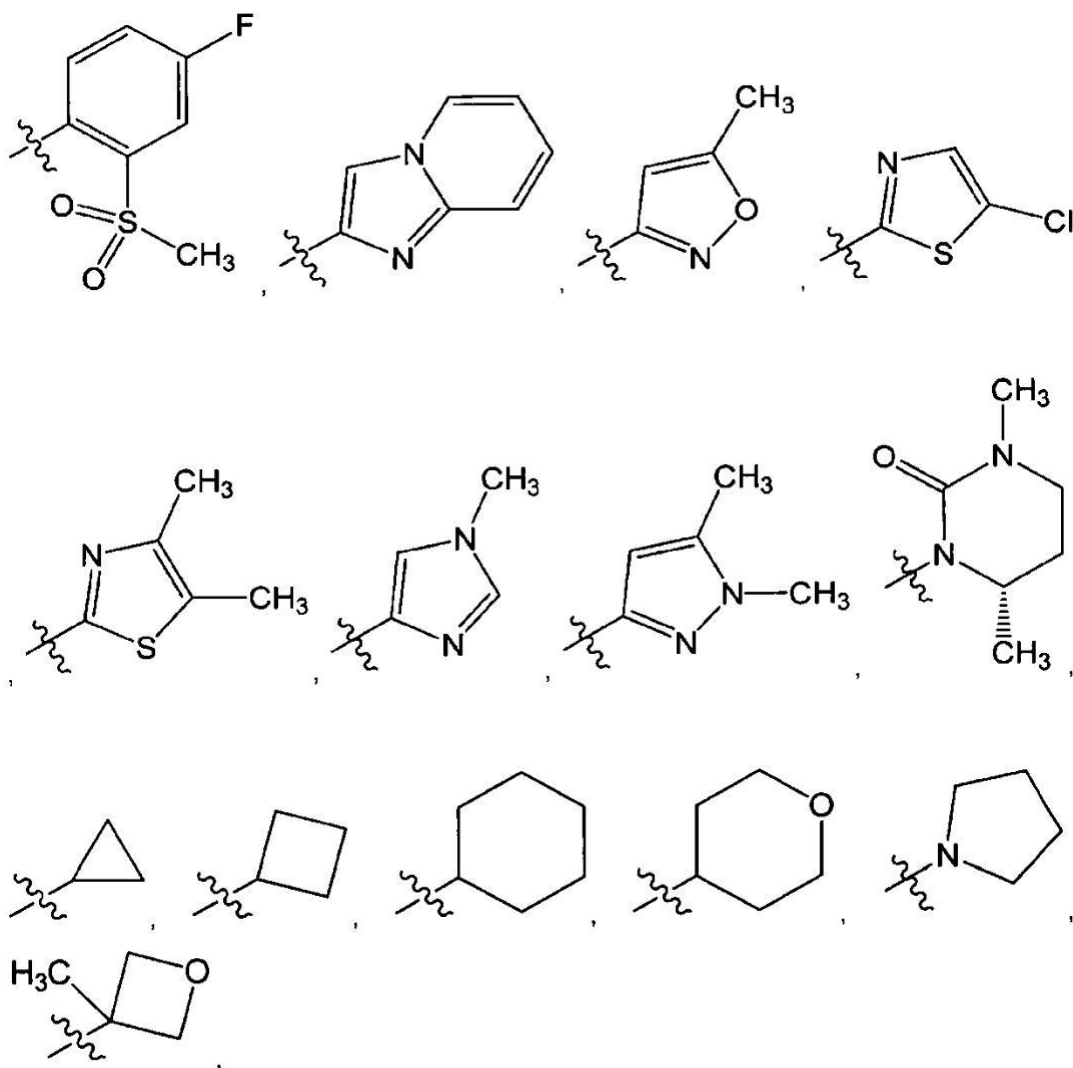
**11.** Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku Q është një grup heteroaril monociklik me unazë me 5 deri në 6 elemente që përmban 1 ose 2 heteroatome të zgjedhur nga N, O, ose S dhe Q është i pazëvendësuar ose është i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues  $R^Q$ .

**12.** Përbërja e pretendimit 11 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku Q është një pirimidinil ose grup piridil dhe Q është i pazëvendësuar ose është i zëvendësuar me 1 ose 2 zëvendësues  $R^Q$ .

**13.** Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku Q është zgjedhur nga





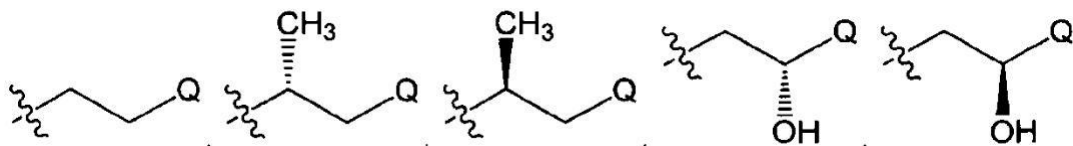


ose ku simboli

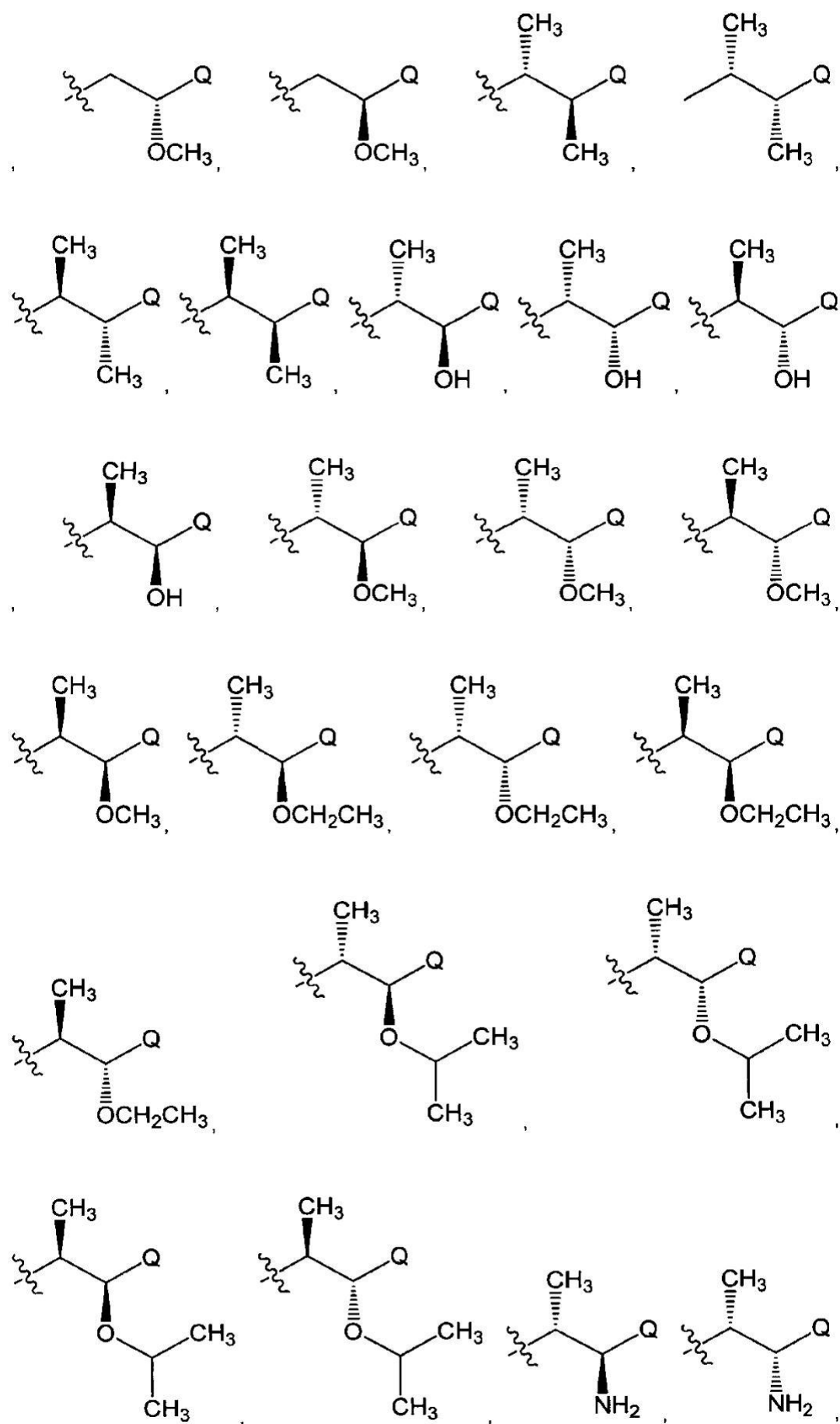
, kur vizatohet në një lidhje, tregon pikën e lidhjes në pjesën tjetër të molekulës.

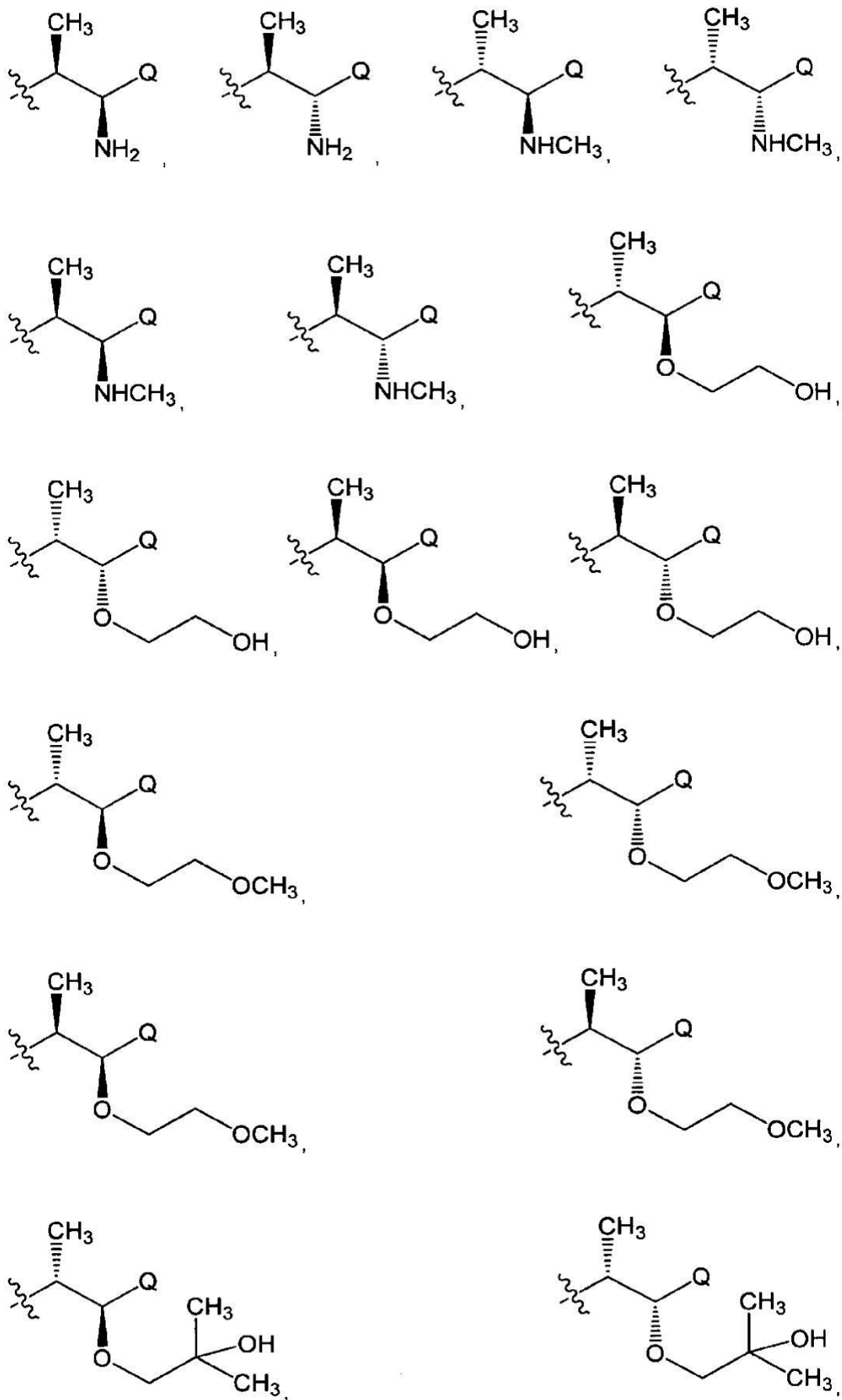
**14.** Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku  $R^3$  është një grup i formulës  $-(CR^{3d}R^{3e})-(CR^{3f}R^{3g})-Q$ .

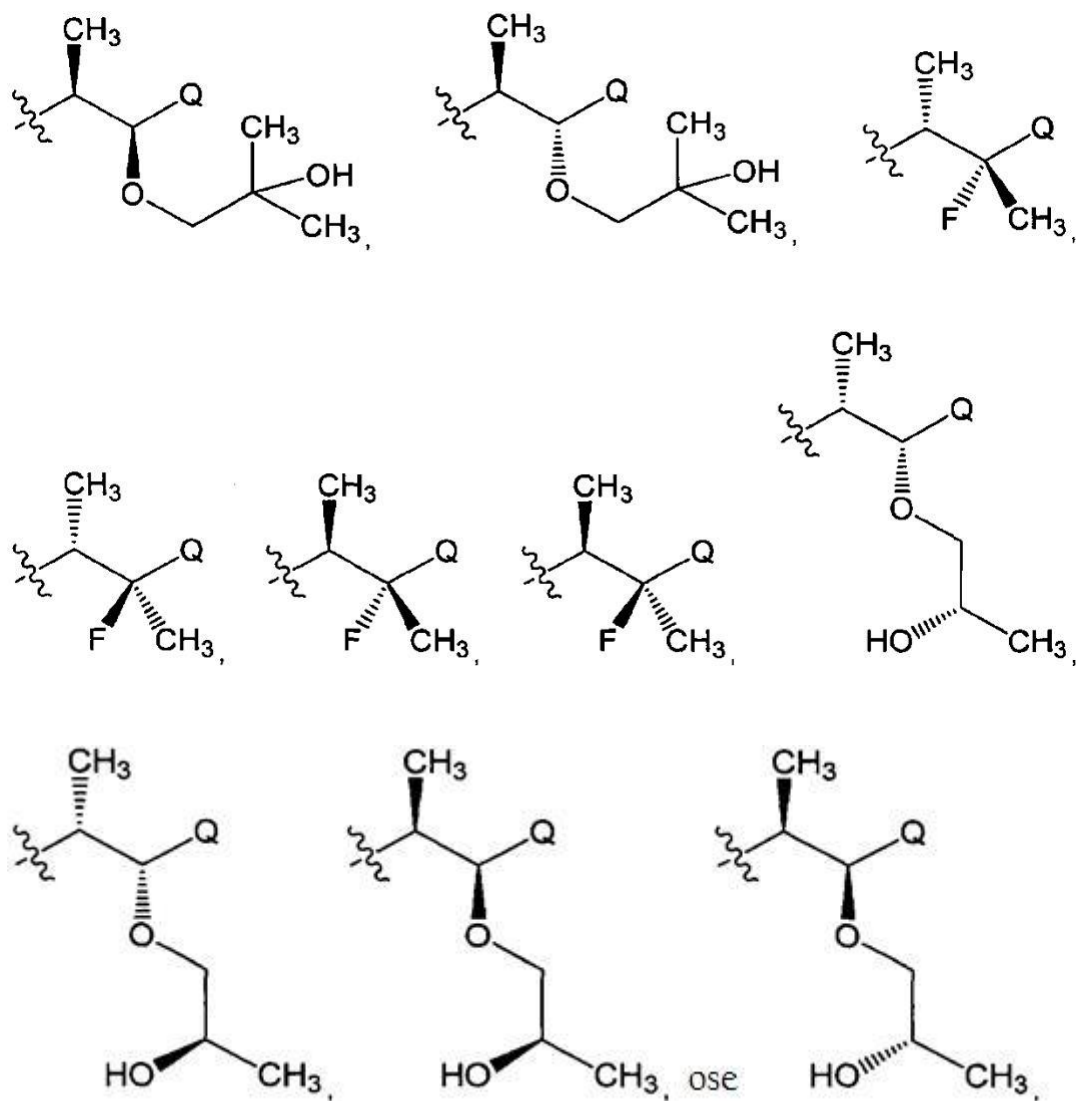
**15.** Përbërja e pretendimit 14 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku  $R^3$  ka Formulën







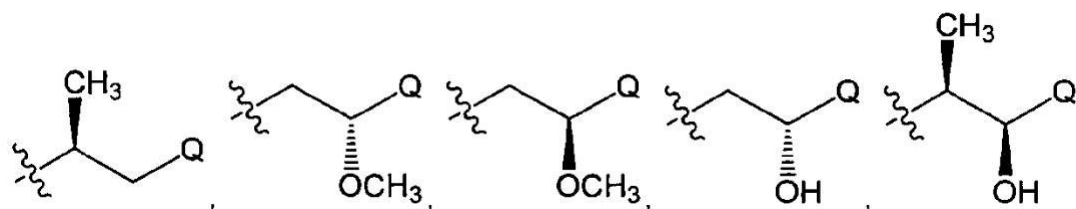


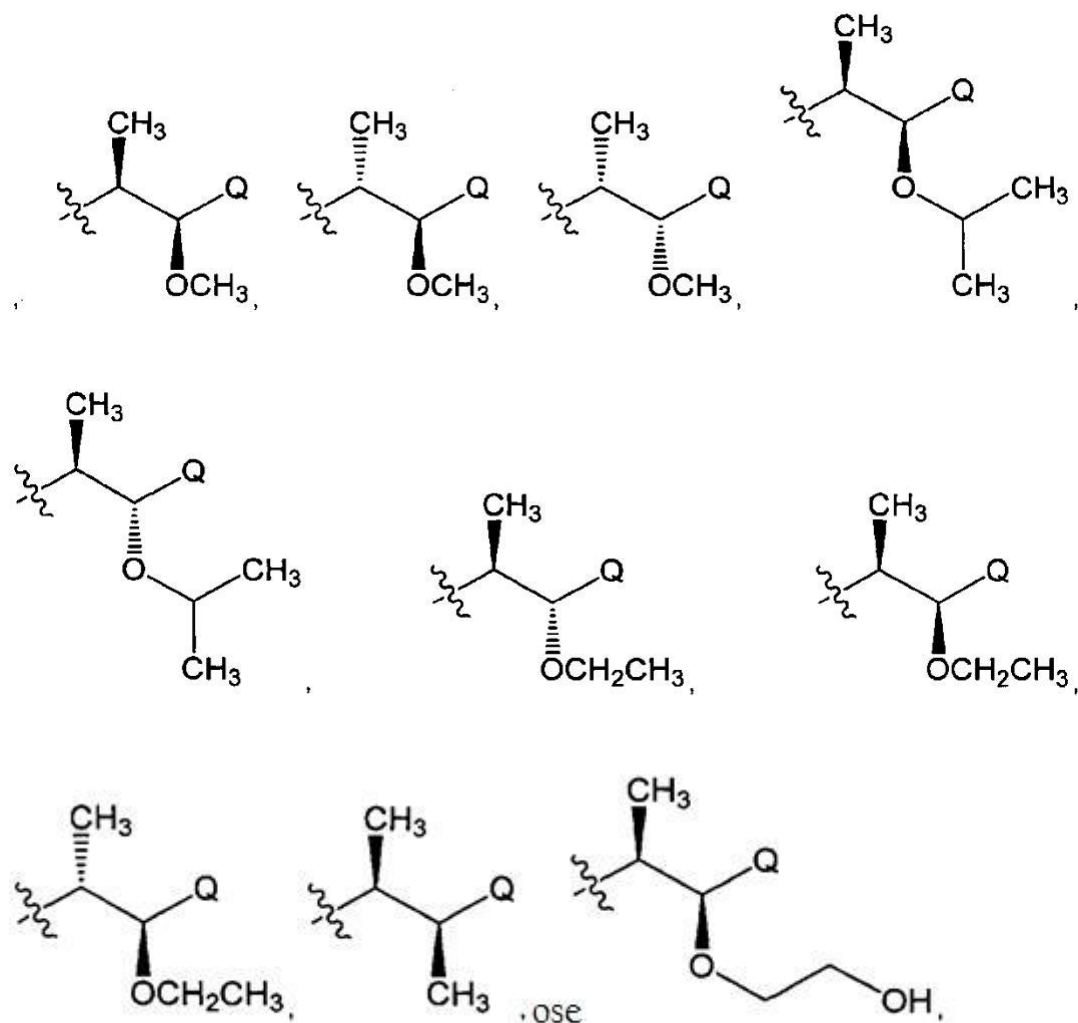


ku simboli

~~~~~, kur vizatohet në një lidhje, tregon pikën e lidhjes në pjesën tjetër të molekulës.

16. Përbërja e pretendimit 15 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku R³ ka Formulën





ku simboli

, kur vizatohet në një lidhje, tregon pikën e lidhjes në pjesën tjetër të molekulës.

17. Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ku përbërja është

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(6-metoksi-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(5-metil-2-pirimidinil)-2-butansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-hidroksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1S,2R)-1-(5-kloro-2-pirimidinil)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-2-propansulfonamid;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-1-(5-metil-2-pirazinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-hidroksi-1-(5-metil-2-pirazinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(5-metil-2-pirimidinil)-2-butansulfonamid;

(1R,2S)-1-(5-kloro-2-pirimidinil)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-etoksi-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-etoksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1S,2R)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-1-(5-metil-2-pirazinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(6-metil-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-hidroksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-etoksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(5-fluoro-2-pirimidinil)-1-metoksi-2-propansulfonamid;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(5-metil-2-pirazinil)-2-butansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-etoksi-1-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(1-metiletoksi)-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(1-metiletoksi)-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1S,2R)-1-(5-kloro-2-pirimidinil)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-1-(5-metoksi-2-pirazinil)-2-propansulfonamid;

(2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(5-metil-2-pirazinil)-2-butansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-etoksi-1-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2S)-N-(4-(4,6-dimetoksi-5-pirimidinil)-5-(6-metoksi-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid;

(1R,2R)-1-(5-kloro-2-pirimidinil)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-etoksi-2-propansulfonamid; ose

(1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-etoksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid.

18. Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzjerja e tyre, ku përbërja është (1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(6-metoksi-2-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metoksi-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid.

19. Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzjerja e tyre, ku përbërja është (2S,3R)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(5-metil-2-pirimidinil)-2-butansulfonamid.

20. Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzjerja e tyre, ku përbërja është (1R,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-etoksi-1-(5-fluoro-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid.

21. Përbërja e pretendimit 1 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzjerja e tyre, ku përbërja është (1S,2S)-N-(4-(2,6-dimetoksifenil)-5-(5-metil-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(1-metiletoksi)-1-(5-metil-2-pirimidinil)-2-propansulfonamid.

Një kompozim farmaceutik, që përfshin përbërjen e çdo njërit prej pretendimeve 1-21 ose kripën farmaceutikisht të pranueshëm të tyre, stereoizomerinë e ndonjërit nga sa më sipër, ose përzjerjen e tyre, dhe të paktën një eksipient, mbartës, ose hollues farmaceutikisht të pranueshëm.

Kompozimi farmaceutik i pretendimit 22, që përfshin më tej një agjent terapeutik të zgjedhur nga një α -bllokues, një β -bllokues, një frenues i enzimës konvertuese të angiotenzinës (ACE), një bllokues i receptorëve të angiotenzinës (ARB), një bllokues i kanalit të kalciumit, një diuretik, një frenues i rrymës qesharake, një aktivizues i miozinës ose një frenues neutral i endopeptidazës (NEP).

24. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1-21 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 22 për përdorim në trajtimin e një gjendje kardiovaskulare.

Përbërja për përdorim e pretendimit 24, ku gjendja kardiovaskulare është dështimi i zemrës.

26. Përbërja për përdorim e pretendimit 24, ku gjendja kardiovaskulare është dështimi i zemrës me fraksion të zvogëluar të nxjerrjes.

27. Përbërja për përdorim e pretendimit 24, ku gjendja kardiovaskulare është dështimi i zemrës me fraksion të ruajtur të nxjerrjes.

28. Përbërja për përdorim e pretendimit 24, ku gjendja kardiovaskulare është dështim akut i zemrës.

29. Përbërja për përdorim e pretendimit 24, ku gjendja kardiovaskulare është hipertension.

30. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1-21 ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj, stereoizomeri i ndonjërit nga sa më sipër, ose përzierja e tyre, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 22 për përdorim në trajtimin e një gjendje ku është e dëshirueshme të aktivizohet receptori APJ, ku gjendja është mbipesha, diabeti, nefropatia diabetike ose sëmundja kronike e veshkave.

9142

EP3339201 / 05/02/2020

17210402.8 / 22/12/2017

04/05/2020

AL/P/ 2020/279

PAJISJE TË HAPJES SË PARASHUTËS

15/06/2020

201600130386 22/12/2016 IT

Teuman S.A.S. di Nicolini Marco

strada Castellana n. 1206, 29010 Alseno (PC), IT

NICOLINI, Marco (TEUMAN S.A.S. DI NICOLINI MARCOVIA MAIAVACCA, 10, 29017 FIOREZZUOLA D'ARDA (PC))

Ardit Loloçi

Rr. "FORTUZIN", NO. 137, Tiranë

. Një pajisje për hapjen e parashutës (10) që përmban mjetet mbajtëse (2) të konfiguruar për të mbajtur një parashutë (20) të paketuar dhe/ose të lidhur me të paktën një ose më shumë rrjeta (30), ku secila rrjetë (30) është e përshtatur për të përcaktoj një unazë rreth një anë të sipërfaqes (21) të parashutës (20), pajisja që përmban mjetet e ndërprerjes (3) dhe mjetet prerëse (4), ku:

mjetet e ndërprerjes (3) të përmendur janë konfiguruar për të ndërprerë dhe tendosur një ose më shumë rrjeta (30) të përmendura, duke futur vetveten brenda unazës së formuar nga një ose më shumë rrjeta (30) të përmendur të mbajtjes së parashutës (20);

mjetet prerëse (4) të përmendur janë konfiguruar për të prerë një ose më shumë rrjeta të tendosura (30); **të karakterizuar në atë që**

mjetet e ndërprerjes (3) të përmendur janë përshtatur për t'u rrotulluar në mënyrë që të nxjerrë një ose më shumë rrjeta (30) të përmendura nga e fryra.

Pajisja e hapjes së parashutës (10) sipas pretendimit 6, **të karakterizuar në atë që** mjetet e ndërprerjes (3) janë konfiguruar për të ndërprerë rrjeta të shumfishta (30) në një anë të njëjtë (21a) të anës së sipërfaqes të mbuluar (21).

Pajisja e hapjes së parashutës (10) sipas pretendimit 7, **të karakterizuar në atë që** mjetet e ndërprerjes (3) janë konfiguruar për të kryer një transferim të parë sipas një drejtimi horizontal (Y) pingul tek ana (21a) të parashutës (20) duke lëvizur rrjetën (30) larg nga parashuta (20) dhe duke i vendosur atë në tendosje.

Pajisja e hapjes së parashutës (10) sipas pretendimeve 7 dhe 8, **të karakterizuar në atë që** mjetet e ndërprerjes (3) janë konfiguruar për të kryer një transferim të dytë sipas drejtimit horizontal (Y), p.sh. në të njëjtin drejtim të tendosjes, duke lëvizur më tej nga parashuta (20) për të lëvizur dhe ndarë nga rrjetat (30).

Pajisja hapjes së parashutës (10) sipas një nga pretendimet paraprijëse, **të karakterizuar në atë që** mjetet e ndërprerjes (3) përmban një shkop (31) që shtrihet sipas një drejtimi vertikal (Z) i cili është substancialisht pingul tek sipërfaqja që kalon përmes secilës unazë të formuar nga rrjetat (30) të përmendura, shkopi (31) që është e konfiguruar për të hyrë brenda unazave të përmendura të rrjetave (30) nga një transferim sipas drejtimit vertikal (Z).

Pajisja e hapjes së parashutës (10) sipas një nga pretendimet paraprijëse, **të karakterizuar në atë që** mjetet e ndërprerjes (3) përmban me tej një element mbështetës (5) të konfiguruar për të ardhur afër shkopit (31) dhe bllokun rrjetat (30), kështu duke i mbajtur ato gjatë rotacionit të mjeteve ndërprerëse (3).

Pajisja e hapjes së parashutës (10) sipas pretendimit 6 **të karakterizuar në atë që** mënjetohej e prerjes (4) janë rregulluar tek mënyra e mbajtjes (2).

Pajisja e hapjes së parashutës (10) sipas pretendimit 6 dhe 12, **të karakterizuar në atë që** mënjetohej e prerjes (4) përmban një teh i fiksuar (42) dhe të paktën një teh të lëvizshëm (41) të konfiguruar për të prerë rrjetat (30) nga një transferim sipas drejtimit vertikal (Z).

Pajisja e hapjes së parashutës (10) sipas pretendimit 13, **të karakterizuar në atë që** tehu i fiksuar (42) dhe tehu i lëvizshëm (41) përmban një shumicë të dhëmbëve (43) të pjerësi të rregulluar në lidhje me drejtimin vertikal (Z) në mënyrë që të mbaj rrjetën (30) brenda tehut (41, 42) gjatë prerjes.

Pajisja e hapjes së parashutës (10) sipas pretendimit 15 **të karakterizuar në atë që** dy tehet (41, 42), të lëvizshëm dhe të fiksuar, janë pozicionuar në mënyrë që pjerësia e dhëmbzave (43) është e kundërt, ku tehu i lëvizshëm (41) dhëmbzat (43) janë pjerësi përpjetë, dhe tehet e fiksuar (42) dhëmbëzat (43) janë pjerësi tatëpjetë, ose anasjelltas.

9144

EP3301177 / 25/03/2020

17184486.3 / 16/11/2012

05/05/2020

AL/P/ 2020/280

AGJENTËT E IARN, KOMPOZIMET DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE TË SHOQËRUARA ME TRANSTIRETIN (TTR)

15/06/2020

201161561710 P 18/11/2011 US; 201261615618 P 26/03/2012 US and 201261680098 P 06/08/2012 US

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

CHARISSE, Klaus (c/o Alnylam Pharmaceuticals, Inc.300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA Massachusetts 02142); MAIER, Martin (c/o Alnylam Pharmaceuticals, Inc.300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA Massachusetts 02142); MANOHARAN, Muthiah (c/o Alnylam Pharmaceuticals, Inc.300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA Massachusetts 02142); KALLANTHOTTATHIL, Rajeev G. (c/o Alnylam Pharmaceuticals, Inc.300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA Massachusetts 02142); ZIMMERMANN, Tracy (c/o Alnylam Pharmaceuticals, Inc.300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA Massachusetts 02142); KUCHIMANCHI, Satyanarayana (c/o Alnylam Pharmaceuticals, Inc.300 Third Street, 3rd Floor, Cambridge, MA Massachusetts 02142)

Krenar LOLOÇI

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

. Një agjent iARN me fije të dyfishtë që përmban një fije koduese komplementare ndaj një fije jokoduese, ku fija jokoduese e sipërpërmendur përfshin një rajon në thelb komplementar të sekuencës nukleotide 5'-GGATGGGATTTTCATGTAACCAAGA-3' (SEQ ID NO:2204), ku fija koduese ka një total prej 21 nucleotidesh dhe fija jokoduese ka një total prej 23 nucleotidesh, ku agjenti iARN me fije të dyfishtë i sipërpërmendur është përfaqësuar nga formula (III):

Koduese:

Jokoduese:

ku:

i, j, k, dhe l janë secili në mënyrë të pavarur 0 ose 1, ku i është 0, j është 1;

p, p', q, dhe q' janë secili në mënyrë të pavarur 0-6;

secila N_a dhe N_a' në mënyrë të pavarur përfaqëson një sekuencë oligonukleotide që përfshin 0-25 nukleotide të modifikuara, secila sekuencë që përfshin të paktën dy nukleotide të modifikuara

ndryshe; secila N_b dhe N_b' në mënyrë të pavarur përfaqëson një sekuencë oligonukleotide që përfshin 0-10 nukleotide të modifikuara; ku modifikimet janë 2'-O-metil, 2'-fluoro, ose të dyja;

secila n_p , n_p' , n_q , dhe n_q' në mënyrë të pavarur përfaqëson një nukleotid të mbivendosur;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', dhe Z'Z'Z' secili në mënyrë të pavarur përfaqëson një motiv prej tre modifikimeve identike në tre nukleotide të njëpasnjëshme;

ku nukleotidet Y përmbajnë një modifikim 2'-fluoro dhe nukleotidet Y' përmbajnë një modifikim 2'-O-metil; ku motivi YYY i sipërpërmendur ndodh në pozicione 9, 10 dhe 11 kur rajoni dupleks është 21 nukleotide;

ku fija koduese është konjuguar në të paktën një ligand, ku ligandi është një ose më shumë derivate GalNAc bashkangjitur përmes një lidhësi të degëzuar bivalent ose trivalent;

ku "në thelb plotësuese" nënkupton jo më shumë se 2 çifte bazash të papërputhshme brenda 2 nukleotideve të skajit 5 'dhe / ose 3'; dhe

ku një fosforotioat është i pranishëm në 2 nukleotidet e fundit në një ose të dy skajet.

Agjenti iARN i pretendimit 1, ku k është 0 dhe l është 1.

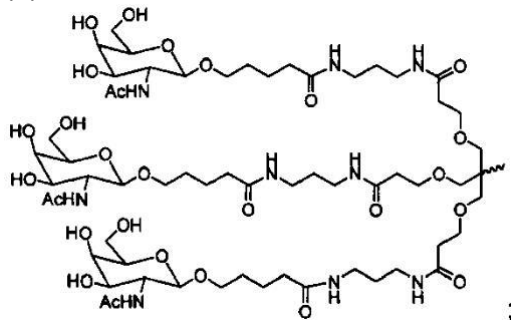
Agjenti iARN i pretendimit 1 ose 2, ku

YYY është komplementar i Y'Y'Y', dhe ZZZ është komplementar i Z'Z'Z'; dhe/ose motivi Y'Y'Y' ndodh në pozicionet 11, 12 dhe 13 të fijos jokoduese nga skaji 5'.

Agjenti iARN i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku rajoni dupleks është 21 çifte nukleotidesh në gjatësi.

Agjenti iARN i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku ligandi është

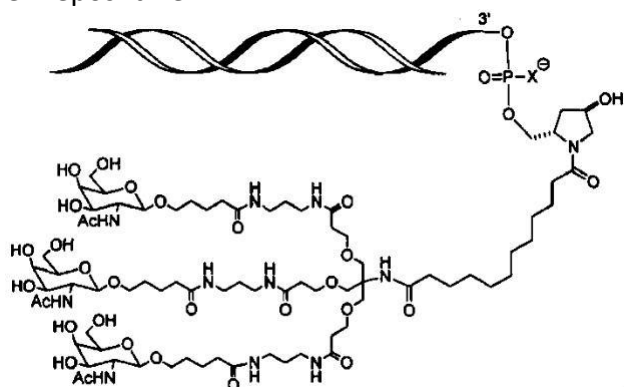
(a)



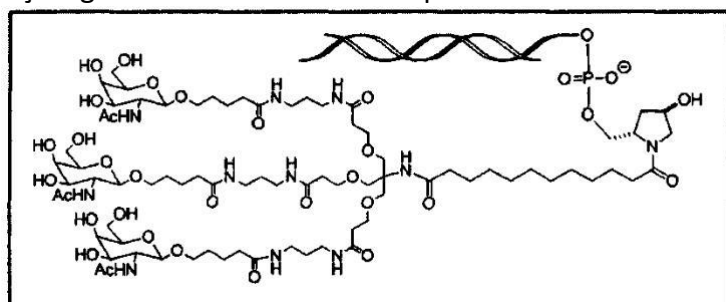
; ose

(b) bashkangjitur në skajin 3' të fijos koduese.

Agjenti iARN i pretendimit 5, ku agjenti iARN është konjuguar në ligand siç tregohet në skematikën e mëposhtme



ku X është O ose S, ose
siç tregohet në skematikën e mëposhtme



Një qelizë in vitro që përmban agjentin **iARN** të dyfishtë të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6.

Një kompozim farmaceutik që përfshin një agjent iARN të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6.

Kompozimi farmaceutik i pretendimit 8, ku

agjenti iARN i sipërpërmendur do të administrohet

në një tretësirë jobuferike, ku më e preferueshme tretësira jobuferike e sipërpërmendur është saline ose ujore;

me një tretësirë buferike, ku e preferueshme tretësira buferike e sipërpërmendur përfshin acetat, citrat, prolamin, karbonat, ose fosfat ose çdo kombinim të tyre, ku më e preferueshme tretësira buferike e sipërpërmendur është fosfat saline buferike (PBS); ose

(b) kompozimi farmaceutik i sipërpërmendur është

një lipozom; ose

një formulim lipidesh.

Një metodë in vitro e frenimit të shprehjes së një transtiretine (TTR) në një qelizë që përfshin kontaktin e qelizës së sipërpërmendur me një agjent iARN të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose me një kompozim farmaceutik të çdo njërit prej pretendimeve 8 ose 9 në një sasi efektive për të frenuar shprehjen e TTR të sipërpërmendur në qelizën e sipërpërmendur, duke frenuar kështu shprehjen e transtiretinës të sipërpërmendur (TTR) në qelizën e sipërpërmendur, ku më e preferueshme shprehja e TTR të sipërpërmendur është frenuar nga të paktën 10%, të paktën 20%, të paktën 30%, të paktën 40%, të paktën 50%, të paktën 60%, të paktën 70%, të paktën 80%, ose të paktën 90%.

Një agjent iARN i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 8 ose 9 për përdorim në një metodë të trajtimit ose parandalimit të një sëmundje të lidhur me TTR në një subjekt.

Agjenti ose kompozimi për përdorim i pretendimit 11, ku shprehja TTR në një kampion të nxjerrë nga lënda në fjalë frenohet nga të paktën 10%, të paktën 20%, të paktën 30%, të paktën 40%, të paktën 50%, të paktën 60%, të paktën 70%, të paktën 80%, ose të paktën 90%.

Agjenti ose kompozimi për përdorim i pretendimit 11, ku subjekti i sipërpërmendur është një njeri.

Agjenti ose kompozimi për përdorim i pretendimit 11, ku subjekti i sipërpërmendur është një subjekt

që vuan nga një sëmundje e lidhur me TTR; ose
në rrezik për zhvillimin e një sëmundjeje të lidhur me TTR.

Agjenti ose kompozimi për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 11 deri në 14, ku subjekti i sipërpërmendur mbart një mutacion të gjenit TTR që është shoqëruar me zhvillimin e një sëmundje të lidhur me TTR, ku e preferueshme sëmundja e sipërpërmendur e lidhur me TTR është zgjedhur nga grupi i përbërë prej amiloidoza sistemike senile (SSA), amiloidoza familjare sistemike, polenuropatia familjare amiloideotike (FAP), kardiomiopatia familjare amiloideotike (FAC), amiloidoza leptomeningeale / Sistemi Nervor Qendror (SNQ) dhe hipertiroksinemia.

Agjenti ose kompozimi për përdorim i çdo njërit prej pretendimeve 11 deri në 15, ku agjenti iARN i sipërpërmendur do të administrohet në një dozë prej 0.05-50 mg/kg.

9089

EP3094353 / 01/04/2020

15737068.5 / 14/01/2015

05/05/2020

AL/P/ 2020/281

ANTITRUPA RSV-SPECIFIK DHE PJESET FUNKSIONALE TË TYRE

01/06/2020

US 201461927819 P 15/01/2014 US

MedImmune, LLC

One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878, US

ULBRANDT, Nancy (One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); KALLEWAARD-LELAY, Nicole (One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); YUAN, Andy Q. (One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); RICHTER, Bettina (One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878)

Krenar LOLOÇI

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

Një antitруп ose fragment antigjen-lidhës i saj, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i saj

specifikisht lidh Virusin Sinkytial Respirator (RSV) dhe është efektiv për neutralizimin e të dyja tendosjeve RSV nënllloji A dhe B dhe përfshin:

një rajon variablë zinxhiri i rëndë, i cili është të paktën 98% identik me SEQ ID NO: 15 dhe një rajon variablë zinxhiri i lehtë, i cili është identik me SEQ ID NO: 8, ku rajoni variablë i zinxhirit të rëndë i sekuencës CDR1 përfshin DYIIN (SEQ ID NO: 9), rajoni variablë i zinxhirit të rëndë i sekuencës CDR2 përfshin GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO: 10), dhe rajoni variablë i zinxhirit të rëndë i sekuencës CDR3 përfshin një sekuencë e cila është identike me, ose ndryshon nga një ose dy aminoacide nga ETALVVSTTYLPHYFDN (SEQ ID NO:3) or ETALVVSTTYRPHYFDN (SEQ ID NO: 11), dhe

ku rajoni variablë i zinxhirit të rëndë më tej përfshin aminoacidet e mëposhtme që ndryshojnë nga SEQ ID NO: 7:

| Pozicion relativ ndaj SEQ ID NO: 7 | Amino Acid |
|------------------------------------|------------|
| 30 | E |
| 31 | D |
| 37 | V |
| 61 | G |
| 81 | M |
| 82 | E |
| 84 | S |

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës sipas pretendimit 1, që përfshin një rajon variablë të zinxhirit të rëndë, i cili është të paktën 99% identik me SEQ ID NO: 15.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës sipas pretendimit 1, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i saj përfshin një izotop human IgG1 dhe përfshin një rajon Fc që përfshin Y në pozicion 252, T në pozicion 254, dhe E në pozicion 256, ku numërimi korrespondon me indeks EU në Kabat.

Fragmenti antigjen-lidhës i pretendimit 1, ku fragmenti antigjen-lidhës i saj është një antitrop zinxhir i vetëm, një fragment variablë i zinxhirit të vetëm (scFv), një fragment Fab , ose një fragment F(ab')₂.

Antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i saj sipas çdonjë prej pretendimeve për përdorim në një metodë të parandalimit ose trajtimit të infeksionit RSV.

16808876.3 / 22/11/2016

07/05/2020

AL/P/ 2020/285

PRODRUGA TË NJË PËRBËRJEJE FRENUESE JAK PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJES INFLAMATOIRE GASTROINTENSINALE

01/06/2020

US 201562259273 P 24/11/2015 US

Theravance Biopharma R&D IP, LLC

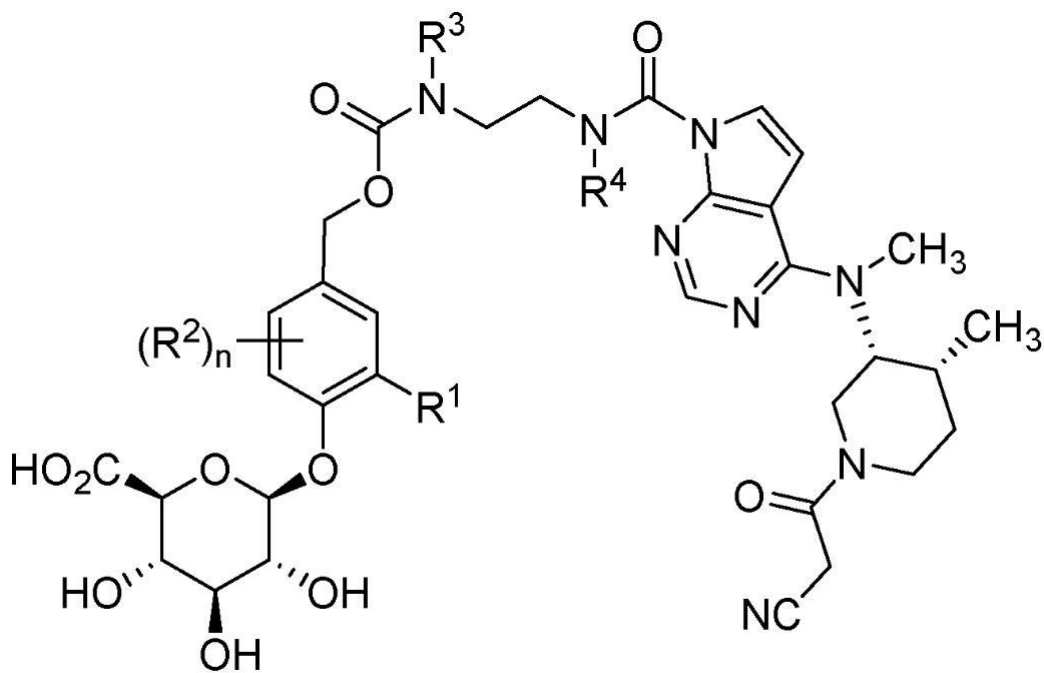
901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080, US

LONG, Daniel D. (10 Sunview Drive, San Francisco, California 94131); HUDSON, Ryan (1454 Walbrook Drive, San Jose, California 95129); WILTON, Donna A.A. (181 Fair Oaks Street, San Francisco, California 94110); LOO, Mandy (2119 Imwalle Court, San Jose, California 95131); BRASSIL, Patrick J. (1215 Chantal Way, Redwood City, California, CA 94061)

Krenar LOLOÇI

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

Një përbërje e formulës (I):



(I)

ku

 n është 0, 1 ose 2; R^1 është zgjedhur nga hidrogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-3} alkoksi, amino, nitro, halo, ciano, hidroksi, dhe triflurometil;secili R^2 , kur është i pranishëm, është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_{1-4} alkil, C_{1-3} alkoksi, amino, nitro, halo, ciano, hidroksil, dhe triflurometil; R^3 është hidrogjen, metil ose etil; R^4 është hidrogjen, metil ose etil;

ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre.

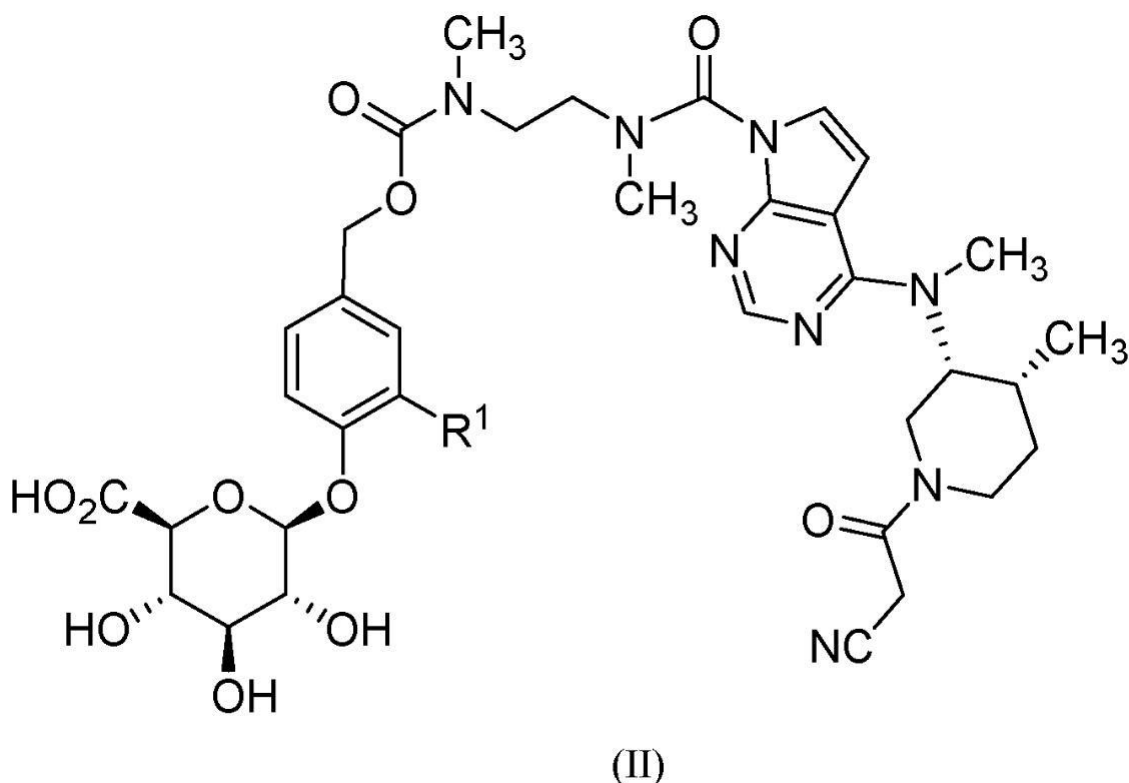
Përbërja e Pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, ku R^1 është hidrogjen.

Përbërja e Pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, ku R^1 është nitro.

Përbërja e Pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, ku R^1 është amino.
Përbërja e Pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, ku n është 0.

Përbërja e Pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, ku n është 1.

Përbërja e Pretendimit 1, që ka formulën (II):



ku

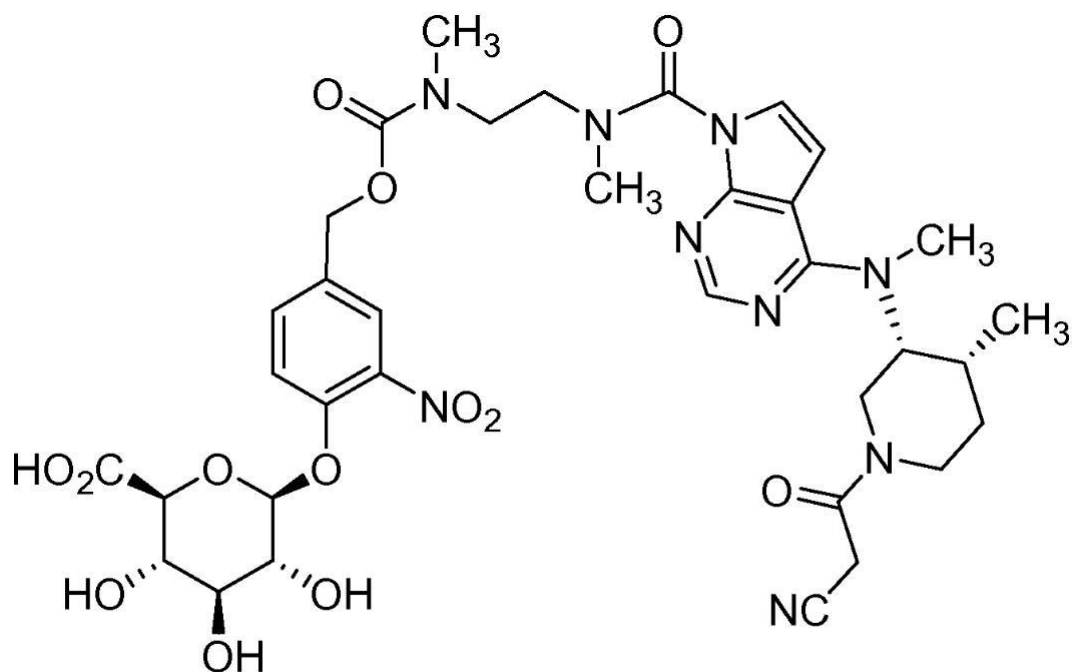
R^1 është zgjedhur nga hidrogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-3} alkoksi, amino, nitro, halo, ciano, hidroksi, dhe triflurometil;
ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre.

Përbërja e Pretendimit 7, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, ku R^1 është zgjedhur nga hidrogjen, metil, metoksi, amino, nitro, dhe kloro.

Përbërja e Pretendimit 7, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, ku R^1 është hidrogjen.

Përbërja e Pretendimit 7, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, ku R^1 është amino.

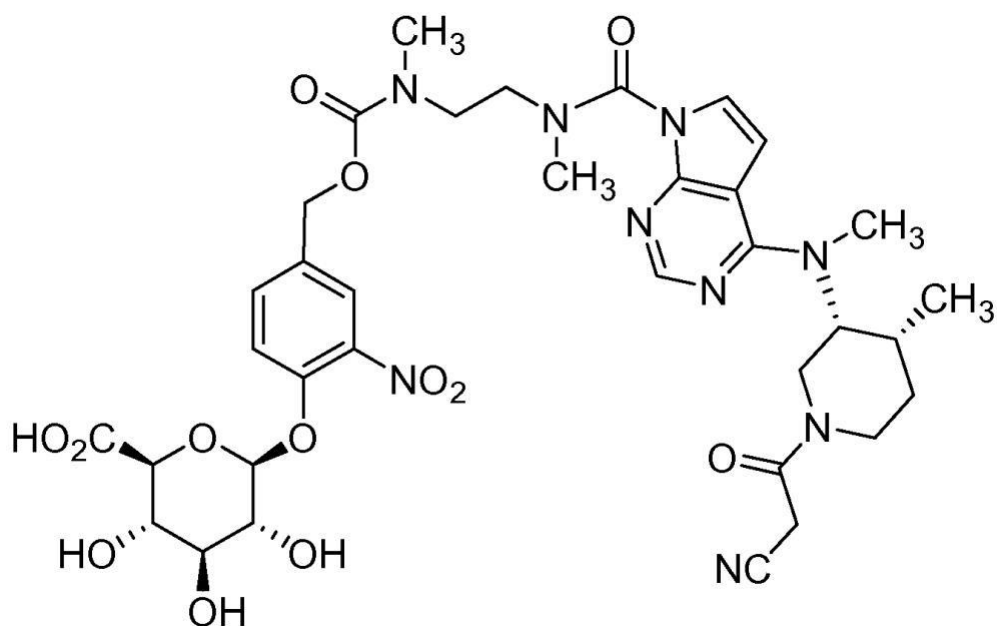
Përbërja e Pretendimit 1, që ka formulën 1:



1

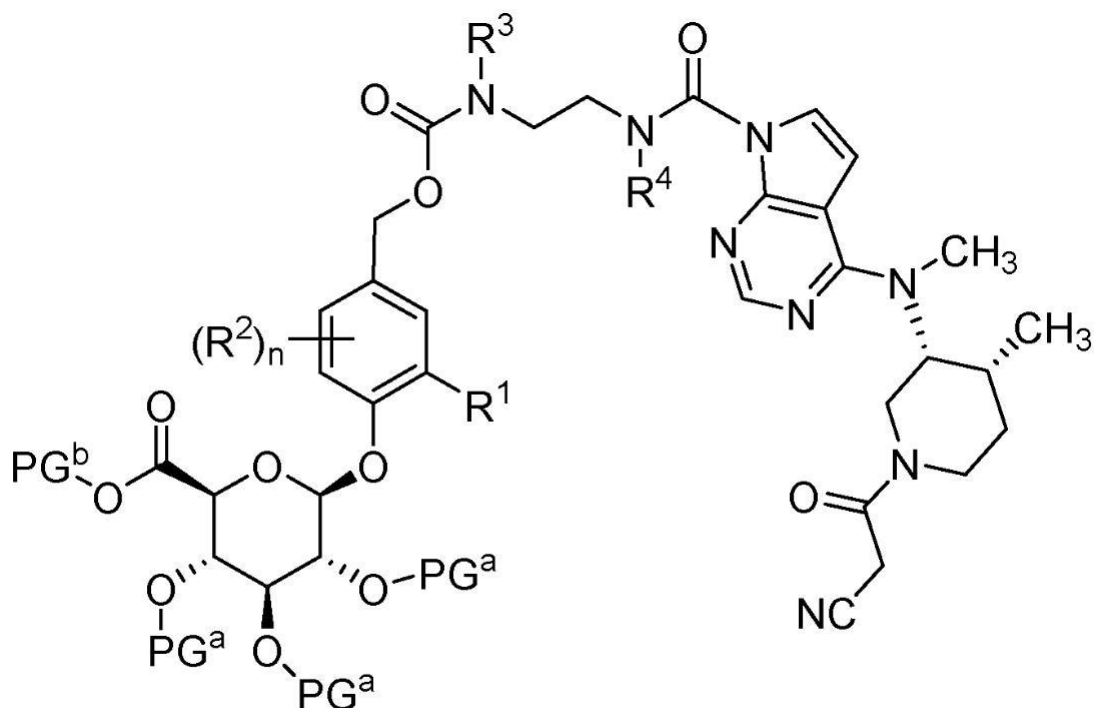
ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

Përbërja e Pretendimit 11, ku përbërja është



Një kompozim farmaceutik që përfshin një mbartës – farmaceutikisht të pranueshëm dhe përbërja e çdo njërit prej Pretendimeve 1 deri në 12

Një proces për përgatitjen e përbërjes së Pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht-e pranueshme e tyre, procesi që përfshin mbrojtjen e një përbërje të formulës (I-A):

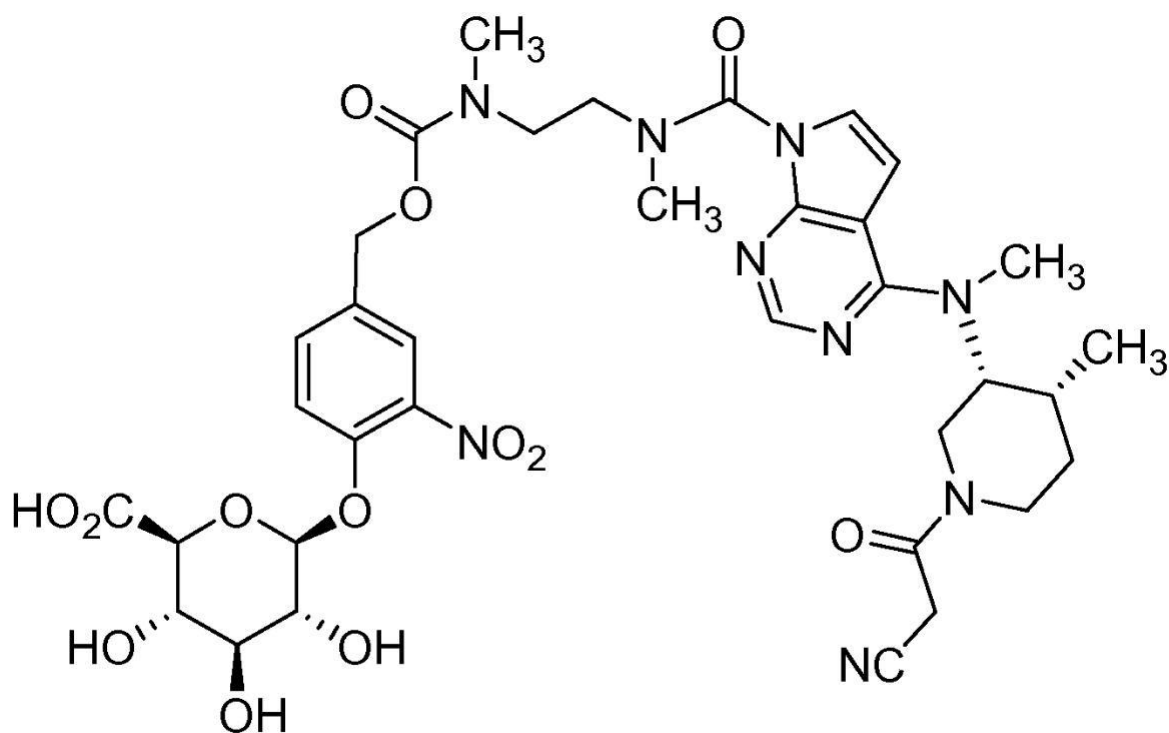


(I-A)

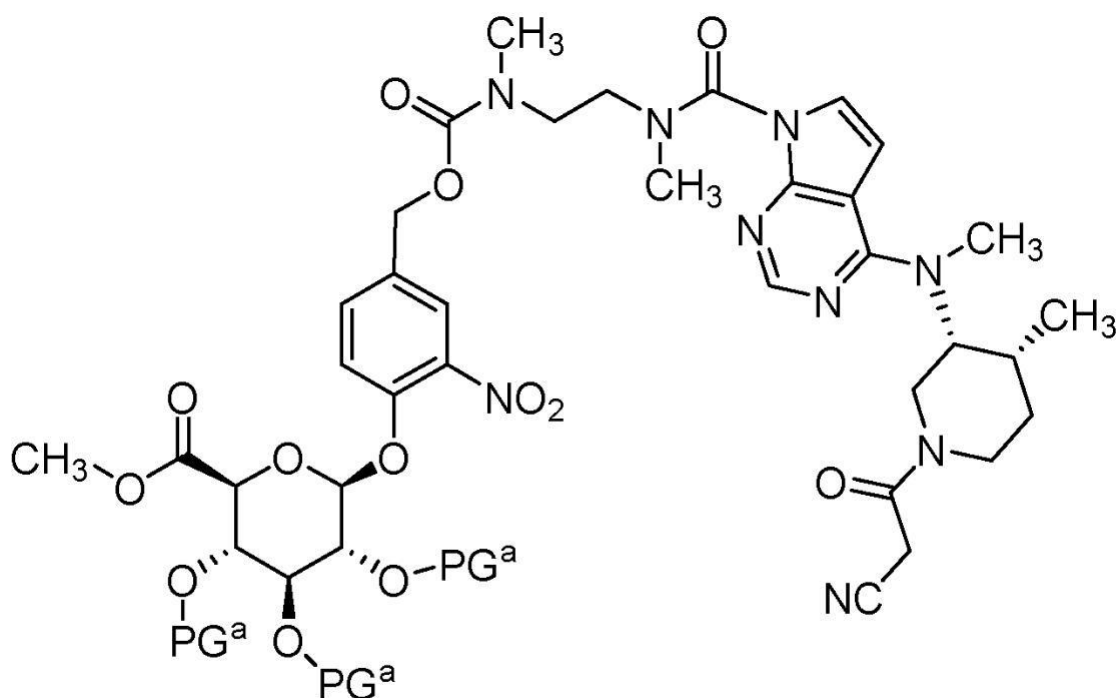
ose një kripë e saj; ku R¹, R², R³, R⁴ dhe n janë siç përcaktohen në Pretendimin 1; secili PG^a është në mënyrë të pavarur një grup mbrojtës hidroksil; dhe PG^b është një grup mbrojtës karboksil; për të siguruar një përbërje të formulës (I), ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

Procesi i Pretendimit 14, ku R¹ është nitro; R³ dhe R⁴ janë metil; secili PG^a është acetil; PG^b është metil; dhe n është 0.

Procesi i Pretendimit 14, për përgatitjen e përbërjes së formulës 1:

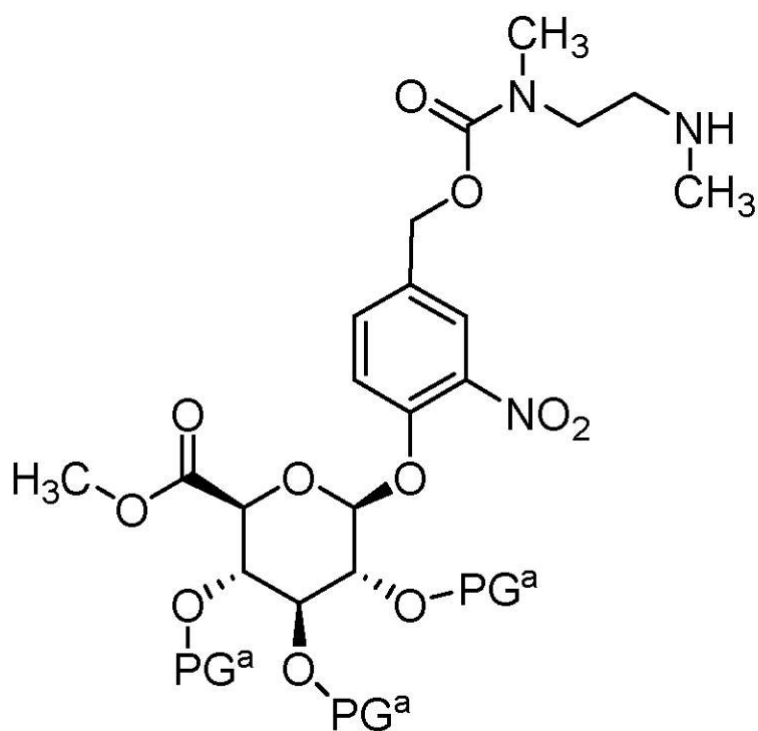


ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme të tyre, ku përbërja e formulës (I-A) është një përbërje e formulës **14'**:

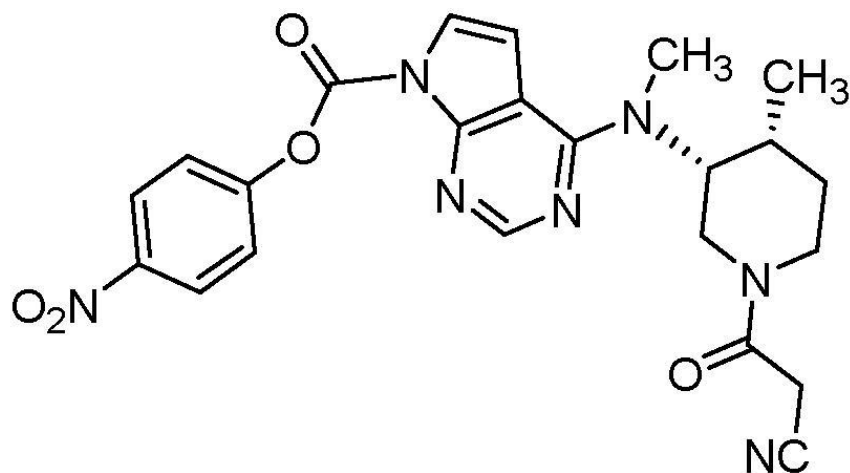
**14'**

ose një kripë e saj,
procesi që përfshin më tej:

duke reaguar një përbërje e formulës **12'**:

**12'**

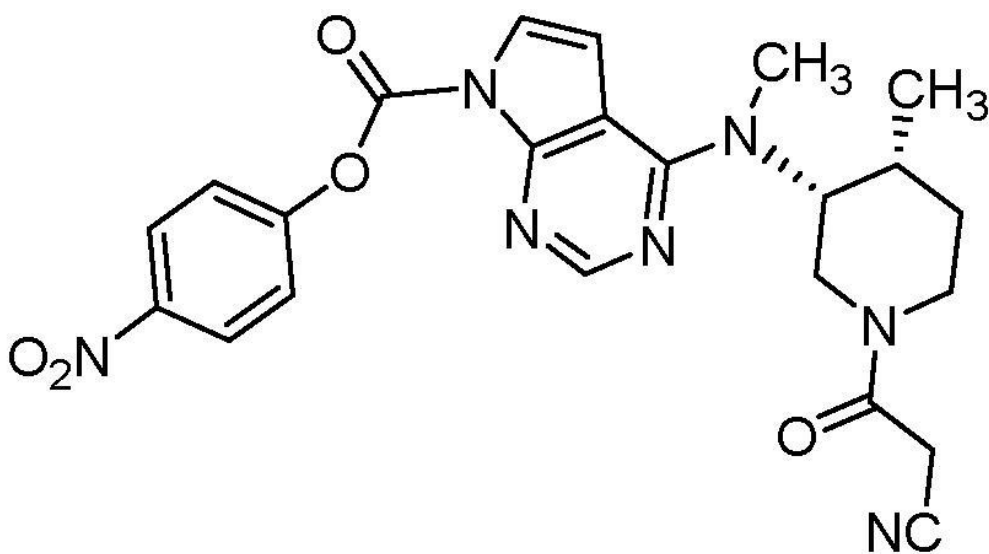
ose një kripë e saj; ku secili PG^a është në mënyrë të pavarur një grup mbrojtës hidroksil, me një përbërje e formulës **13**:



13

për të siguruar përbërjen e formulës **14'**, ose një kripe të saj.

Një përbërje e formulës 13:



13

ose një kripë e saj.

Përbërja e çdo njërit prej Pretendimeve 1 to 12, për përdorim në trajtimin e një sëmundje inflamatorë gastrointestinale në një gjitar.

Përbërja e Pretendimit 18, ku sëmundja inflamatorë gastrointestinale është koliti ulcerativ.

Përbërja e Pretendimit 18, ku sëmundja inflamatorë gastrointestinale është sëmundja e Crohn.

Përbërja e Pretendimit 18, ku sëmundja inflamatore gastrointestinale është koliti i shoqëruar me terapi frenuese të pikave imunitare të kontrollit.

Një glukuronid që përmban një prodrogë të tofacitinibit sipas pretendimit 1 deri në 12 për përdorim në një metodë të dërgimit të tofacitinibit në zorrën e trashë të një gjitari, ku prodroga është zbërthyer nga β -glukuronidaza në zorrë për të lëshuar tofacitinib.

9091

EP2139494 / 11/03/2020

08732695.5 / 21/03/2008

11/05/2020

AL/P/ 2020/293

FORMULIME FARMACEUTIKE QË PËRMBAJNË HIDRAT GLIKOL PROPILENE DAPAGLIFLOZIN

01/06/2020

US 896286 P 22/03/2007 US

AstraZeneca AB ,

151 85 Södertälje, SE

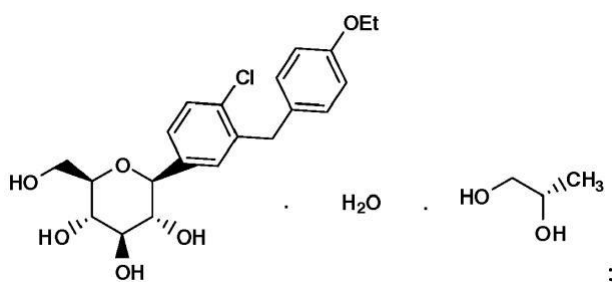
BINDRA, Dilbir, S. (1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903); DALI, Mandar, V. (1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903); PARAB, Prakash, V. (1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903); PATEL, Jatin, M. (1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903); TAO, Li (1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903); TEJWANI, Ravindra, W. (1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903); VATSARAJ, Nipa (1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903) ;WU, Yongmei (1 Squibb Drive, New Brunswick, NJ 08903)

Krenar LOLOÇI

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

Një formulim farmaceutik me çlirim të menjëhershëm në formën e një stoku të kokërrzuar për ngarkim në kapsula ose tableta formuese, ose në formë të një kapsule ose një tablete që përmban stokun e kokërrzuar, stoku i kokërrzuar që përfshin:

a) hidrat glikol propilene dapagliflozin që ka formulën



një ose më shumë agjentë bulking;

një ose më shumë lidhës;

një ose më shumë shpërbërës;

opsionalisht një ose më shumë rrëshqitës dhe/ose anti-aderentë; dhe

opsionalisht një ose më shumë lubrifikantë.

Formulimi siç përcaktohet në Pretendimin 1, ku

hidrat glikol propilene dapagliflozin është prezent në një sasi brenda normës nga 0.1 deri në 70% të peshës së stokut të kokërrzuar ose të tabletës ose mbushjes së kapsulës;

agjenti bulking është prezent në një sasi brenda normës nga 1 deri në 95% të peshës së stokut të kokërrzuar ose të tabletës ose mbushjes së kapsulës;

lidhësi është prezent në një sasi deri në 20% të peshës së stokut të kokërrzuar ose të tabletës ose të mbushjes së kapsulës;

shpërbërësi është prezent në një sasi deri në 20% të peshës së stokut të kokërrzuar ose të tabletës ose të mbushjes së kapsulës;

rrëshqitësi dhe/ose anti-aderenti, nëse prezent, është prezent në një sasi brenda normës nga 0 deri në 20% të peshës së stokut të kokërrzuar ose tabletës ose mbushjes së kapsulës; dhe

lubrifikanti, nëse prezent, është prezent në një sasi brenda normës nga 0% deri në 5% të peshës së tabletës së stokut të kokërrzuar ose të tabletës ose mbushjes së kapsulës.

Formulimi sipas Pretendimit 1, ku agjenti bulking është celulozë mikrokristaline dhe/ose monohidrate laktoze, lidhësi është niseshte prexhelatinizuese, shpërbërësi është glikolate niseshte natriumi, krosprovidon, dhe/ose natrium kroskarmeloze, rrëshqitësi dhe/ose antiaderenti është dioksid silikon dhe/ose talk, dhe lubrifikanti është stearate magnezi.

Formulimi siç përcaktohet në Pretendimin 1 në formën e kapsulës të mbushur me stok të kokërrzuar, kapsula përmban një sasi të hidrat glikol propilene dapagliflozin që është ekuivalent me 2.5 mg ose 10 mg dapagliflozin, stoku i kokërrzuar që përfshin:

hidrat glikol propilene dapagliflozin, ku hidrati glikol propilene dapagliflozin është prezent në një sasi 10.0% të peshës së mbushjes së kapsulës;

celulozë mikrokristaline, ku celuloza mikrokristaline është prezent në një sasi prej 68.75% të peshës së mbushjes së kapsulës;

niseshte të prexhelatinizuar, ku niseshteja e prexhelatinizuar është prezent në një sasi prej 15.0% të peshës së mbushjes së kapsulës;

glikolate niseshte natriumi, ku glikolate niseshte natriumi është prezent në një sasi prej 3.0% sipas peshës së mbushjes së kapsulës;

dioksid silikon, ku dioksidi silikon është prezent në një sasi prej 2.0% të peshës së mbushjes së kapsulës; dhe

stereate magnezi, ku stereate magnezi është prezent në një sasi prej 1.25% të peshës së mbushjes së kapsulës.

Formulimi siç përcaktohet në Pretendimin 1 në formën e një kapsule të mbushur me stokun e kokërrzuar, kapsula që përmban një sasi të hidrat glikol propilene dapagliflozin që është ekuivalent me mg dapagliflozin, stoku i kokërrzuar që përfshin:

hidrat glikol propilene dapagliflozin, ku hidrat glikol propilene dapagliflozin është prezent në një sasi prej 22.8% të peshës së mbushjes së kapsulës;

celuloza mikrokristaline, ku celuloza mikrokristaline është prezent në një sasi prej 55.95% të peshës së mbushjes së kapsulës;

niseshteja e prexhelatinizuar, ku niseshteja e prexhelatinizuar është prezent në një sasi prej 15% të peshës së mbushjes së kapsulës;

glikolate niseshte natriumi, ku glikolate niseshte natriumi është prezent në një sasi prej 3.0% të peshës së mbushjes së kapsulës;

dioksid silikoni, ku dioksid silikoni është prezent në një sasi prej 2.0% të peshës së mbushjes së kapsulës; dhe

stearate magnezi, ku stearate magnezi është prezent në një sasi prej 1.25% të peshës së mbushjes së kapsulës.

Formulimi siç përcaktohet në Pretendimin 1 në formën e një tablete që përfshin:

hidrat glikol propilene dapagliflozin në një sasi prej 3.08 mg;

celuloza mikrokristaline, ku celuloza mikrokristaline është prezent në një sasi prej 67.11 mg;

laktoza anhidroze, ku laktoza anhidroze është prezent në një sasi prej 25.00 mg;

krospovidone, ku krospovidone është prezent në një sasi prej 8.75 mg; dhe natrium kroskarmeloze, ku natrium kroskarmeloze është prezent në një sasi prej 3.75 mg;

talk, ku talk është prezent në një sasi prej 12.5 mg; dhe dioksid silikoni, ku dioksid silikoni është prezent në një sasi prej 2.88 mg; dhe

stearate magnezi, ku stearate magnezi është prezent në një sasi prej 1.94 mg.

Formulimi siç përcaktohet në Pretendimin 1 në formën e një tablete që përfshin:

hidrat glikol propilene dapagliflozin në një sasi prej 12.30 mg;

celuloza mikrokristaline, ku celuloza mikrokristaline është prezent në një sasi prej 57.89 mg;

laktoza anhidroze, ku laktoza anhidroze është prezent në një sasi prej 25.00 mg;

krospovidone, ku krospovidone është prezent në një sasi prej 8.75 mg; dhe natrium kroskarmeloze, ku natrium kroskarmeloze është prezent në një sasi prej 3.75 mg;

talk, ku talk është prezent në një sasi prej 12.50 mg; dhe dioksid silikoni, ku dioksid silikoni është prezent në një sasi prej 2.88 mg; dhe
stearate magnezi, ku stearate magnezi është prezent në një sasi prej 1.94 mg.

Formulimi siç përcaktohet në Pretendimin 1 në formën e një tablete që përfshin:

hidrat glikol propilene dapagliflozin, ku hidrat glikol propilene dapagliflozin është prezent në një sasi prej 61.66 mg;
celuloza mikrokristaline, ku celuloza mikrokristaline është prezent në një sasi prej 114.09 mg;
laktoza anhidroze, ku laktoza anhidroze është prezent në një sasi prej 62.6 mg;
krospovidone, ku krospovidone është prezent në një sasi prej 21.91 mg;
natrium kroskarmeloze, ku natrium kroskarmeloze është prezent në një sasi prej 9.39 mg;
talk, ku talk është prezent në një sasi prej 31.3 mg;
dioksid silikoni, ku dioksid silikoni është prezent në një sasi prej 7.2 mg; dhe
stearate magnezi, ku stearate magnezi është prezent në një sasi prej 4.85 mg.

Një formulim siç përcaktohet në çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 3, më tej duke përfshirë një ose më shumë agjentë terapeutikë të zgjedhur nga grupi i përbërë nga agjentë anti-diabetikë, agjentë antihiperglicemik, agjentë ulës hipolipidemik/lipid; agjentë anti-obezitet; agjentë antihipertensive dhe shtypës oreksi.

Një formulim siç përcaktohet në çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 3, më tej duke përfshirë saksagliptin.

Një formulim siç përcaktohet në çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 3, më tej duke përfshirë metformin.

Formulimi farmaceutik sipas çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 11 për përdorim në trajtimin ose ngadalësimin e progresit ose fillimit të diabeteve Lloji I dhe Lloji II, intolerancës së glukozës së dëmtuar, rezistencës ndaj insulinës, nefropatisë, retinopatisë, neuropatisë, katarakteve, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperkolesterolemia, dislipidemia, nivele të ngritura të gjakut të acideve yndyrore të lira ose glicerinës, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obeziteti, shërimi i plagëve, ishemia e indit, ateroskleroza, hipertensioni, ose Sindroma X (Sindroma Metabolike).

Formulimi farmaceutik i çdonjë prej Pretendimeve 1-12 për përdorim në trajtimin ose ngadalësimin e progresit ose fillimit të diabeteve të llojit II.

9095

EP3299368 / 26/02/2020

17191467.4 / 28/11/2014

14/05/2020

AL/P/ 2020/305

Derivativët e Rinj Amino Pirimidine

03/06/2020

EP 13195081 29/11/2013 EP

Novartis AG Lichtstrasse

35, 4056 Basel, CH

Angst, Daniela (Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel); Gessier, François (Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel) ;Vulpetti, Anna (Novartis Pharma AG, Postfach, 4002 Basel)

Krenar LOLOÇI

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

Një përbërje e cila është *N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilakrilamido)etoksi)pirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciklopropil-2-fluorobenzamide; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

Një përbërje e cila është *N*-(3-(5-((1-Akriolilazetid-3-il)oksi)-6-aminopirimidin-4-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4-ciklopropil-2-fluorobenzamide; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

Një përbërje e cila është (S)-*N*-(3-(6-Amino-5-(2-(*N*-metilakrilamido)propoksi)pirimidin-4-il)-5-fluorok-2-metilfenil)-4-ciklopropil-2-fluorobenzamide; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi efektive terapeutike prej një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 dhe një ose më shumë mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

Një kombinim që përfshin një sasi efektive terapeutike prej një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe një ose më shumë ko-agjentë aktivë në mënyrë terapeutike.

Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim si një medikament.

Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e një sëmundje ose çrregullimi të ndërmjetësuar nga Btk, ku sëmundja ose çrregullimi i ndërmjetësuar nga Btk është zgjedhur nga çrregullimet autoimune, sëmundjet inflamatore, sëmundjet alergjike, sëmundjet e rrugëve të frymëmarrjes, refuzimi i transplantit, artriti reumatoid, fillimi sistematik i artritis idiopatik për të mitur (SOJIA), cerma, pemfigus vulgaris, purpura trombocitopenike idiopatike, lupusi eritematoz sistematik, skleroza e shumëfishtë, miastenia e rëndë, sindroma e Sjögren's, anemia hemolitike autoimune,

antitruapat citoplazmik anti-neutrofil (ANCA)-të lidhur me enët e gjakut, krioglobulinemia, purpura trombocitopenike trombotike, urtikaria autoimmune kronike, dermatiti atopik, dermatiti i kontaktit, rhiniti alergjik, ateroskleroza, tipi 1 i diabetit, tipi 2 i diabetit, sëmundja e zorrëve inflamatore, koliti ulcerativ, sëmundja Crohn, pankreatiti, glomerolunefriti, sindroma Goodpasture, tiroidet Hashimoto, sëmundja Grave, refuzimi i transplantit të ndërmjetësuar nga antitruapat (AMR), sëmundja graft kundër pritësit, hiperakute e ndërmjetësuar nga qeliza B, refuzimi i transplantit kronik dhe akut; çrregullimet tromboembolike, infarkti miokardial, dhimbja e krahavorit, goditje, çrregullimet ishemiike, embolizma pulmonare dhe kancerë me origjinë hematopoietike.

Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 7 ku sëmundja ose çrregullimi i sipërpërmendur është zgjedhur nga çrregullimet autoimmune, sëmundjet inflamatore, sëmundjet alergjike, astma, sëmundjet pulmonare obstruktive kronike (COPD), refuzimi i transplantit, kanceret me origjinë hematopoietike ose tumorët solid.

Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 7 ku çrregullimi ose sëmundja e sipërpërmendur e ndërmjetësuar nga Btk është zgjedhur nga mieloma e shumëfishtë, leukemia, leukemia mielogjenoze akute, leukemia mielogjenoze kronike, leukemia limfotike, leukemia mieloide, limfoma jo-Hodgkin, limfomat, vera policitemike, trombocitemia esenciale, mielofibroza me metaplasien mieloide dhe sëmundjen Waldenstroem.

Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 7 ku çrregullimi ose sëmundja e sipërpërmendur është zgjedhur nga urtikaria autoimmune kronike, dermatiti atopik, dermatiti i kontaktit, rhiniti alergjik, ateroskleroza, tipi 1 i diabetit, tipi 2 i diabetit, sëmundja e zorrëve inflamatore, koliti ulcerativ, sëmundja Crohn, pankreatiti, glomerolunefriti, sindroma Goodpasture, tiroidet Hashimoto, dhe sëmundja Grave.

Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 7 ku çrregullimi ose sëmundja e sipërpërmendur është urtikaria autoimmune kronike.

9098

EP3419978 / 15/04/2020

17705705.6 / 10/02/2017

26/05/2020

AL/P/ 2020/332

DERIVATET E PIRAZOLO [1,5-A] PIRAZIN-4-IL SI FRENUES JAK

03/06/2020

US 201662299130 P 24/02/2016 US

Pfizer Inc.

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

HAYWARD, Matthew Merrill (3 Pyrus Court, Old Lyme, Connecticut 06371); BROWN, Matthew Frank (443 Wheeler Road, Stonington, Connecticut 06378); WRIGHT, Stephen Wayne (1 Whitman Lane, Old Lyme, Connecticut 06371); DERMENCI, Alpay (9 Peach Lane, East Lyme, Connecticut 06333); FENSOME, Andrew (260 Bolton Road, Harvard, Massachusetts 01451); GERSTENBERGER, Brian Stephen (210 Winthrop Road 9, Brookline, Massachusetts 02445); OWEN, Dafydd Rhys (98 Peter Bulkeley Road,

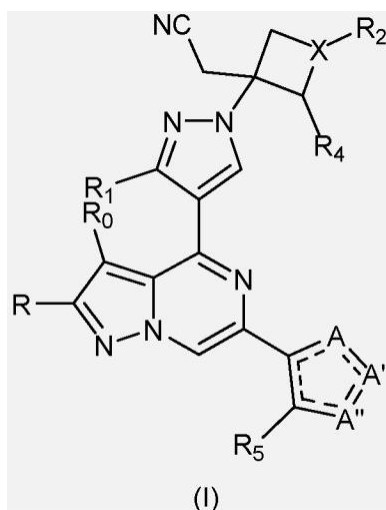
Concord, Massachusetts 01742); XING, Li Huang (8 Great Rock Road, Lexington, Massachusetts 02421)
;YANG, Xiaojing (18 Maple Terrace, Waterford, Connecticut 06385)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) Një përbërje që ka strukturën (I):

15

20

25



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes së sipërpërmendur ose kripë farmaceutikisht e pranueshme, ku:

35

A, A' dhe A" janë në mënyrë të pavarur O, C=O, C-R' ose N-R", ku R' dhe R"

mund të jenë në mënyrë të pavarur H, amino, -NR⁷COR⁶, COR⁶, -CONR⁷R⁸, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-, dhe R" mund të jetë i pranishëm ose mungon, dhe është i pranishëm ku lejojnë rregullat e valencës, dhe ku jo më shumë se një prej A, A' dhe A" është O ose C=O;

40

R⁰ dhe R janë në mënyrë të pavarur H, Br, Cl, F, ose C1-C6 alkil; R¹ është H, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-;

R² është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C1-C6 alkil-, C1-C6 alkoksi-, hidroksi(C1-C6 alkil)-, fenil(C1-C6 alkil)-, formil, heteroaril, heterociklik, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁷COR⁶, CONR⁷R⁸, dhe -(CH₂)_n-W, ku W është ciano, hidroksi, C3-C8 cikloalkil, -SO₂NR⁷R⁸, dhe -SO₂-R⁹, ku R⁹ është C1-C6 alkil, C3-C8

45

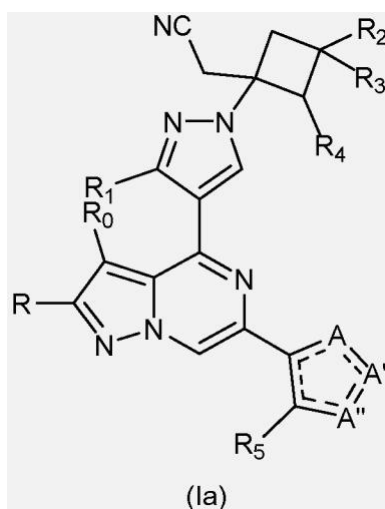
cikloalkil, heteroaril, ose heterociklik; ku secili prej alkil, cikloalkil, heterociklik, ose heteroaril të sipërpërmendur mund të jenë të pazëvendësuar ose të zëvendësuar nga halo, ciano, hidroksi, ose C1-C6 alkil; X është C-R³ ose N, ku R³ mund të jetë H ose C1-C6 alkil; R⁴ dhe R⁵ janë në mënyrë të pavarur H, amino, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-;

50

R⁶, R⁷ dhe R⁸ janë secili në mënyrë të pavarur H, C1-C6 alkil, C1-C4 alkoksi(C1-C6 alkil) ose C3-C8 cikloalkil, C1-C6 alkili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, CN ose hidroksi; ose, R⁷ dhe R⁸ së bashku me atomin e lidhur në të formojnë një unazë më 5- ose 6 elementë, unaza e sipërpërmendur zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, hidroksi, CN, ose C1-C6 alkil;

dhe, n është 0, 1, 2 ose 3.

Përbërja e pretendimit 1 që ka strukturën (Ia):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes së sipërpërmendur ose kripë farmaceutikisht e pranueshme, ku:

A, A' dhe A'' janë në mënyrë të pavarur O, C=O, C-R' ose N-R''⁶ ku R' dhe R'' mund të jenë në mënyrë të pavarur H, amino, -NR⁷COR⁶, COR⁶, -CONR⁷R⁸, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil), dhe R'' mund të jetë i pranishëm ose mungon, dhe është i pranishëm ku lejojnë rregullat e valencës, dhe ku jo më shumë se një prej A, A' dhe A'' është O ose C=O;

R⁰ dhe R janë në mënyrë të pavarur H, Br, Cl, F, ose C1-C6 alkil; R¹ është H, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil);

R² është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C1-C6 alkil-, C1-C6 alkoksi-, hidroksi(C1-C6 alkil)-, fenil(C1-C6 alkil)-, formil, heteroaril, heterociklik, -COR⁶, -OCOR⁶, -COOR⁶, -NR⁷COR⁶, -CONR⁷R⁸, dhe -(CH₂)_n-W, ku W është ciano, hidroksi, C3-C8 cikloalkil, -SO₂NR⁷R⁸, dhe -SO₂-R⁹, ku R⁹ është C1-C6 alkil, C3-C8 cikloalkil,

heteroaril, ose heterociklik; ku secili prej alkil, cikloalkil, heterociklik, ose heteroaril të sipërpërmendur mund të jenë të pazëvendësuar ose të zëvendësuar nga halo, ciano, hidroksi, ose C1-C6 alkil;

R³ mund të jetë H ose C1-C6 alkil;

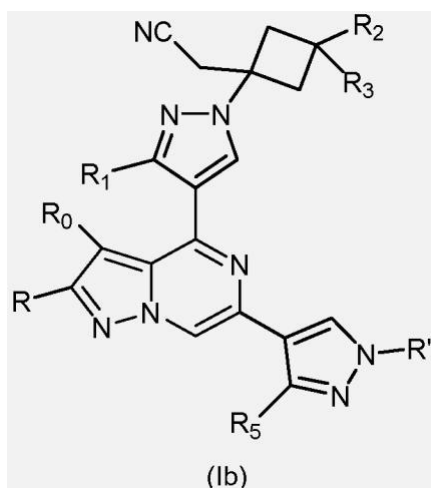
R⁴ dhe R⁵ janë në mënyrë të pavarur H, amino, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-;

R⁶, R⁷ dhe R⁸ janë secili në mënyrë të pavarur H, C1-C6 alkil, C1-C4 alkoksi(C1-C6 alkil)-, ose C3-C8 cikloalkil,

C1-C6 alkili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, CN ose hidroksi; ose, R⁷ dhe R⁸ së bashku me atomin e lidhur në të formojnë një unazë më 5- ose 6 elementë, unaza e sipërpërmendur zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, hidroksi, CN, ose C1-C6 alkil;

dhe, n është 0, 1, 2 ose 3.

Përbërja e pretendimit 1 që ka strukturën (Ib):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes së sipërpërmendur ose kripë farmaceutikisht e pranueshme, ku:

R'' është H, -COR6, -CONR7R8, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-; R0 dhe R janë në mënyrë të pavarur H, Br, Cl, F, ose C1-C6 alkil;

R_1 është H, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil);

R_2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C1-C6 alkil, C1-C6 alkoksi, hidroksi(C1-C6 alkil), fenil(C1-C6 alkil), formil, heteroaril, heterociklik, -COR6, -OCOR6, -COOR6, -NR7COR6, -CONR7R8, dhe -(CH2) n -W, ku W është ciano, hidroksi, C3-C8 cikloalkil, -SO2NR7R8, dhe -SO2-R9, ku R9 është C1-C6 alkil, C3-C8 cikloalkil, heteroaril, ose heterociklik; ku secili prej alkil, cikloalkil, heterociklik, ose heteroaril të sipërpërmendur mund të jetë i pazëvendësuar ose i zëvendësuar nga halo, ciano, hidroksi, ose C1-C6 alkil; R3 mund të jetë H ose C1-C6 alkil;

R_5 është në mënyrë të pavarur H, amino, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil);

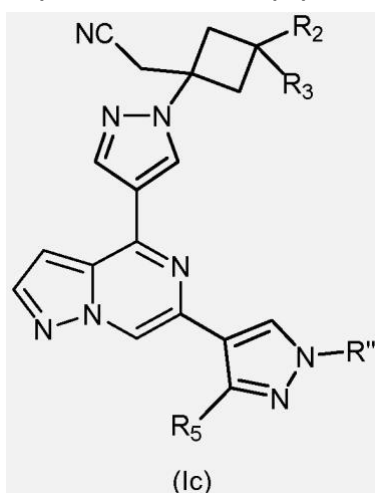
R6, R7 dhe R8 janë secili në mënyrë të pavarur H, C1-C6 alkil, C1-C4 alkoksi(C1-C6 alkil), ose C3-C8 cikloalkil, C1-C6 alkili i sipërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, CN ose hidroksi; ose, R7 dhe R8 së bashku me atomin e lidhur në të formojnë një unazë më 5- ose 6 elementë, unaza e sipërpërmendur zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, hidroksi, CN, ose C1-C6

alkil; dhe, n është 0, 1, 2 ose 3.

Përbërja e pretendimit 3 ku R'' është C₁-C₆ alkil dhe R_5 është H.

20

Përbërja e pretendimit 1 që ka strukturën (Ic):



35

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes së sipërpërmendur ose kripë farmaceutikisht e pranueshme, ku:

40

R'' është H, -COR₆, -CONR₇R₈, C₁-C₆ alkil-, ose hidroksi(C₁-C₆ alkil)-;
 R_2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C₁-C₆ alkil, C₁-C₆ alkoksi-, hidroksi(C₁-C₆ alkil)-, fenil(C₁-C₆ alkil)-, formil, heteroaril, heterociklik, - COR₆, -OCOR₆, -COOR₆, -NR₇COR₆, -CONR₇R₈, dhe -(CH₂)_n-W,
 ku W është ciano, hidroksi, C₃-C₈ cikloalkil, -SO₂NR₇R₈, dhe -SO₂-R₉, ku R₉ është C₁-C₆ alkil, C₃-C₈ cikloalkil, heteroaril, ose heterociklik; ku secili prej alkil, cikloalkil, heterociklik, ose heteroaril të sipërpërmendur mund të jenë të pazëvendësuar ose të zëvendësuar nga halo, ciano, hidroksi, ose C₁-C₆ alkil;

45

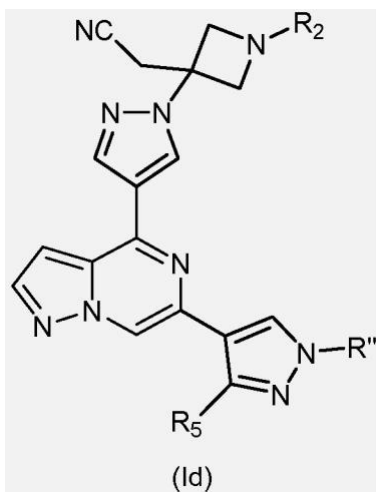
R_3 është H, C₁-C₆ alkil, amino, ciano, ose C₁-C₆ alkoksi-;
 R_5 është H, amino, C₁-C₆ alkil, ose hidroksi(C₁-C₆ alkil)-;
 R_6 , R_7 dhe R_8 janë secili në mënyrë të pavarur H, C₁-C₆ alkil, C₁-C₄ alkoksi(C₁-C₆ alkil)-, ose C₃-C₈ cikloalkil, C₁-C₆ alkili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, CN ose hidroksi; ose, R_7 dhe

50

R8 së bashku me atomin e lidhur në të formojnë një unazë më 5- ose 6 elementë, unaza e sipërpërmendur zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, hidroksi, CN, ose C1-C6 alkil; dhe, n është 0, 1, 2 ose 3.

6. Përbërja e pretendimit 5 ku R" është C1-C6 alkil dhe R5 është H.

Përbërja e pretendimit 1 që ka strukturën (Id):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes së sipërpërmendur ose kripë farmaceutikisht e pranueshme, ku:

20

R" është H, -COR6, -CONR7R8, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-;

R2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C1-C6 alkil, C1-C6 alkoksi-, hidroksi(C1-C6 alkil)-, fenil(C1-C6 alkil)-, formil, heteroaril, heterociklik, -COR6, -OCOR6, -COOR6, -CONR7R8, dhe-(CH2)n-W, ku W është ciano, hidroksi, C3-C8 cikloalkil-, -SO2NR7R8, dhe -SO2-R9, ku R9 është C1-C6 alkil, C3-C8 cikloalkil, heteroaril, ose

25

heterociklik; ku secili prej alkil, cikloalkil, heterociklik, ose heteroaril të sipërpërmendur mund të jenë të pazëvendësuar ose të zëvendësuar nga halo, ciano, hidroksi, ose C1-C6 alkil;

R5 është H, amino, C1-C6 alkil-, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-;

R6, R7 dhe R8 janë secili në mënyrë të pavarur H, C1-C6 alkil, C1-C4 alkoksi(C1-C6 alkil), ose C3-C8 cikloalkil, C1-C6 alkili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, CN ose hidroksi; ose, R7 dhe R8

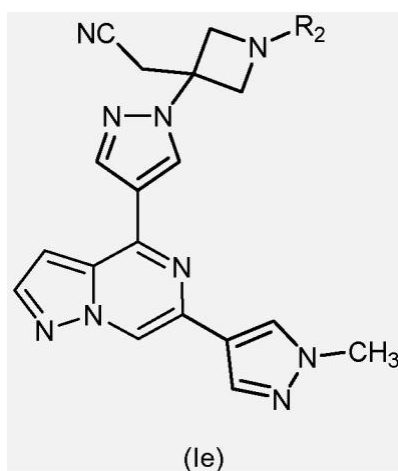
së bashku me atomin e lidhur në të formojnë një unazë më 5- ose 6 elementë, unaza e sipërpërmendur zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo, hidroksi, CN, ose C1-C6 alkil; dhe, n është 0, 1, 2 ose 3.

Përbërja e pretendimit 7 ku R" është C1-C6 alkil dhe R5 është H.

35

Përbërja e pretendimit 1 që ka strukturën (Ie):

40



45

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes së sipërpërmendur ose kripë farmaceutikisht e pranueshme, ku:

55

R2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C1-C6 alkil, C1-C6 alkoksi-, hidroksi(C1-C6 alkil)-, fenil(C1-C6 alkil)-, formil, heteroaril, heterociklik -COR6, -

OCOR6, -COOR6, -CONR7R8, dhe-(CH2)n-W, ku W është ciano, hidroksi, C3-C8 cikloalkil-, -SO2NR7R8, dhe -SO2-R9, ku R9 është C1-C6 alkil, C3-C8 cikloalkil, heteroaril, ose heterociklik; ku secili prej alkil, cikloalkil, heterociklik, ose heteroaril të sipërpërmendur mund të jenë të pazëvendësuar ose të

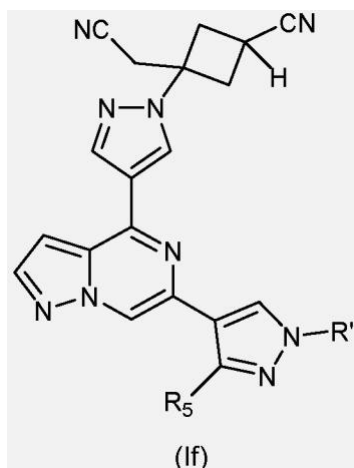
zëvendësuar nga halo, ciano, hidroksi, ose C1-C6 alkil;
R6, R7 dhe R8 janë secili në mënyrë të pavarur H, C1-C6 alkil, C1-C4
alkoksi(C1-C6 alkil), ose C3-C8 cikloalkil,

EP 3 419 978 B1

C1- C6 alkili i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga halo,
CN ose hidroksi; ose, R7 dhe R8 së bashku me atomin e lidhur në të formojnë një
unazë më 5- ose 6 elementë, unaza e sipërpërmendur zëvendësuar në mënyrë
opsionale nga halo, hidroksi, CN, ose C1-C6 alkil; dhe, n është 0, 1, 2 ose 3.

Përbërja e pretendimit 9 ku R2 është $-(CH_2)_n-W$, ku W është ciano dhe n është 1,
ose 3.

11. Përbërja e pretendimit 1 që ka strukturën (If):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i
pranueshëm i përbërjes së sipërpërmendur ose kripë farmaceutikisht e pranueshme,
ku:

R" është H, C1-C6 alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-; dhe, R5 është H, amino, C1-C6
alkil, ose hidroksi(C1-C6 alkil)-.

Përbërja e pretendimit 11 ku R" është C1-C6 alkil dhe R5 është H.

Përbërja e pretendimit 1 zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

(1r,3r)-3-(4-(6-(3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-
pirazol-1-il)-3-(cianometil)ciklobutan-1-karbonitril; 2,2'-(3-(4-(6-(1-metil-1H-
pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1,3-dil)diacetonnitril;

2-((1s,3r)-1-(4-(6-(5-(hidroksimetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-
pirazol-1-il)-3-metoksiciklobutil)acetonnitril;

5-(4-(1-((1s,3r)-1-(cianometil)-3-metoksiciklobutil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-
a]pirazin-6-il)-1H-pirazol-3-karboksamid;

(1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(5-(hidroksimetil)isoksazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-
4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitril; (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-
1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-

50 1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitril;
 (1s,3s)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitril;
 (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(3-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitril;
 2-((1r,3s)-1-(4-(6-(3-amino-1H-pirazol-5-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoksiciklobutil)acetonitril;

55 2-(1-etil-3-(4-(6-(5-(hidroksimetil)-1H-pirazol-3-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-3-il)acetonitril;
 (1r,3r)-3-(Cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-3-okso-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitril (transizomer);
 (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-(hidroksimetil)-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitril; dhe, ose, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

5 Përbërja e pretendimit 1 ku the compound është (1r,3r)-3-(cianometil)-3-(4-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]pirazin-4-il)-1H-pirazol-1-il)ciklobutan-1-karbonitril, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose

një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, dhe një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.

Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim si një medikament.

17. Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim në trajtimin e një sëmundje ose gjendje për të cilën tregohet një frenues Tyk2.

Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim sipas pretendimit 17 ku sëmundja ose gjendja është një gjendje inflamatore ose autoimune.

20 Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim sipas pretendimit 17 ku sëmundja ose gjendja përzgjidhet nga inflamacioni, sëmundja autoimune, eritematoza sistemike e lupusit, nefriti lupus, lupusi diskoid, lupusi i lëkurës, lupusi i sistemit nervor qendror, artriti reumatoid, artriti psoriatik, sëmundja inflamatore e zorrëve, Sëmundja e Crohn, koliti ulçeroz, astma, astma alergjike, diabeti i tipit I, polimioziti, dermatomioziti, interferonopatitë e tipit I përfshirë sindromën Aicardi-

Goutières dhe sëmundjet e tjera mendeliane të mbishfaqjes së interferonit të tipit I, sklerozës së shumëfishtë, sklerozës primare progresive, ndërpret rikthimin e sklerozës së shumëfishtë, cirrozën biliare primare e njohur edhe si kolangiti biliar primar, kolangititi sklerozues primar, hepatiti autoimun, sëmundja e mëlçisë yndyrore jo-alkoolike, steatohepatiti jo-alkoolik, psoriasis, dermatomiositis, skleroderma, dermatiti atopik, vitiligo, alopondia lopatia, spondiliti ankilozues, sëmundja e Alzheimerit dhe neuro-inflamacioni.

EP 3 419 978 B1

Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, në kombinim me një përbërje tjetër farmakologjikisht aktive.

35

Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim sipas pretendimit 19 ku sëmundja ose gjendja është sëmundje inflamatore e zorrëve.

Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim sipas pretendimit 19 ku sëmundja ose gjendja është sëmundja e Crohn.

40

Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim sipas pretendimit 19 ku sëmundja ose gjendja është koliti ulçeroz.

24. Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim sipas pretendimit 19 ku sëmundja ose gjendja është psoriasis.

Një përbërje e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose një solvat farmaceutikisht i pranueshëm i përbërjes ose kripës së sipërpërmendur, për përdorim sipas pretendimit 19 ku sëmundja ose gjendja është diabeti Tip I.

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 6941
(21) AL/P/ 2017/478
(54) ANTITRUPA TE ADP-RIBOSIL CIKLASE 2
(97) EP2726508 / 09/08/2017
(73) Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125-127 12489 Berlin, DE
(74) Ardit Lloçi
Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2,Tiranë

NDRYSHIMI I EMRIT TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 6019

(21) AL/P/ 2016/495

(54) FLUOROKINOLONES TE AEROSOLIZUARA DHE PERDORIMI I TYRE

(97) EP1901749 / 03/08/2016

(73) Horizon Orphan LLC

150 South Saundres Road Lake Forest, IL 60045 ,

US (74) Ardit Loloçi

Rr. "Dëshmorët e 4 Shkurtit", Pall. 1/1, Kati 2,Tiranë

NDRYSHIME NË PRETENDIME

(11) 5579

(21) AL/P/ 2015/516

(54) Derivatet benzilamin si frenues të plazmës kallikrein

(97) EP2729443 / 25/11/2015

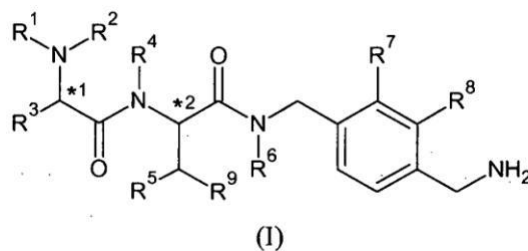
(73) Kalvista Pharmaceuticals Limited

Building 227 Tetricus Science park
 Salisbury, Wiltshire SP4 OJQ / GB

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57) . Përbërës i formulës I



ku:

¹
 R¹ është zgjedhur nga H, alkil, -COalkil, -COaril, -COheteroaril, -CO₂alkil, -(CH₂)_aOH, -
 (CH₂)_bCOOR¹⁰, - (CH₂)_cCONH₂, -SO₂alkil, -SO₂aril, -SO₂(CH₂)_hR¹³, -CO(CH₂)_iR¹⁴, -
 COcikloalkil, -COCH=CHR¹⁵, - CO(CH₂)_jNHCO(CH₂)_kR¹⁶ dhe -CONR¹⁷R¹⁸ ;

²
 R² është zgjedhur nga H dhe alkil;

³
 R³ është zgjedhur nga H, alkil, -(CH₂)_daril, -(CH₂)_eheteroaril, -(CH₂)_fcikloalkil, -
 (CH₂)_gheterocikloalkil, - CH(cikloalkil)₂, -CH(heterocikloalkil)₂ dhe -(CH₂)_laril-O-(CH₂)_m-aril;

⁴ ⁶
 R⁴ dhe R⁶ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe

⁵
 alkil; R⁵ është zgjedhur nga H, alkil, alkoksi dhe OH;

⁴ ⁵
 ose R⁴ dhe R⁵, së bashku me atomet tek i cili janë lidhur, mund të bashkohen për të formuar një strukturë 5- ose 6-
 antarëshe azacikloalkil;

⁷ ⁸
 R⁷ dhe R⁸ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H, alkil, alkoksi, CN, halo dhe CF₃;

⁹
 R⁹ është aril ose heteroaril;

¹⁰
 R¹⁰ është H ose alkil;

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l dhe m janë në mënyrë të pavarur 1, 2 ose 3;

k është 0, 1, 2 ose 3;

*1 dhe *2 paraqesin qendra kirale;

alkil është një hidrokarbon linear i ngopur që ka deri në 10 atome karboni (C₁-C₁₀) ose një hidrokarbon të degëzuar të ngopur të midis 3 dhe 10 atome karboni (C₃-C₁₀); alkil mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 ose 2 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga (C₃-C₁₀)cikloalkil, (C₁-C₆)alkoksi, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro dhe NR^{11 12} R^{11 12};

cikloalkil është një hidrokarbon mono- ose bi-ciklik i ngopur i ndërmjet 3 dhe 10 atomeve të karbonit;

cikloalkil mund të shkrihet në mënyrë opsionale në një grup aril; ose cikloalkil është adamantil;

heterocikloalkil është një unazë e lidhur -C ose e lidhur -N mono- ose bi-ciklike 3 deri 10 antarëshe e ngopur, ku unaza në fjalë heterocikloalkil përmban, ku ka mundësi 1, 2 ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, NR¹¹ dhe O;

alkoksi është hidrokarbon linear i lidhur -O i ndërmjet 1 dhe 6 atomeve të karbonit (C₁-C₆) ose një hidrokarbon i degëzuar i lidhur -O i ndërmjet 3 dhe 6 atomeve të karbonit (C₃-C₆); alkoksi mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1 ose 2 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga (C₃-C₁₀)cikloalkil, OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluor dhe NR^{11 12} R^{11 12};

aril është fenil, bifenil ose naftil; aril mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në 5 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ dhe NR^{11 12} R^{11 12};

heteroaril është një unazë 5, 6, 9 ose 10 antarëshe mono- ose bi-ciklike aromatike, që përmban, ku është e mundur, 1, 2 ose 3 antarë unaze të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, NR¹¹, S dhe O; heteroaril mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃, NR^{11 12} R^{11 12} dhe NHR¹⁹;

R¹¹ dhe R¹² janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe alkil;

R¹³ është aril ose heteroaril;

R¹⁴ është aril, heteroaril, cikloalkil ose heterocikloalkil;

R¹⁵ është H, alkil, aril, heteroaril, cikloalkil ose heterocikloalkil;

R¹⁶ është H, aril ose heteroaril;

R¹⁷ është H, alkil, aril, heteroaril ose heterocikloalkil;

R¹⁸ është -(CH₂)_mR²¹, ku m është 0, 1, 2 ose 3 dhe R²¹ është H, aril ose heteroaril;

R¹⁹ -COalkil, -COaril ose -COheteroaril;

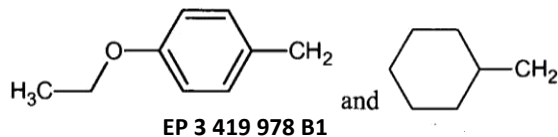
dhe tautomerë, stereoizomerë (duke përfshirë enantiomerë, diastereoizomerë dhe përzierje racemike dhe skalemike të tyre), kripëra dhe tretësira farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

Përbërës sic pretendohet në pretendimin 1, ku R⁹ është zgjedhur nga fenil dhe naftil, ku fenili mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me deri në 3 zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga alkil, alkoksi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ dhe NR^{11 12} R^{11 12}.

Përbërës sic pretendohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, ku R⁹ është zgjedhur nga fenil, 1-naftalen, 2,4-diklorofenil, 3,4-diklorofenil, 3,4-difluorofenil, 4-klorofenil, 4-trifluorometilfenil dhe 4-etoksifenil.

Përbërës sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 deri 3, ku R¹ është zgjedhur nga H, -COaril, -COalkil, -CH₂COOH, -SO₂Ph dhe -SO₂CH₃.

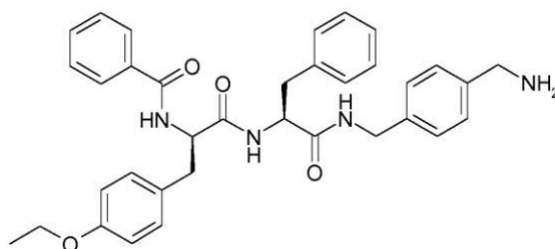
Përbërës sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 deri 4, ku R³ është zgjedhur nga:



Përbërës sic pretendohet në cdonjëri prej pretendimeve 1 deri 5, ku R⁴ dhe R⁶ janë zgjedhur nga H dhe CH₃.

Përbërës sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 deri 6, ku konfigurimi stereokimik rreth qendrës kirale *1 është R.

Përbërës sic pretendohet në cdonjëri prej pretendimeve 1 deri 7, ku konfigurimi stereokimik rreth qendrës kirale *2 është S; ku përbërësi është N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-benzamid



dhe kripëra dhe tretësira farmaceutikisht të pranuarra të tyre.

Përbërës sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 deri 8, ku a është 2 dhe b, c, d, e, f, g, h, j, l dhe m janë 1.

Përbërës sic pretendohet në pretendimin 1, i zgjedhur nga

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamid; N-

[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-benzamid;

{[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-cikloheksiletilamino}- acid acetik;

(S)-N-(4-Aminometil-3-fluoro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilaminopropionilamino]-3-fenil-propionamid;

(S)-N-(4-Aminometil-2-kloro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamid;

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-3-(3,4-dikloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-propionamid;

(S)-N-(4-Aminometil-3-kloro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamid;

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-fenil-propionamid;

(([(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-cikloheksil-etil)-metil-amino]- acid acetik;

(S)-N-(4-Aminometil-3-fluoro-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-fenil-propionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etil]-metil-karbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid; N-[(R)-

1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etil]-metil-karbamoil]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izobutiramid;

Naftalen-1-acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-4-kloro-benzamid; N-

[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,4- dikloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4- difluoro-benzamid;

(R)-2-Amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-hidroksi-2-fenil-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-propionamid;
EP 3 419 978 B1

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-nikotinamid;

(2S,3S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroksi- 3-fenil-propionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;

Tiofen-3- acid karboksilik -[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)- 2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

Tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

Acid cikloheksankarboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

Izoksazol-5- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

Piridin-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2- fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

Benzo[b]tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi] -2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etil]-2-(4-klorobenzenesulfonilamino)-3-(4- etoksi-fenil)-propionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3- kloro-benzamid; N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2- kloro-benzamid N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamid; N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Amínometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid; N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4- dikloro-benzamid; N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4- metoksi-benzamid;

(S)-N-(4-Aminometil-benzil)-2-[(R)-3-(4-etoksi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-4- fluoro-benzamid; N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-6-metil-nikotinamid; N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-2-metil-nikotinamid; N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-2,6- dikloro-nikotinamid; N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-5,6- dikloro-nikotinamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-izonikotinamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-3,3,3- trifluoro-propionamid;

2,4-Dimetil-tiazol-5- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

2-Metil-tiazol-5- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

EP 3 419 978 B1

3-Kloro-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

4-Metil-tiazol-5- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

Furan-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Metil-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2- metoksi-izonikotinamid;

3-Metil-1H-pirrol-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Amino-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-propoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(4-kloro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(4-fluoro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(4-metoksi-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-4-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3-fluoro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiofen-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiofen-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiazol-4-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-kloro-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

Piridin-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiofen-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

Piridin-2-karboksilik acid [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-kloro-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-

izonikotinamid;

Tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]- 2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
EP 3 419 978 B1

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 4-kloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 4-metil-benzamid;

Piridin-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-diklorofenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino- propionamid; N-

[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;

Piridin-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]- 2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

Tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-diklorofenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoksi-fenil)-2-propionilamino- propionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- izonikotinamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 3,3,3-trifluoro-propionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 4-kloro-benzamid;

Izoksazol-5-karboksilik acid [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]- 2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 4-metil-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Kloro-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(1H-indol-3-il)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;

3-Acetilamino-tiofen-2- acid karboksilik -[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(2-fluoro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Metil-tiofen-2-karboksilik acid [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Amino-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiazol-4-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Kloro-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiazol-4-il-etilkar- bamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiazol-4-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 4-metil-benzamid; 3-

Metil-1H-pirrole-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-benzo[b]tiofen-3- il-

etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Amino-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiazol-4-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

EP 3 419 978 B1

3-Acetilamino-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 3-metil-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 2-metil-benzamid;

3,5-Dimetil-1H-pirrol-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-metil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Acetilamino-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiofen-3-il- etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Amino-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-benzo[b]tiofen-3-il- etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Acetilamino-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Kloro-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etil]-metil- karbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-hidroksi-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Kloro-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-hidroksi-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-[4-(2,2,2-trifluoro- etoksi)-fenil]-etil]-benzamid;

dhe kripëra dhe tretësira të pranueshme farmaceutikisht të tyre. 11. Përbërës sic pretendohet në

pretendimin 1, i zgjedhur nga N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-

2-(4-etoksifenil)-etil]-benzamid;

Naftalen-1- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-4-klorobenzamid; N-

[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-2,4- dikloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-nikoti- namid; N-[(R)-

1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamid; N-

[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2- (4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;

Tiofen-3- acid karboksilik -[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)- 2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

Tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

Acid cikloheksankarboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

Izoksazol-5- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-

etil]-amid;

Piridin-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2- fenil-etilkarbamoi]-2-(4- etoksi-fenil)-etil]-amid;

EP 3 419 978 B1

(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etil]-2-(4-klorobenzensulfonilamino)-3-(4- etoksi-fenil)-propionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metil-benzamid; N-

[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-3,4- dikloro-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksifenil)-etil]-3-kloro-benzamid; N-

[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4- metoksi-benzamid; N-

[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4- fluoro-benzamid;

3-Metil-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Metil-1H-pirrol-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Amino-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-propoksifenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-dikloro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(4-fluoro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiofen-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiofen-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-fluoro-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-3-kloro-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

Piridin-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-tiofen-2-il-etilkarbamoi]- 2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-2-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 4-metoksi-benzamid;

Piridin-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-kloro-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]- 2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-4-metoksi-benzamid;

Tiofen-2-karboksilik acid [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]- 2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]- 4-metil-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

3-Kloro-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-11-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-

fenil)-etil]-amid;

3-Kloro-tiofen-2- acid karboksilik [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;
EP 3 419 978 B1

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-(1H-indol-3-il)-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometil-benzilkarbamoi)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-izonikotinamid;

3-Acetilamino-tiofen-2- acid karboksilik -[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-fenil-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

3-Metil-tiofen-2-karboksilik acid [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-benzilkarbamoi)-2-piridin-3-il-etilkarbamoi]-2-(4-etoksi-fenil)-etil]-amid;

dhe kripëra dhe tretësira të pranueshme farmaceutikisht të tyre.

Përbërje farmaceutike që përmban një përbërës sic pretendohet në cdonjërin nga pretendimet 1 deri 11 dhe një mbajtës, tretës apo eksipient i pranueshëm farmaceutikisht i tyre.

Përbërës sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 deri 11 për përdorim në mjekësi.

Përbërës sic pretendohet në cdonjërin prej pretendimet 1 deri 11 për përdorim në një metodë për trajtimin e një sëmundjeje ose situatë në të cilën aktiviteti i plazmës kallikrein është përzier, ku sëmundja apo situatë në të cilën aktiviteti i plazmës kallikrein është përzier, është zgjedhur nga mprehtësia e paaftë pamore, retinopatia diabetike, edema diabetike makular, angjioedema e trashëguar, diabeti, pankreasi, hemoragjia cerebrale, nefropati, kardiomiopati, nevropati, sëmundje inflamatorë të zorrëve, artriti, inflamacion, shok septik, hipotension, kanceri, sindromi i distresit të frymëmarrjes tek të rritur, koagulimit intravaskular të përhapur, kirurgji kardiopulmonar bajpas dhe gjakderdhje nga periudha pas operacionit.

Përbërës për përdorim sic pretendohet në pretendimin 14, ku sëmundja ose situata në të cilën aktiviteti i plazmës kallikrein është përzier, është përshkrueshmëria e retinës vaskulare e shoqëruar me retinopati diabetike dhe edemën diabetike makulare.

APLIKIM PËR CERTIFIKATË TË MBROJTJES SHITESË

(11) **244**

(11) 4886

(97) EP2361090 / 21/05/2014

(96) 10805301.8 / 18/11/2010

(21) AL/P/ 2014/244

(22) 06/08/2014

(54) **PËRBËRJE PËR TRAJTIMIN E TË PËRZIERAVE DHE TË VJELLAVE ME NDËRMJETESIM CENTRAL**

(30) USP262470 18/11/2009 US and USP382709 14/09/2010 US

(73) Helsinn Healthcare SA

Via Pian Scairolo 9

6912 Lugano-Pazzallo , CH

(72) BRAGLIA, Riccardo (Via Pian Scairolo 9

6912 Lugano-Pazzallo); TRENTO, Fabio (Via Alla Valle, 20 B

I-22020 Parè (Como)); CANTOREGGI, Sergio (Via ai Ronchi 37

CH-6943 Vezia); ROSSI, Giorgia (Via della Libertà, 1A

I-22012 Cernobbio (Como); CANNELLA, Roberta (Via Al Colle, 42

I-21100 Varese) ; BONADEO, Daniele (Via Ronco Capo Caccia, 32

I-21030 Casalzuigno (Varese))

(18) 18/11/2030

(74) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

**SKADIM I PATENTËS PËR MOSPAGESËN E
RIPËRTËRITJES**

(11) **7036**

(97) EP2892889 / 18/10/2017

(96) 13760106.8 / 09/09/2013

(21) AL/P/ 2017/661

(22) 27/10/2017

(54) KOMPONIMET E FRENUESVE

(73) Cancer Research Technology Limited

Angel Building 407 St John Street London EC1V 4AD / GB, GB

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **8351**

(97) EP2371848 / 18/04/2018

(96) 11002013.8 / 18/05/2005

(21) AL/P/ 2018/436

(22) 06/07/2018

(54) DIFERENCIALE TE PRODUKTEVE GJENIT TUMOR DHE PERDORIMI I TE NJEJTAVE

(73) Ganymed Pharmaceuticals AG

An der Goldgrube 12 55131 Mainz (DE), DE

(74) Ardit Loloçi

Rr. "Sulejman Delvina", Pall. 7, Hyrja 2, Kati 4, Ap. 16, Tiranë

(11) **8233**

(97) EP2423888 / 30/05/2018

(96) 10008842.6 / 25/08/2010

(21) AL/P/ 2018/479

(22) 23/07/2018

(54) PAJISJE PËR FUTJEN E BANKNOTAVE TEK NJË PAJISJE PËRPUNIMI TË BANKNOTAVE

(73) Novomatic AG

Wiener Strasse 158, 2352 Gumpoldskirchen, AT

(74) Ardit Loloçi

Rr. "Sulejman Delvina", Pall. 7, Hyrja 2, Kati 4, Ap. 16, Tiranë

(11) **7893**

(97) EP3033623 / 11/07/2018

(96) 14755023.0 / 13/08/2014

(21) AL/P/ 2018/518

(22) 06/08/2018

(54) METODE PER ZBULIMIN E INFEKSIONIN HEP.PILORI³⁴¹⁹

978 B1 (73) Technische Universität München Arcisstr. 21,
80333 München, DE

(74) Ardit Loloçi

Rr. "Sulejman Delvina", Pall. 7, Hyrja 2, Kati 4, Ap. 16, Tiranë