



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 03/2020

Tiranë më, 27 Janar 2020

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Aplikime për Certifikatë të Mbrojtjes Shtesë.....	233
SPC Renewal	
Revokime.....	235
Revocation	

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

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

Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
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 / Kuvaiti	KW
Laos / Laosi	LA
Latvia / Letonia	LV
Lebanon / Libani	LB

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

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

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **8689**

(97) EP2760831 / 07/08/2019

(96) 12775463.8 / 26/09/2012

(22) 08/10/2019

(21) AL/P/ 2019/702

(54) **FRENUESIT E RIPRODHIMIT VIRAL**

06/12/2019

(30) GBA 201116559 26/09/2011 GB and USP 201161626410 P 26/09/2011 US

(71) Katholieke Universiteit Leuven

K.U. Leuven R&D Waaistraat 6 Box 5105, 3000 Leuven, BE

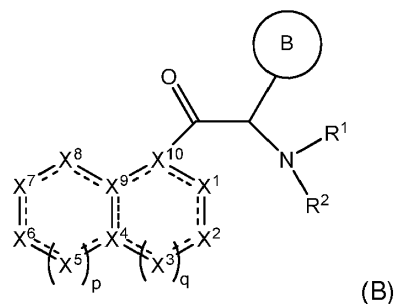
(72) BARDIOT, Dorothée (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven); CARLENS, Gunter (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven); DALLMEIER, Kai (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven); KAPTEIN, Suzanne (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven); McNAUGHTON, Michael (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven); MARCHAND, Arnaud (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven); NEYTS, Johan (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven); SMETS, Wim (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven); KOUKNI, Mohamed (c/o Waaistraat 6, B-3000 Leuven)

(74) Vladimir Nika

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

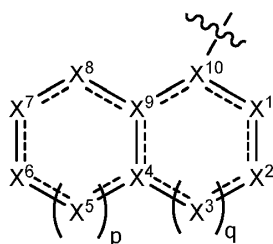
(57)

1. Një përbërje e formulës (B);

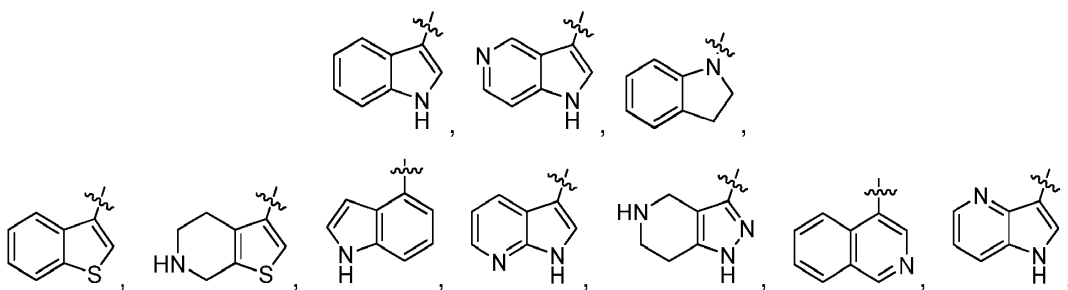


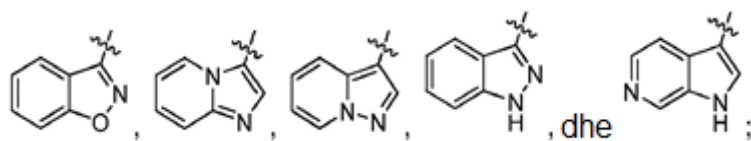
ku

- pjesa



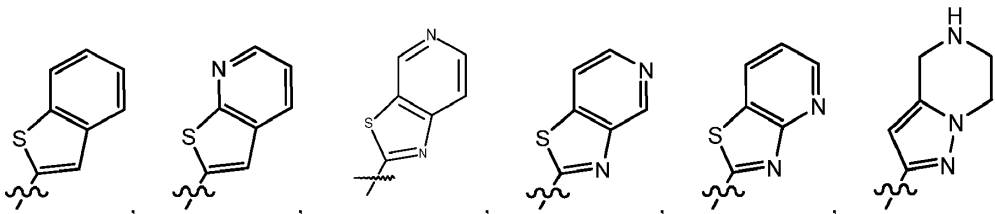
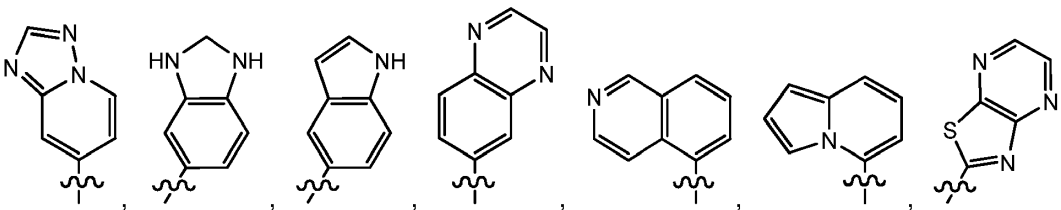
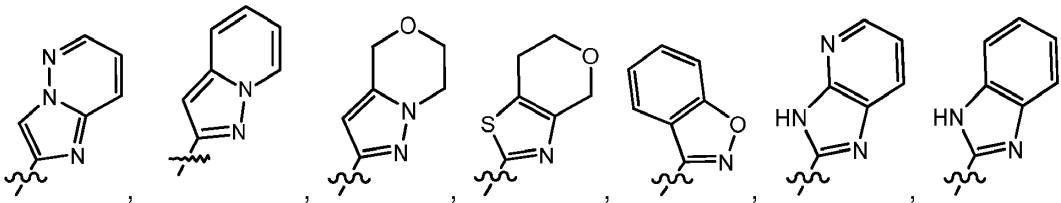
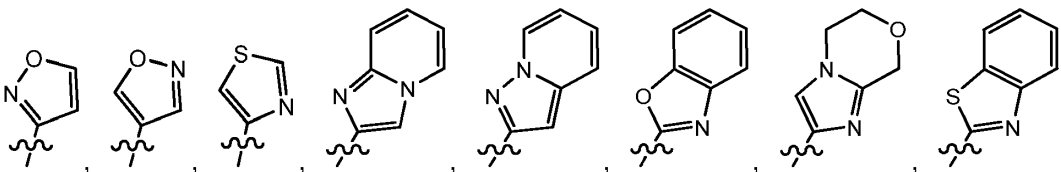
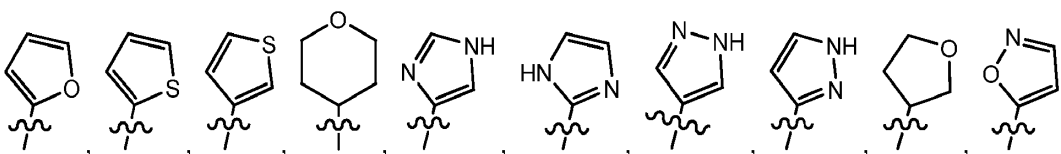
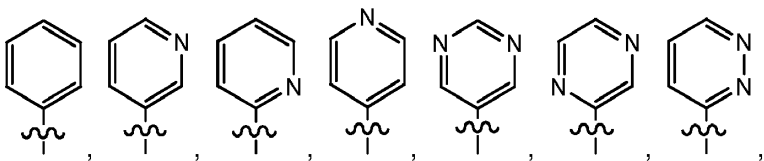
është zgjedhur nga



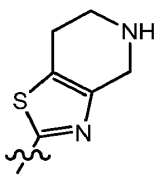


ku vija e lakuar (~~~) tregon pikën e bashkëlidhjes te karbonili i formulës kryesore (B); ku pjesa e sipërpërmendur është zëvendësuar me një ose dy Z^1 ;

- sikli B është zgjedhur nga



dhe



ku vija e lakuar () tregon pikën e bashkëlidhjes të atomi i karbonit të formulës kryesore (B), dhe ku ciklet e përshkruara janë zëvendësuar me një, dy, ose tre Z^{1a} ;

- R^1 është zgjedhur nga C_{3-7} cikloalkil, aril, dhe heterocikël;

dhe ku C_{3-7} cikloalkil, aril, dhe heterocikli i sipërpërmendur, janë zëvendësuar me një, dy, ose tre Z^{1b} ;

- R^2 është hidrogjen;

- secili Z^1 , Z^{1a} , dhe Z^{1b} , është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halogjen, hidroksil, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometil, trifluorometoksi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} alkil, hetero C_{1-6} alkil, aril, heterocikël, dhe heterocikël- C_{1-6} alkil; dhe ku C_{1-6} alkili, hetero C_{1-6} alkili, arili, heterocikli, dhe heterocikli- C_{1-6} alkili i sipërpërmendur, janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga hidroksil, $=O$, halogjen, trifluorometil, $-OCF_3$, $-O-C(=O)Me$, ciano, nitro, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ alkil, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$ alkil, $-S(O)_2C_{1-4}$ alkil, dhe $-O-C_{1-6}$ alkil;

- secili Z^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_{1-6} alkil, aril, heterocikël, dhe heterocikël- C_{1-6} alkil; ku C_{1-6} alkilo, arilo, heterocikli, dhe heterocikli- C_{1-6} alkili i sipërpërmendur, janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga hidroksil, $=O$, halogjen, trifluorometil, difluorometil, $-O-C_{1-6}$ alkil, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkil, ciano, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$ alkil, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, pirrolidinil, piperidinil, dhe piperazinil;

- secili Z^3 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidroksil, C_{1-6} alkil, aril, dhe heterocikël; ku C_{1-6} alkili, arili, dhe heterocikli i sipërpërmendur janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga C_{1-6} alkil dhe $-N(CH_3)_2$;

- secili Z^4 dhe Z^5 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C_{1-6} alkil, aril, C_{3-7} cikloalkil, dhe heterocikël;

dhe stereo-izomerët ose tautomerët, tretësit, kripërat në veçanti kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre;

ku termi "heterocikël" do të thotë një sistem unazor i ngopur, i pangopur ose aromatik prej 3 deri në 18 atome që përmbajnë të paktën një N, O, S ose P.

2. Përbërja e formulës (B) sipas pretendimit 1, ku

- secili Z^1 , Z^{1a} , dhe Z^{1b} , është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halogjen, hidroksil, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometil, trifluorometoksi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} alkil, hetero C_{1-6} alkil, aril, heterocikël, dhe heterocikël- C_{1-6} alkil;

dhe ku C_{1-6} alkili, arili, dhe heterocikli i sipërpërmendur janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga hidroksil, $=O$, $-O-C(O)Me$, ciano, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkil$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkil$, $-S(O)_2C_{1-4}alkil$, dhe $-O-C_{1-6}alkil$;

- secili Z^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $C_{1-6}alkil$, aril, dhe heterocikël- $C_{1-6}alkil$;

ku $C_{1-6}alkili$, dhe arili i sipërpërmendur, janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga hidroksil, halogjen, difluorometil, $-O-C_{1-6}alkil$, $-S(=O)_2C_{1-4}alkil$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}alkil$, $-NH_2$, dhe $-N(CH_3)_2$, pirrolidinil, piperidinil, dhe piperazinil;

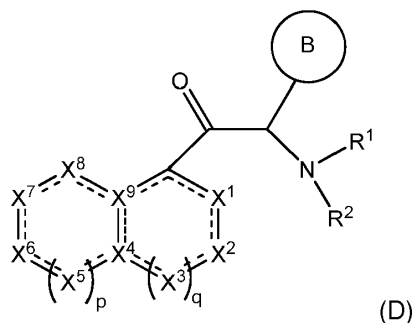
- secili Z^3 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidroksil, $C_{1-6}alkil$, dhe heterocikël;

ku $C_{1-6}alkili$ dhe heterocikli i sipërpërmendur janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga $C_{1-6}alkil$ dhe $-N(CH_3)_2$;

- secili Z^4 dhe Z^5 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, $C_{1-6}alkil$, dhe C_{3-7} cikloalkil;

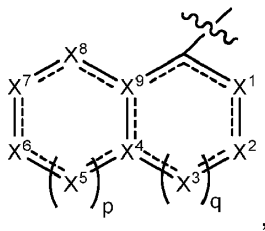
dhe stereo-izomerët ose tautomerët, tretësit, kripërat në veçanti kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

3. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-2, ku përbërja ka strukturën e formulës (D),



ku

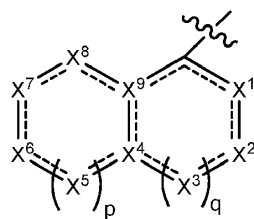
- pjesa



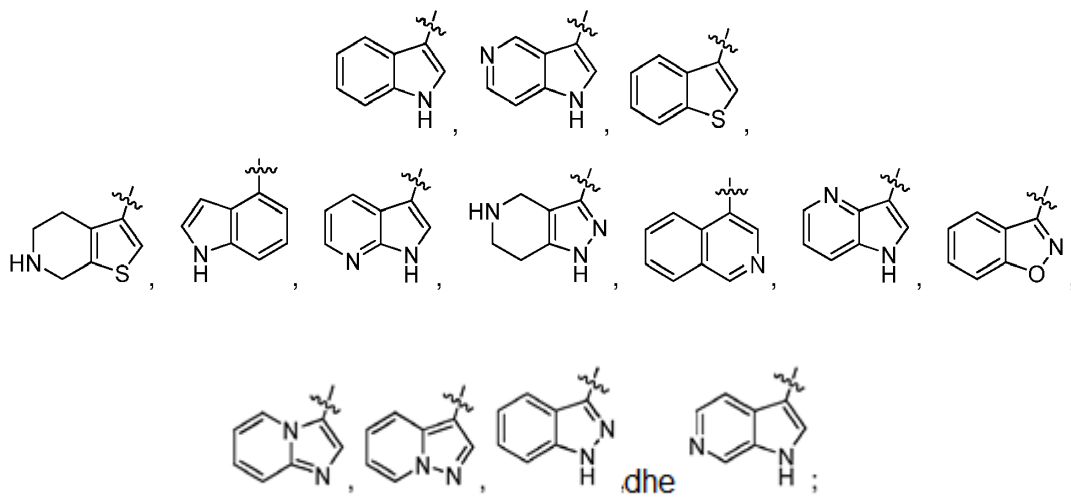
cikli B, R^1 , dhe R^2 janë siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1-2.

4. Përbërja e formulës (D) sipas pretendimit 3, ku

- pjesa

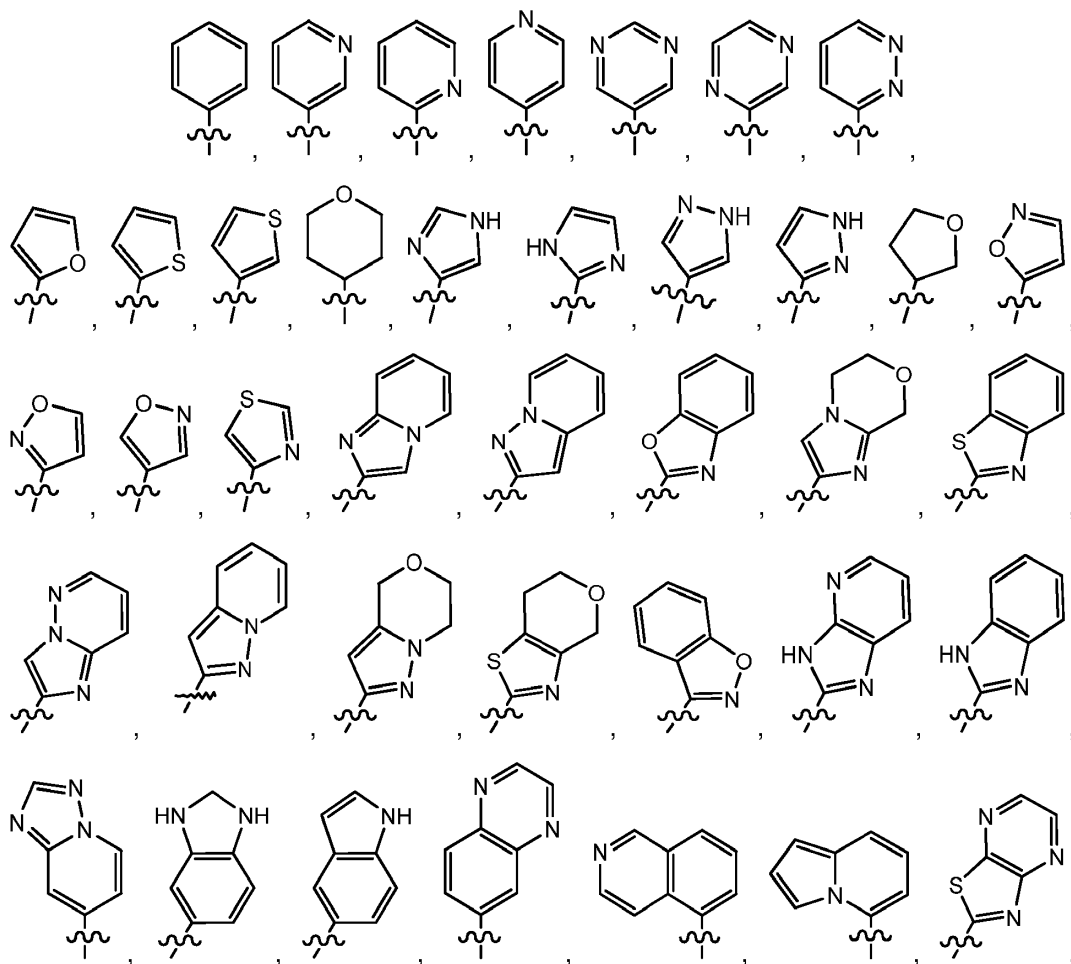


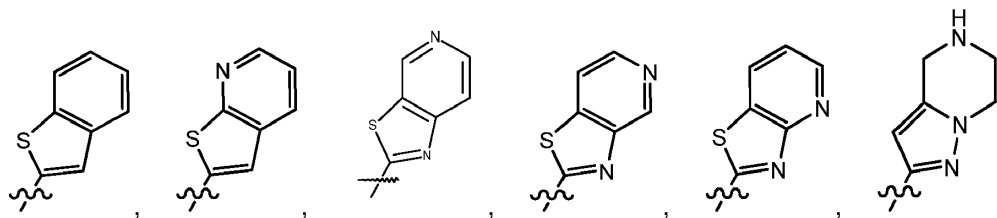
është zgjedhur nga



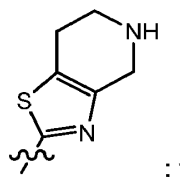
ku pjesa e sipërpërmendur është zëvendësuar me një ose dy Z^1 ;

- cikli B është zgjedhur nga



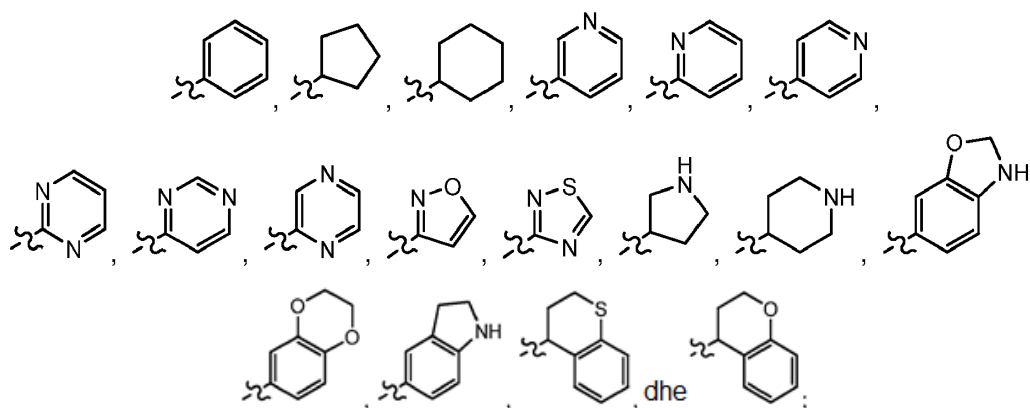


dhe



ku vija e lakuar () tregon pikën e bashkëlidhjes te atomi i karbonit të formulës kryesore (D), dhe ku ciklet e përshkruara janë zëvendësuar me një, dy, ose tre Z^{1a} ;

- R^1 është një pjesë zgjedhur nga



secila pjesë është zëvendësuar me një, dy, ose tre Z^{1b} ;

- Z^{1b} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej halogjen, hidroksil, $-OZ^2$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometil, trifluorometoksi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} alkil, aril, dhe heterocikël;

dhe ku C_{1-6} alkili, arili, dhe heterocikli i sipërpërmendur janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga hidroksil, $=O$, $-O-C(O)Me$, ciano, $-C(O)OH$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2C_{1-4}$ alkil, dhe $-O-C_{1-6}$ alkil;

- R^2 është hidrogjen;

- secili Z^1 , dhe Z^{1a} , është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halogjen, hidroksil, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, trifluorometil, trifluorometoksi, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, ciano, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6} alkil, hetero C_{1-6} alkil, aril, heterocikël, dhe heterocikël- C_{1-6} alkil;

ku C_{1-6} alkili, arili, dhe heterocikli i sipërpërmendur janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga hidroksil, $=O$, $-O-C(O)Me$, ciano, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}alkil$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}alkil$, $-S(O)_2C_{1-4}alkil$, dhe $-O-C_{1-6}alkil$;

- Z^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga $C_{1-6}alkil$, aril, dhe heterocikël- $C_{1-6}alkil$;

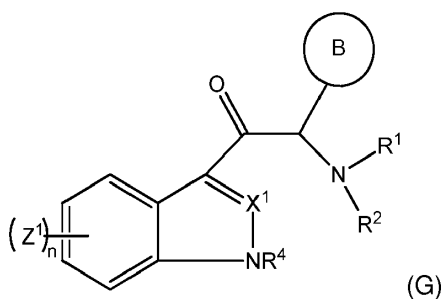
ku $C_{1-6}alkili$, dhe arili i sipërpërmendur, janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga hidroksil, halogjen, difluorometil, $-O-C_{1-6}alkil$, $-S(=O)_2C_{1-4}alkil$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}alkil$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, pirrolidinil, piperidinil, dhe piperazinil;

- Z^3 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidroksil, $C_{1-6}alkil$, dhe heterocikël;

ku $C_{1-6}alkili$ dhe heterocikli i sipërpërmendur janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një, dy, ose tre zëvendësues zgjedhur nga $C_{1-6}alkil$ dhe $-N(CH_3)_2$;

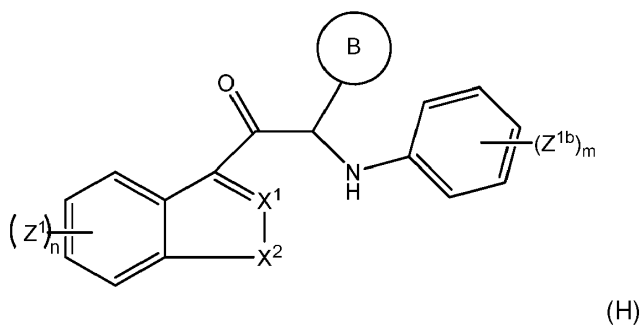
- secili Z^4 dhe Z^5 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, $C_{1-6}alkil$, dhe C_{3-7} cikloalkil.

5. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku përbërja ka strukturën e formulës (G),



ku cikli B, R^1 , R^2 , dhe Z^1 , janë siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1-4, R^4 është hidrogjen, dhe X^1 është N ose CH, dhe n është zgjedhur nga 1; dhe 2.

6. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku përbërja ka strukturën e formulës (H),



ku

- cikli B, secili Z^1 në mënyrë të pavarur, dhe secili Z^{1b} në mënyrë të pavarur, janë siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1-4;
- m është zgjedhur nga 1, 2, dhe 3;
- n është zgjedhur nga 1, dhe 2;

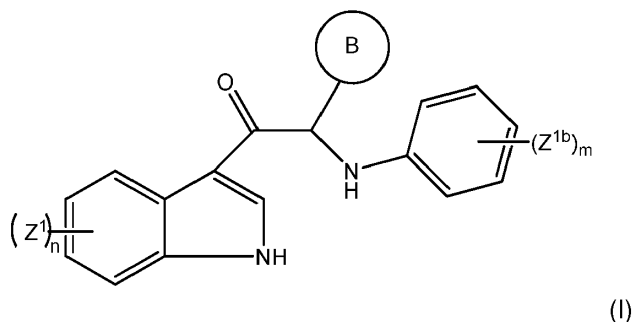
dhe

ku X^2 është NH dhe X^1 është CH ose N, ose

X^2 është S dhe X^1 është CH, ose

X^2 është O dhe X^1 është N.

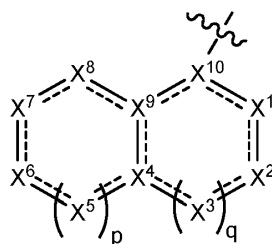
7. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku përbërja ka strukturën e formulës (I),



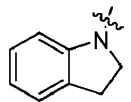
ku

- secili Z^1 në mënyrë të pavarur, dhe secili Z^{1b} në mënyrë të pavarur, janë siç përcaktohen në çdo njërin prej pretendimeve 1-4;
- cikli B është siç përcaktohet në pretendimin 1, ku ciklet e përshkruara janë zëvendësuar me halogjen, C_{1-4} alkil, ose C_{1-4} alkoksi;
- n është zgjedhur nga 1, dhe 2; dhe
- m është zgjedhur nga 1, 2, dhe 3.

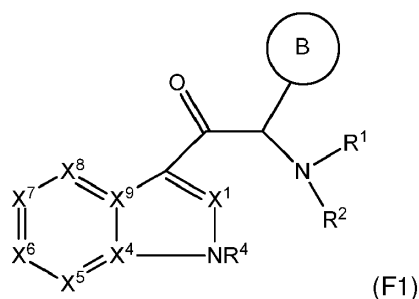
8. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-2, ku pjesa



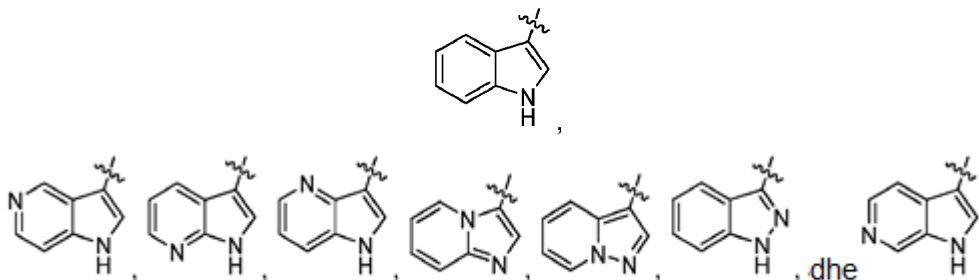
është



9. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku përbërja ka strukturën e formulës (F1)



Dhe pjesa biciklike është zgjedhur nga

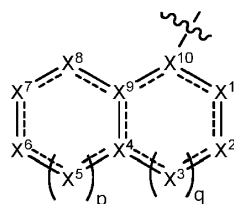


10. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku atomi i karbonit që zëvendësohet me ciklin B është në konfiguracionin R.

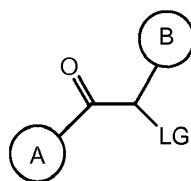
11. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku atomi i karbonit që zëvendësohet me ciklin B është në konfiguracionin S.

12. Një kompozim farmaceutik që përfshin një bartës farmaceutikisht të pranueshëm, dhe si një sasi efektive e përbërësit aktiv të përbërjes sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11 ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

13. Një metodë për përgatitjen e përbërjes sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11 që përfshin hapin e
- reagimit të përbërjes së formulës (X1) me aminen R^1R^2NH në një tretës të përshtatshëm, ku cikli A korrespondon te pjesa

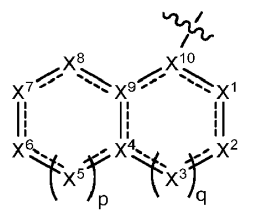


e formulës (B) siç përcaktohet në pretendimin 1, cikli B, R^1 , dhe R^2 kanë kuptimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, dhe LG është një grup që largohet siç njihet nga aftësia në art, në mënyrë të preferueshme zgjedhur nga klorine, bromine, dhe iodine; ose

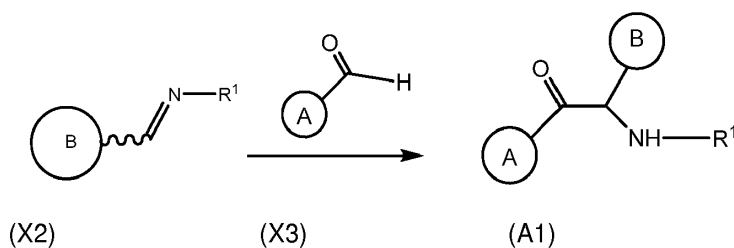


(X1)

- reagimin e imines së formulës (X2) me një aldehyde të formulës (X3) në praninë e një katalizatori dhe një tretësi të përshtatshëm për të përfutur përbërjen e formulës (A1), ku cikli A i formulës



cikli B, dhe R^1 , kanë kuptimin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-9, dhe siguron që në ciklin A të formulës (X3) dhe (A1), një atom karboni është lidhur te karbonili.



14. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11, për përdorim si një ilaç.

15. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11, për përdorim në parandalimin ose trajtimin e një infeksioni flavivirusi në një kafshë, gjitar ose njeri.

16. Përbërja sipas pretendimit 15 për përdorim në një metodë të trajtimit ose parandalimit të infeksionit Flaviviral, tek njerëzit nga administrimi i një sasive efektive të një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-11 ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme të tyre, në mënyrë opsionale në kombinim me një ose më shumë ilaçe të tjerë, te një pacient në nevojë të tyre.

17. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 15 ose 16, ku infeksioni Flaviviral është një infeksion nga virusi Dengue ose virusi i etheve të verdha.

(97) EP2997631 / 10/07/2019

(96) 14735701.6 / 13/05/2014

(22) 08/10/2019

(21) AL/P/ 2019/703

(54) **TUB LAZER ME DEFLEKTORE**

06/12/2019

(30) USP201361822562 P 13/05/2013 US

(71) Novanta Corporation

4600 Campus Place, Mukilteo, WA, 98275, US

(72) BETHEL, Jason, W. (1229NE 135th Street, Seattle, WA 98125); LIMA, Melvin, J. (20026 34th Avenue Southeast, Bothell, WA 98012) ;LITMANOVICH, Yakov, L. (3700 214th Street SW., Mountlake Terrace, WA 98043)

(74) Vladimir Nika

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

(57)

1. Tub për lazer pllakë që përfshin:

një elektrodë të parë të zgjatur (203a) që përmban një sipërfaqe të brendshme të elektrodës së parë; një elektrodë të dytë të zgjatur (203b) që përmban një sipërfaqe të brendshme të elektrodës së dytë, ku elektroda e parë është e ndarë, në një drejtim të parë tërthor (x), nga elektroda e dytë duke përcaktuar një zonë hapësire që shtrihet në një drejtim gjatësor (z) dhe që ka një trashësi hapësire midis sipërfaqes së brendshme të elektrodës së parë dhe sipërfaqes së brendshme të elektrodës së dytë;

një zonë shkarkimi (205) që ndodhet brenda një pjese qendrore të zonës së hapësirës;

një element të parë dhe një element të dytë deflektorë të zgjatur (204a, 204b), secili ka një kanal qendror të zgjatur (209a, 209b) të formuar në një sipërfaqe të brendshme të tij;

ku elementi i parë dhe i dytë deflektorë të zgjatur (204a, 204b) ndodhen në zonën e hapësirës përgjatë përkatësisht një pjese të skajit gjatësor të parë dhe të dytë, përkatësisht të elektrodës së parë dhe të dytë (203a, 203b); dhe

ku elementi i parë dhe i dytë deflektorë të zgjatur (204a, 204b) vendosen me sipërfaqet e tyre të brendshme (206a, 206b) karshi zonës së hapësirës në mënyrë që sipërfaqja e brendshme e elektrodës së parë, elektrodës së dytë, elementi i parë deflektor dhe elementi i dytë reflektor rrethojnë së bashku zonën e hapësirës;

ku kanalet qendrore të zgjatur (209a, 209b) të elementëve deflektorë shërbejnë për të zgjatur zonën e hapësirës në një drejtim të dytë tërthor (y) të një thellësie të kanaleve qendrore të zgjatur duke përcaktuar kështu zona të futura (210a, 210b) në kanalet që shtrihen përgjatë gjithë gjatësisë së elementeve deflektorë në drejtimin gjatësor (z), ku zonat e futura (210a, 210b) nuk pësojnë shkarkim të gazit dhe ndodhen midis skajeve të jashtme të zonës së shkarkimit (205) dhe të sipërfaqeve të brendshme (206a, 206b) të elementeve të zgjatur deflektorë (204a, 204b); dhe

karakterizohet në atë që secili element deflektor i zgjatur (204a, 204b) përmban një shumicë elementesh drejtkëndësh (205a, 205b), të ndërlidhur në drejtimin gjatësor (z) nga një shumicë elementesh urë të zgjatur (206), dhe ku kanali qendror i zgjatur (209a, 209b) i çdo elementi deflektor (204a, 204b) shkon përgjatë gjatësisë së një sipërfaqe të brendshme të elementeve drejtkëndësh (205a, 205b) dhe elementeve urë të zgjatur (206).

2. Tub sipas pretendimit 1, ku zonat e futura (210a, 210b) janë të vendosura midis pjesëve periferike të një rreze lazer intra-zgavër dhe sipërfaqeve të brendshme (206a, 206b) të elementeve deflektorë (204a, 204b) duke parandaluar kështu reflektime të dukshme të rrezatimit lazer nga sipërfaqet e brendshme të elementeve deflektorë.

3. Tub sipas pretendimit 1, ku një trashësi e elektrodës së parë të zgjatur (203a) është më e madhe në zonën e shkarkimit (205) se sa përgjatë pjesëve të para dhe të dyta të buzës gjatësore.

4. Tub sipas pretendimit 3, ku trashësia e zonës së hapësirës në zonën e shkarkimit (205) është më e vogël se trashësia e hapësirës përgjatë pjesës së parë dhe të dytë të buzës gjatësore.
5. Tub sipas pretendimit 4, ku pjesët e para dhe të dyta të buzës gjatësore të elektrodës së parë të zgjatur janë sipërfaqe të kthyer bosh (213a, 213b, 213c, 213d).
6. Tub sipas pretendimit 5, ku sipërfaqet e kthyer bosh (213a, 213b, 213c, 213d) janë përshtatur për vendosjen e elementeve deflektorë (204a, 204b) që ndodhen midis elektrodës së parë të zgjatur (203a) dhe elektrodës së dytë të zgjatur (203b).
7. Tub sipas pretendimit 1, ku elementët deflektorë të zgjatur (204a, 204b) janë prej një materiali përçues.
8. Tub sipas pretendimit 1, ku elementët deflektorë të zgjatur (204a, 204b) janë formuar prej alumini.
9. Tub sipas pretendimit 1, ku elementët deflektorë të zgjatur (204a, 204b) janë formuar prej qeramike.
10. Tub sipas pretendimit 8, ku elementet deflektorë të zgjatur (204a, 204b) janë të ndarë nga elektrodën e zgjatura (203a, 203b) me anë të një distancatori qeramike (338).

(11) **8694**

(97) EP3363438 / 18/09/2019

(96) 17206491.7 / 12/03/2014

(22) 08/10/2019

(21) AL/P/ 2019/705

(54) **2-AZABICIKLE TË ZËVENDËSURA DHE PËRDORIMI I TYRE SI MODULATORË TË RECEPTORIT OREKSIN**

06/12/2019

(30) 201361780378 P 13/03/2013 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) GELIN, Christine F. (5035 Sterling Grove Lane, San Diego, CA 92130); LEBOLD, Terry P. (11296 Del Diablo Way, San Diego, CA 92129); SHIREMAN, Brock T. (12625 Birchbrook Court, Poway, CA 92064); ZIFF, Jeannie M. (3611 Florida Street 4, San Diego, CA 92104)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanon ose një kripë ose solvat i tij farmaceutikisht e pranueshme për tu përdorur në terapi.
2. Një përbërje farmaceutike që përmban një sasi terapeutikisht të efektshme të (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanonit ose një kripë ose solvat i tij farmaceutikisht i pranueshëm dhe të paktën një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm , për tu përdorur në terapi.
3. Një përbërje farmaceutike që përmban një sasi terapeutikisht të efektshme të (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanonit ose një kripë ose solvat i tij farmaceutikisht i pranueshëm dhe të paktën një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm, për tu përdorur në trajtimin e një sëmundjeje, çrregullimi, ose gjendjeje mjekësore, ku sëmundja, çrregullimi, ose gjendja mjekësore është një çrregullim i gjumit, një çrre-gullim metabolik, një çrregullim neurologjik, aritmi, dështimi akut i zemrës, ulçer, si-ndroma e zorrës së irrituar, diare, refluksi gastroezofagial, një çrregullim i humorit, një çrregullim i stresit post-traumatik, një çrregullim paniku, një çrregullim i defiçitit të vëmendjes, mangësitë konjitive, ose abuzimi me substanca.

4. Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 3, ku sëmundja, çrregullimi, ose gjendja shëndetësore është një çrregullim i humorit, një çrregullim i stresit post-traumatik, një çrregullim paniku, një çrregullim i defiçitit të vëmendjes, mangësitë ko-njitive, ose abuzimi me substanca.
5. Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 3, ku sëmundja, çrregullimi, ose gjendja shëndetësore është një çrregullim i gjumit.
6. Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 5, ku çrregullimi i gjumit është një çrregullim tranzitor i gjendjes gjumë-zgjuar, pagjumësi, sindroma e këmbëve të pa-shplodhura, shqetësimi nga udhëtimi me avion (jet-lag), gjumi i shqetësuar, ose një çrregullim i gjumit krahas çrregullimeve neurologjike.
7. Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 3, ku sëmundja, çrregullimi, ose gjendja shëndetësore është një çrregullim metabolik.
8. Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 7, ku çrregullimi metabolik është mbi pesha, obeziteti, rezistenca ndaj insulinës, diabeti i tipit II, hiperlipidemia, gurët në tëmth, angina, tensioni i lartë, mungesa e ajrit, takikardia, infertiliteti, apnea e gjumit, dhimbja e shpinës dhe e artikulacioneve, venat varikoze, ose osteoartriti.
9. Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 3, ku sëmundja, çrregullimi, ose gjendja shëndetësore është një çrregullim neurologjik.
10. Përbërja farmaceutike për përdorimin e pretendimit 9, ku çrregullimi neurologjik është sëmundja Parkinson, sëmundja Alzheimer, sindroma Tourette, katatonia, ankthi, deliri ose demenca.
11. Një përbërje farmaceutike që përmban një sasi terapeutikisht të efektshme të (3-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)((1S,4R,6R)-6-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oksi)-2-azabiciklo[2.2.1]heptan-2-il)metanonit ose një kripë ose solvat i tij farmaceutikisht i pranueshëm dhe të paktën një mbushës farmaceutikisht i pranueshëm, për administrim oral.
12. Përbërja farmaceutike e pretendimit 11 në formën e një tablete, një kapsule, një tretësire, një emulsioni, ose një suspensioni.
13. Përbërja farmaceutike e pretendimit 11 në formën e një tablete.
14. Përbërja farmaceutike e pretendimit 13 ku mbushësat janë përzgjedhur nga tretësat inertë, agjentët shpërbërës, agjentët bashkues, agjentët lubrifikues, agjentët ëmbëlsues, agjentët aromatizues, agjentët ngjyrues dhe agjentët konservues.
15. Përbërja farmaceutike e pretendimit 14, ku mbushësit inertë janë përzgjedhur nga natriumi, karbonati i kalciumit, natriumi dhe fosfati i kalciumit, laktoza, niseshteja, sheqeri, glukozja, metil celuloza, stearat magnezi, manitol dhe sorbitol.
16. Përbërja farmaceutike e pretendimit 14, ku agjentët shpërbërës janë përzgjedhur nga niseshteja, polivinilpirrolidoni (PVP), glikolati i natriumit të niseshtesë, celuloza mikrokristalore, dhe acidi alginik.
17. Përbërja farmaceutike e pretendimit 14, ku agjentët bashkues janë përzgjedhur nga niseshteja dhe xhelatina.

18. Përbërja farmaceutike e pretendimit 14, ku agjentët lubrifikues janë përzgjedhur nga stearati i magnezit, acidi stearik dhe talku.
19. Përbërja farmaceutike e pretendimit 11 në formën e një kapsule.

(11) **8695**

(97) EP2809150 / 18/09/2019

(96) 13704329.5 / 01/02/2013

(22) 10/10/2019

(21) AL/P/ 2019/712

(54) **MINJ TË HUMANIZUAR QË SHPREHIN VARGJE TË RËNDA QË PËRMBAJNE DOMENE VL**

06/12/2019

(30) US 201261593463 P 01/02/2012 US and US 201261677538 P 31/07/2012 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) MACDONALD, Lynn (16 Gedney Way, White Plains, NY 10605); STEVENS, Sean (355 Berry Street, 413, San Francisco, CA 94158); MURPHY, Andrew, J. (10 Newton Court, Corton-on-Hudson, NY 10520); GURER, Cagan (8 Pamela Lane, Valhalla, NY 10595); MEAGHER, Karolina, A. (14 Church Street, 2nd Floor, Tarrytown, NY 10591)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një mi, gjenomi i të cilit përfshin:

(a) futjen e një ose më shumë segmenteve të gjenit VL human dhe të një ose më shumë segmenteve të gjenit JL human, në pjesën e sipërme të një gjeni të regjionit të pandryshueshëm të vargut të lehtë të imunoglobulinës së një miu, ku një apo më shumë nga segmentet e gjenit VL human dhe një apo më shumë nga segmentet e gjenit JL human është i lidhur në mënyrë funksionale me gjenin e regjionit të pandryshueshëm të vargut të lehtë të imunoglobulinës së miut;

(b) futjen e një ose më shumë segmenteve të gjenit VL human dhe të një ose më shumë segmenteve të gjenit JL human, në pjesën e sipërme të një gjeni të regjionit të pandryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës së miut, ku një apo më shumë nga segmentet e gjenit VL human dhe një apo më shumë nga segmentet e gjenit JL human është i lidhur në mënyrë funksionale me gjenin e regjionit të pandryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës së miut; dhe

(c) një sekuencë ektopike e acidit nukleik që kodon një proteinë ADAM6a të miut ose një fragment funksional të saj, dhe një sekuencë ektopike e acidit nukleik që kodon një proteinë ADAM6b të miut ose një fragment funksional të saj, ku proteinat ADAM6a dhe ADAM6b të miut ose fragmentet funksionale të tyre shprehen nga sekuencat ektopike të acidit nukleik,

ku miu shpreh një antitrop që përfshin (i) një polipeptid që përmban një domen të ndryshueshëm të vargut të lehtë human të lidhur me një domen të pandryshueshëm të vargut të rëndë të miut; dhe (ii) një

polipeptid që përmban një domen të ndryshueshëm të vargut të lehtë human të lidhur me një domen të pandryshueshëm të vargut të lehtë të miut.

2. Miu i pretendimit 1, ku gjeni i regjionit të pandryshueshëm të vargut të lehtë të imunoglobulinës së miut është një C κ e miut.

3. Miu i pretendimit 1 ose 2, ku njëri apo më shumë nga segmentet e gjenit VL human dhe njëri apo më shumë nga segmentet e gjenit JL human, në pjesën e sipërme të gjenit të regjionit të pandryshueshëm të vargut të lehtë të imunoglobulinës së miut, janë një apo më shumë segmente të gjenit V κ human dhe një apo më shumë segmente të gjenit J κ human.

4. Miu i cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku një apo më shumë nga segmentet e gjenit VL human dhe një apo më shumë nga segmentet e gjenit JL human, në pjesën e sipërme të gjenit të regjionit të pandryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës së miut, janë një apo më shumë segmente të gjenit V κ human dhe një apo më shumë segmente të gjenit J κ human.

5. Miu i cilitdo prej pretendimeve 1-4, ku sekuencat ektopike të acidit nukleik janë të pranishme ndërmjet dy prej një apo më shumë segmenteve të futura të gjenit VL human dhe një apo më shumë segmenteve të gjenit JL human të (b).

6. Miu i pretendimit 5, ku një apo më shumë nga segmentet e futura të gjenit VL human dhe një apo më shumë segmente të gjenit JL human janë segmente të gjenit të vargut të lehtë κ human ose segmente të gjenit të vargut të lehtë λ human.

7. Miu i cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku njëri apo më shumë nga segmentet e futura të gjenit VL human përfshijnë V κ 5-2 dhe V κ 4-1 dhe sekuencat ektopike të acidit nukleik që kodojnë proteinat ADAM6a dhe ADAM6b të miut ose fragmentet funksionale të tyre janë të pranishme ndërmjet V κ 5-2 dhe V κ 4-1.

8. Miu i cilitdo prej pretendimeve 1-6, ku njëri apo më shumë nga segmentet e futura të gjenit VL human përfshijnë V κ 4-1 dhe njëri apo më shumë prej segmenteve të futura të gjenit JL përfshijnë J κ 1 dhe sekuencat ektopike të acidit nukleik që kodojnë proteinat ADAM6a dhe ADAM6b të miut ose fragmentet funksionale të tyre janë të pranishme ndërmjet V κ 4-1 dhe J κ 1.

9. Miu i cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku miu përmban një ose më shumë segmente të gjenit VL endogjene dhe/ose një ose më shumë segmente të gjenit JL endogjene, që nuk janë në gjendje të riorganizohen për të formuar një sekuencë të ndryshueshme të vargut të lehtë të imunoglobulinës te miu.

10. Miu i cilitdo prej pretendimeve pararendëse, ku miu përfshin fshirjen ose zëvendësimin e një ose më shumë sekuencave të gjenit të vargut të rëndë të imunoglobulinës endogjene.

11. Një qelizë me origjinë nga miu i pretendimit 1.
12. Qeliza e pretendimit 11, ku qeliza është një qelizë B.
13. Një hibridomë e prodhuar nga qeliza B e pretendimit 12.
14. Një metodë për prodhimin e një antitrupi që lidhet me një antigjen të interesuar, ku metoda përfshin
 - (a) ekspozimin e një miu sipas pretendimit 1 në një antigjen të interesuar;
 - (b) izolimin e një ose më shumë qelizash B të miut, ku njëra apo më shumë prej qelizave B shpreh një antitrop që lidh antigjenin e interesuar;
 - (c) identifikimin e një sekuence të acidit nukleik që kodon një prej domeneve të ndryshueshme të vargut të lehtë të antitritpit që lidh antigjenin e interesuar, ku antitritpi përfshin një domen të ndryshueshëm të vargut të lehtë κ të imunoglobulinës humane të lidhur me një domen të pandryshueshëm të vargut të lehtë të miut dhe një domen të ndryshueshëm të vargut të lehtë κ të imunoglobulinës humane të lidhur me një domen të pandryshueshëm të vargut të rëndë të miut; dhe
 - (d) përdorimin e sekuencës së acidit nukleik (c) me një sekuencë acidi nukleik të regjionit të pandryshueshëm të imunoglobulinës humane për të prodhuar një antitrop human që lidhet me antigjenin e interesuar.

(11) **8696**

(97) EP3204378 / 10/07/2019

(96) 15782041.6 / 08/10/2015

(22) 10/10/2019

(21) AL/P/ 2019/713

(54) **DERIVATIVËT ACETAMIDE N-PIRIDINIL SI FRENUES TË RRUGËS SË SINJALIZIMIT WNT**

06/12/2019

(30) GB 201417829 08/10/2014 GB and GB 201511387 29/06/2015 GB

(71) Redx Pharma PLC

Block 33F, Mereside, Alderley Park, Alderley Edge,, Cheshire SK10 4TG, GB

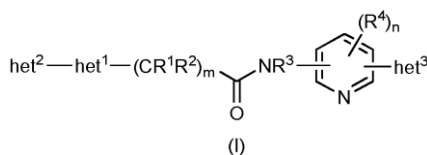
(72) BHAMRA, Inder (c/o Redx Pharma PLC, 2nd Floor, Biohub, Mereside, Alderley Park, Alderley Edge Cheshire SK10 4TF); BINGHAM, Matilda (c/o Redx Pharma PLC, 2nd Floor, Biohub, Mereside, Alderley Park, Alderley Edge Cheshire SK10 4TF); TESTAR, Richard (c/o Redx Pharma PLC, 2nd Floor, Biohub, Mereside, Alderley Park, Alderley Edge Cheshire SK10 4TF); SARGENT, Louise (c/o Redx Pharma PLC, 2nd Floor, Biohub, Mereside, Alderley Park, Alderley Edge Cheshire SK10 4TF); DONOGHUE, Craig (c/o Redx Pharma PLC, 2nd Floor, Biohub, Mereside, Alderley Park, Alderley Edge Cheshire SK10 4TF)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I):



ku

het¹ përfaqëson një sistem unazor heterociklik me 5 elemente zgjedhur nga të zëvendësuar ose të pazëvendësuar: pirazole, imidazole, oksazole, isoksazole, isotiazole, tiofene, furan, triazole, oksadiazole dhe tiadiazole, dhe kur zëvendësimi i sistemit unazor është zëvendësuar me 1, 2, ose 3 grupe zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën dukuri nga: halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, -OR^{A2}, -NR^{A2}R^{B2}, -CN, -SO₂R^{A2}, dhe C₃₋₆ cikloalkil;

het¹ ka një lidhje të het² dhe të -(CR¹R²)mC(O)NR³-, ku het² dhe -(CR¹R²)mC(O)NR³- janë lidhur te atomet jo të bashkëngjitur të het¹;

het² është një unazë heterociklike me 5 ose 6 elemente e cila mund të jetë e pazëvendësuar ose e zëvendësuar, dhe kur zëvendësimi i unazës është zëvendësuar me 1, 2 ose 3 grupe zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën dukuri nga: halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} dhe C₃₋₆ cikloalkil;

het³ është një unazë heterociklike me 5 ose 6 elemente ose një unazë fenil e cila mund të jetë e pazëvendësuar ose e zëvendësuar, dhe kur zëvendësimi i unazës është zëvendësuar me 1, 2 ose 3 grupe zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën dukuri nga: halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, -OR^{A1}, -NR^{A1}R^{B1}, -CN, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -C(O)NR^{A1}R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} dhe C₃₋₆ cikloalkil;

R¹ dhe R² janë zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën dukuri nga: H, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, -OR^{A3}, -NR^{A3}R^{B3} dhe C₃₋₆ cikloalkil;

R³ është zgjedhur nga: H, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, dhe C₃₋₆ cikloalkil;

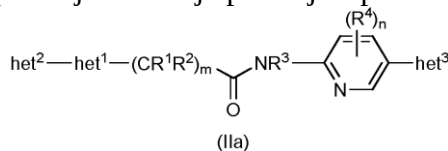
R⁴ është zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën dukuri nga: halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, -CN, -OR^{A4}, -NR^{A4}R^{B4}, -SO₂R^{A4}, C₃₋₆ cikloalkil dhe C₃₋₆ halocikloalkil;

m është zgjedhur nga, 1, 2 ose 3;

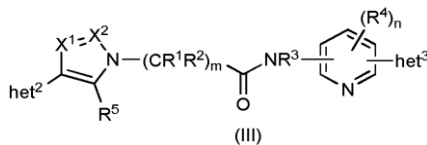
n është zgjedhur nga 0, 1 ose 2; dhe

R^{A1}, R^{B1}, R^{A2}, R^{B2}, R^{A3}, R^{B3}, R^{A4} dhe R^{B4} janë në secilën dukuri zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: H, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil.

2. Një përbërje e pretendimit 1, ku përbërja është një përbërje sipas formulës (IIa) ose (III):



ose



ku

X¹ dhe X² janë zgjedhur nga CR⁶ dhe N; dhe

R⁵ dhe R⁶ janë, në secilën dukuri, zgjedhur në mënyrë të pavarur nga: H, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, -OR^{A2},

NR^{A2}R^{B2}, -CN, -SO₂R^{A2}, dhe C₃₋₆ cikloalkil.

3. Një përbërje e pretendimit 1 ose pretendimit 2 e formulës (IIa), ku het¹ përfaqëson një sistem unazor heterociklik me 5 elemente që janë (A) ose (B):

(A) zgjedhur nga të zëvendësuar ose të pazëvendësuar: pirazole, imidazole, dhe triazole; ose

(B) zgjedhur nga të zëvendësuar ose të pazëvendësuar: imidazole, pirazole ose tiofene.

4. Një përbërje e çdo pretendimi të mëparshëm, ku:

het² është një unazë heterociklike me 5 ose 6 elemente e cila mund të jetë e pazëvendësuar ose e zëvendësuar, dhe kur zëvendësimi i unazës është zëvendësuar me 1, 2 ose 3 grupe të zgjedhur nga: halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ haloalkil, -OR^{A1}, -NO₂, -NR^{A1}C(O)R^{B1}, -NR^{A1}SO₂R^{B1}, -SO₂NR^{A1}R^{B1}, -SO₂R^{A1}, -C(O)R^{A1}, -C(O)OR^{A1} dhe C₃₋₆ cikloalkil;

duke siguruar që het² nuk është piridil; ose

het² përfaqëson një unazë të zgjedhur nga të zëvendësuar ose të pazëvendësuar: pirazole, imidazole, piridine, pirazine, pirimidine, piridazine, piran, tetrahydropiran, dihydropiran, piperidine, piperazine, morfoline, tiomorfoline, oksazine, dioksine, dioksane, tiazine, oksatiane dhe ditiane.

5. Një përbërje e çdo pretendimi të mëparshëm, ku het³ përfaqëson unazë me 6 elemente të ngopur ose të pangopur, aromatike e cila është e pazëvendësuar ose e zëvendësuar dhe përfshin të paktën një atom nitrogjen, në mënyrë opsionale ku het³ përfaqëson një unazë të zgjedhur nga të zëvendësuar ose të pazëvendësuar: pirimidine, pirazine, piridazine, piperazine, dioksine, dioksane, morfoline dhe tiomorfoline.

6. Një përbërje e çdo pretendimi të mëparshëm, ku R¹ dhe R² mund të zgjidhet në mënyrë të pavarur në secilën dukuri nga: H, klor, fluoro, metil, etil, trifluorometil, trifluoroetil, -OCF₃, -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, dhe -NMe₂.

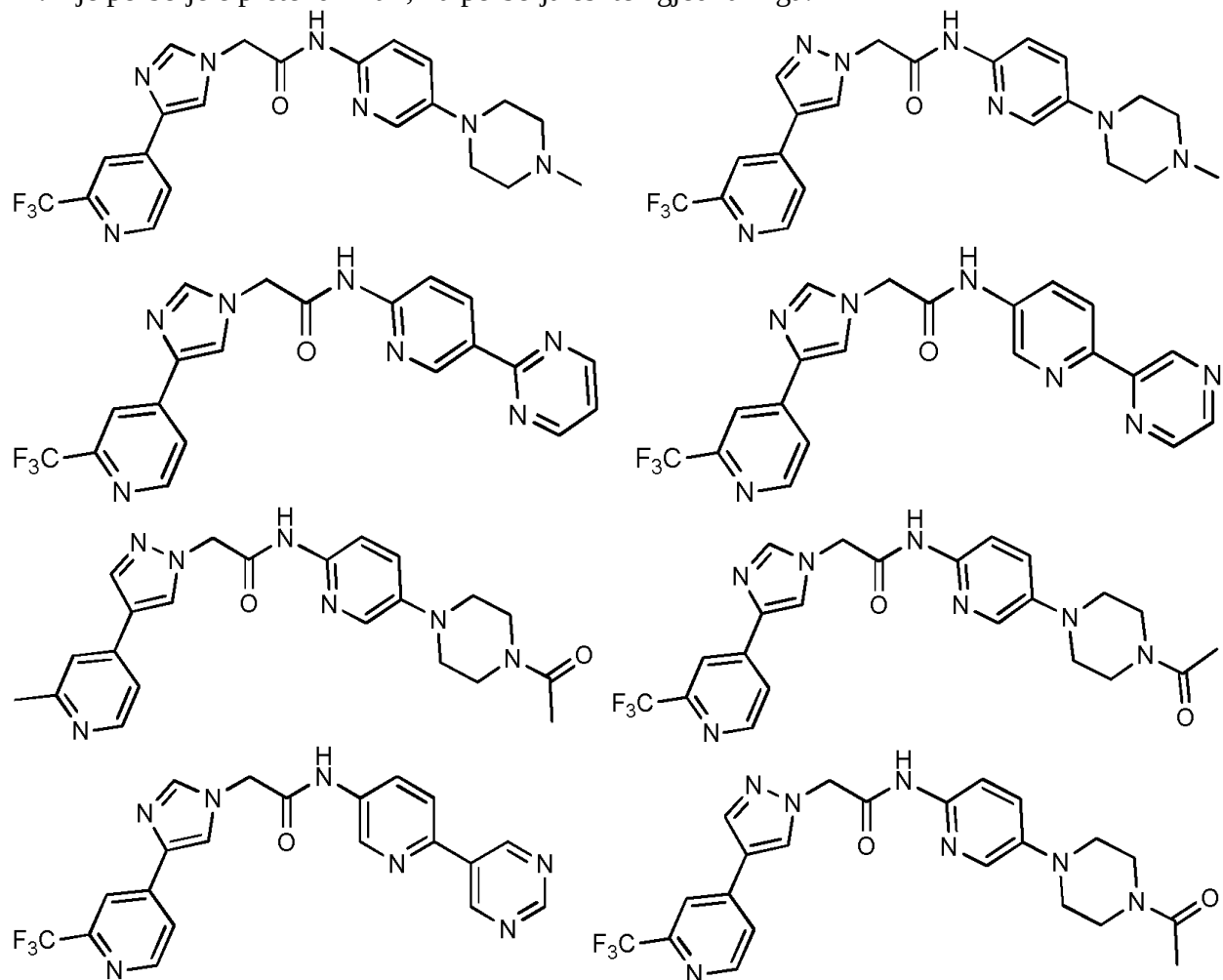
7. Një përbërje e çdo pretendimi të mëparshëm, ku R³ është H ose metil.

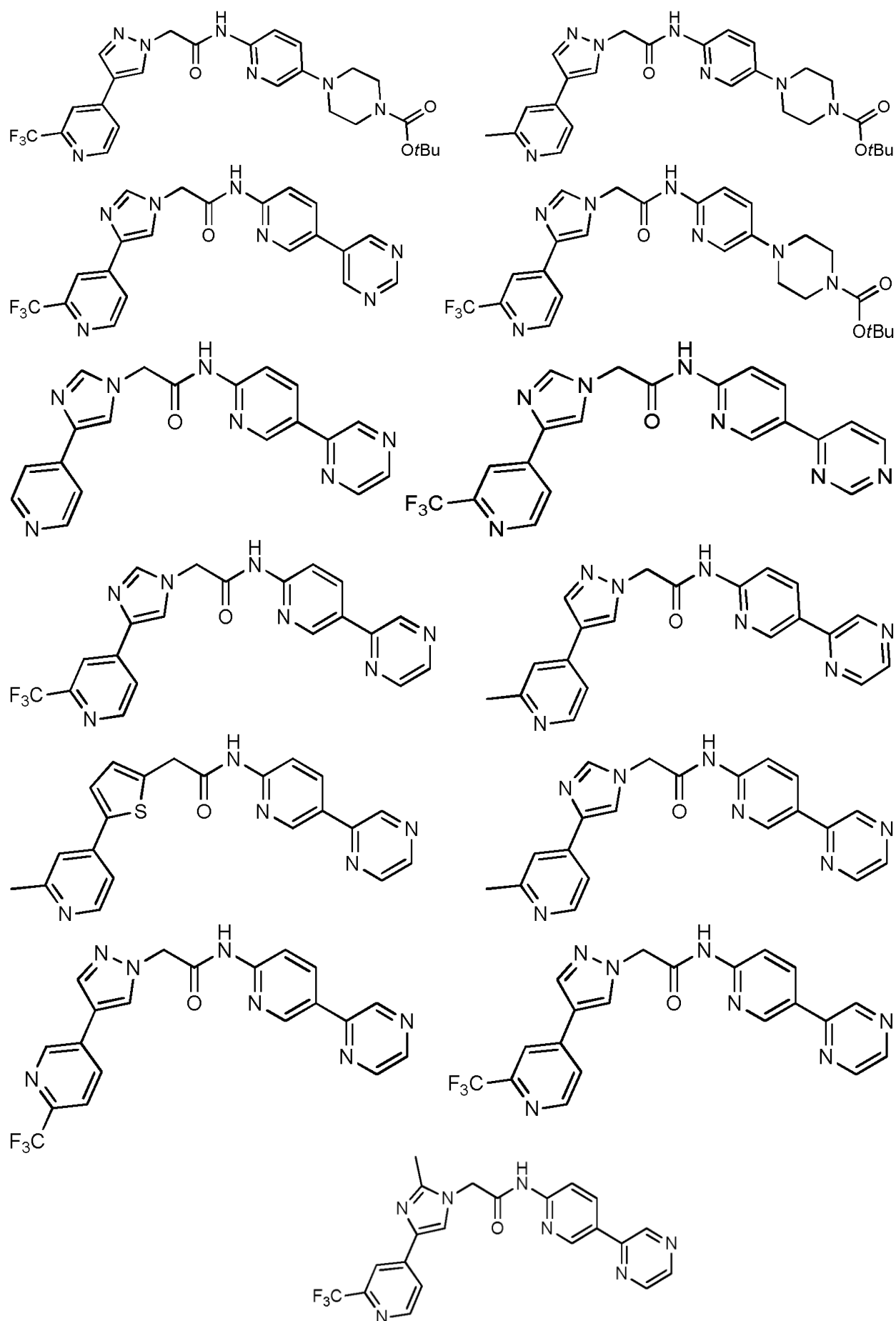
8. Një përbërje e çdo pretendimi të mëparshëm, ku R⁴ është zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën dukuri nga: H, klor, fluoro, metil, etil, trifluorometil, trifluoroetil, -OCF₃, -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, dhe -NMe₂.

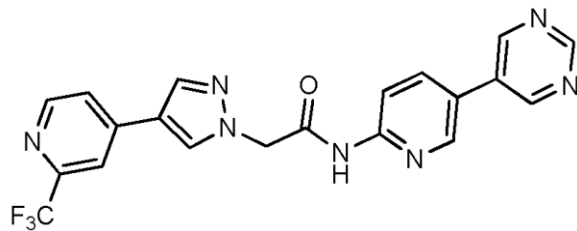
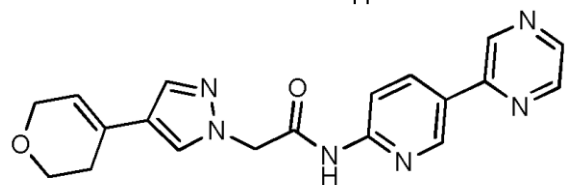
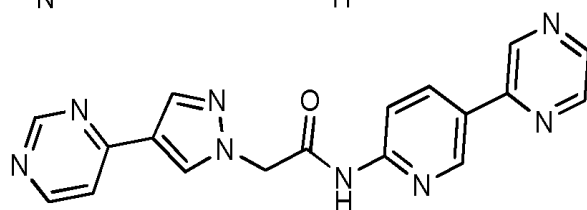
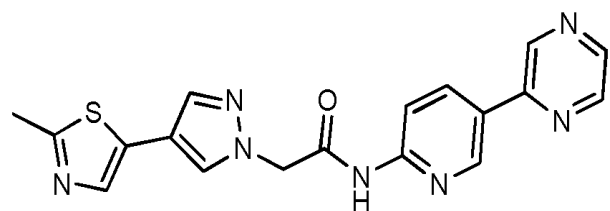
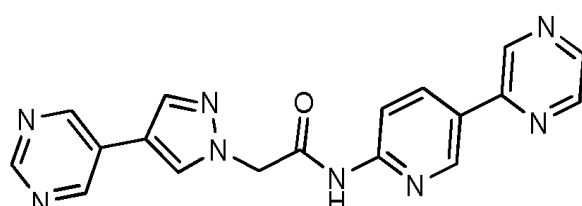
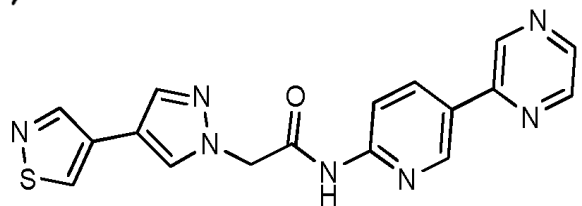
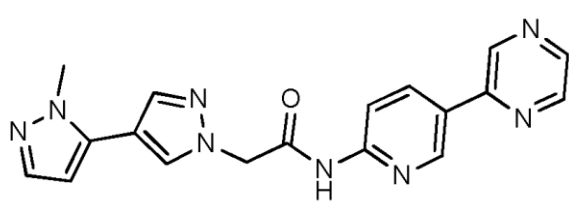
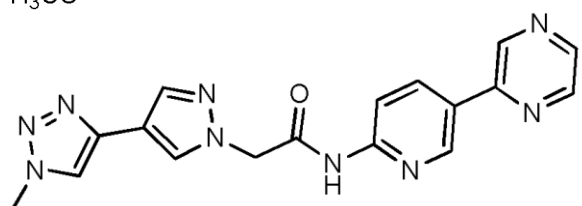
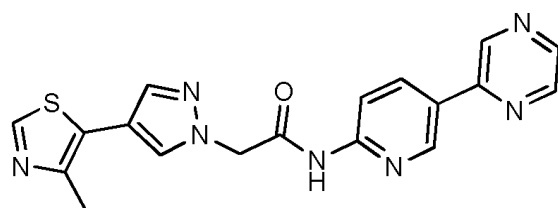
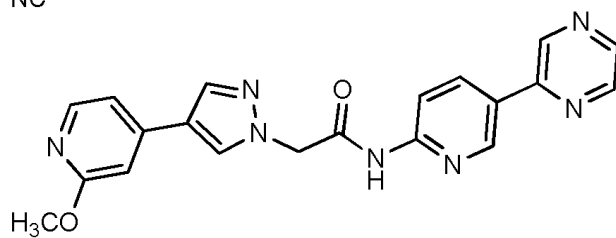
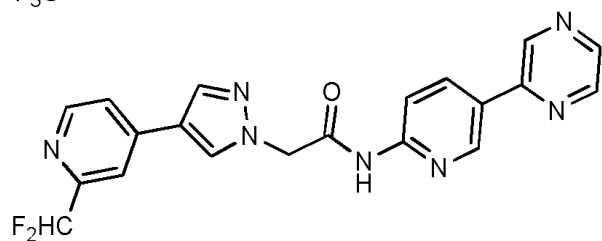
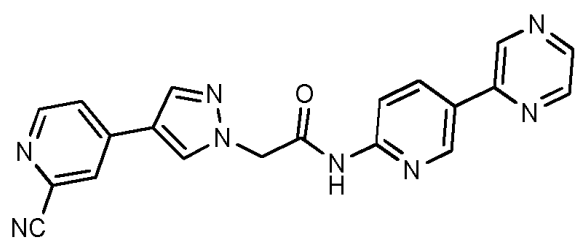
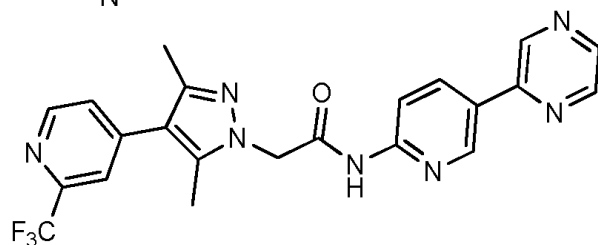
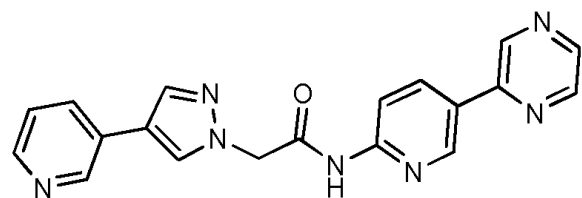
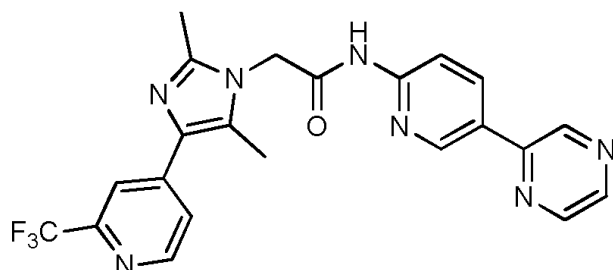
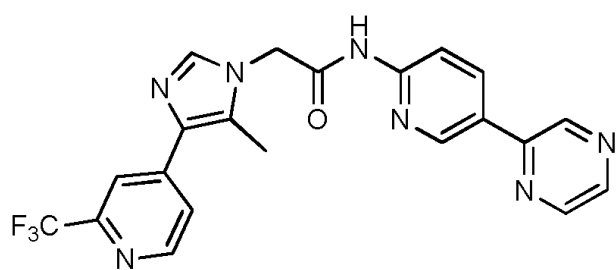
9. Një përbërje e çdo pretendimi të mëparshëm, ku m është 1.

10. Një përbërje e çdo pretendimi të mëparshëm, ku n është 0.

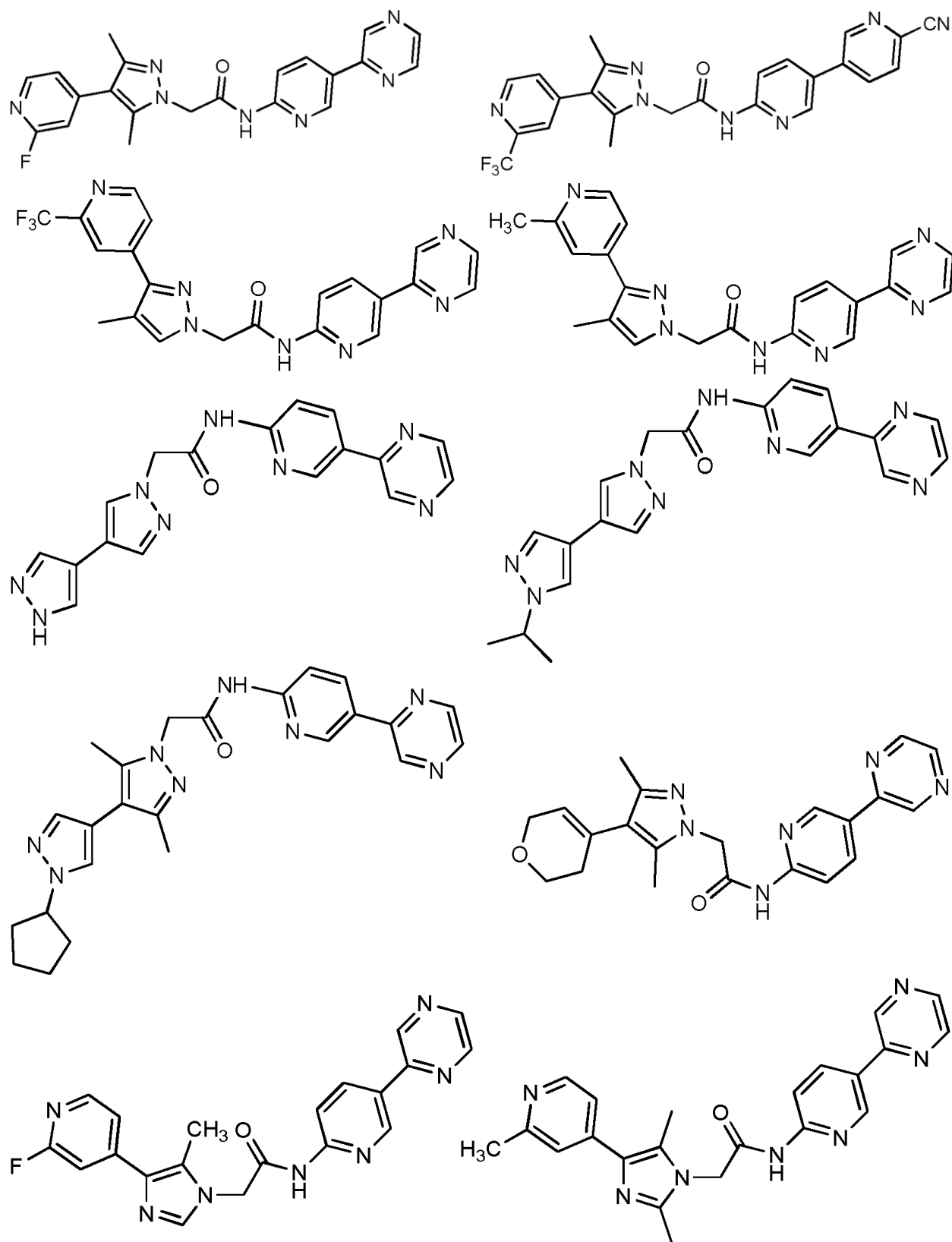
11. Një përbërje e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga:

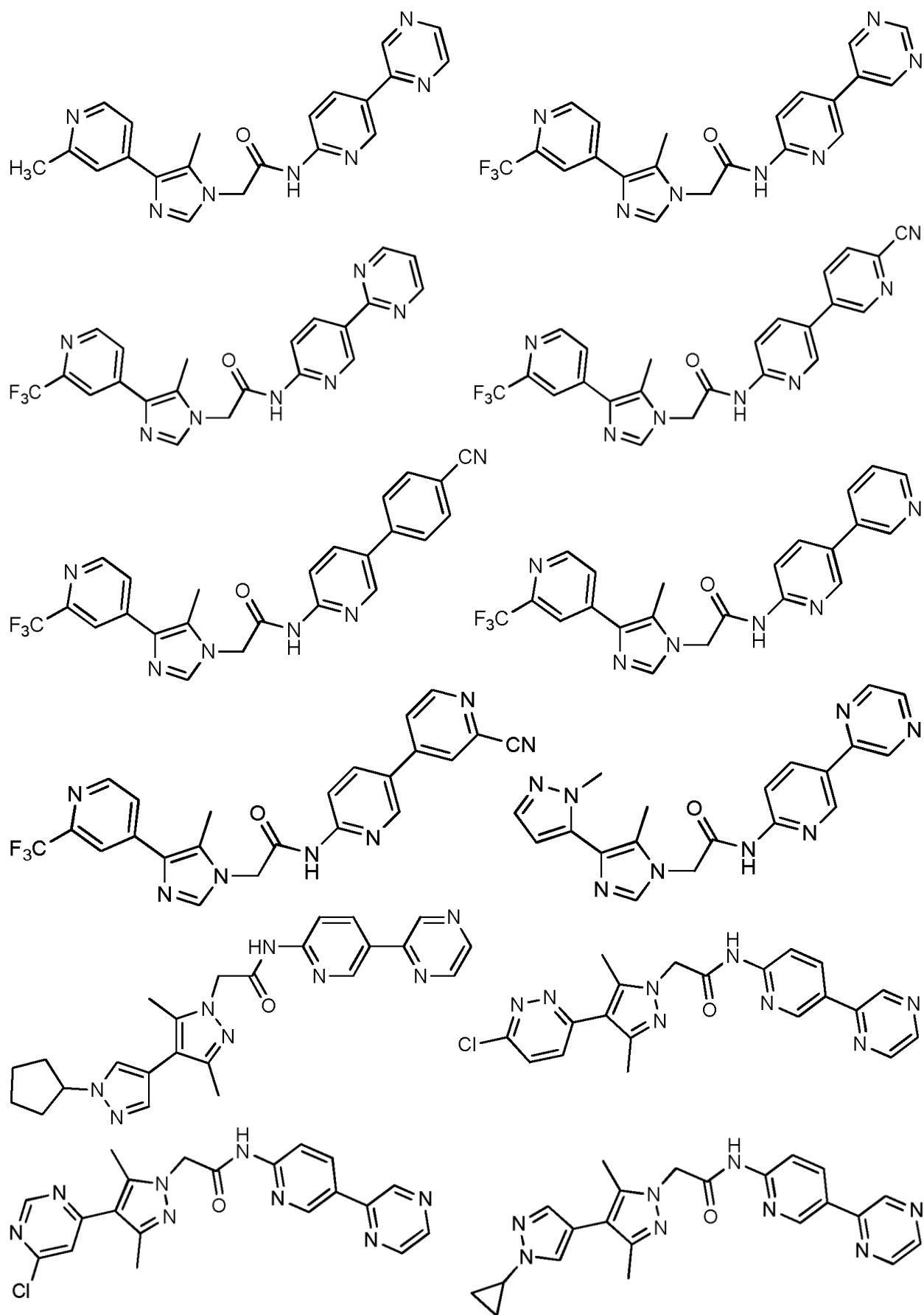


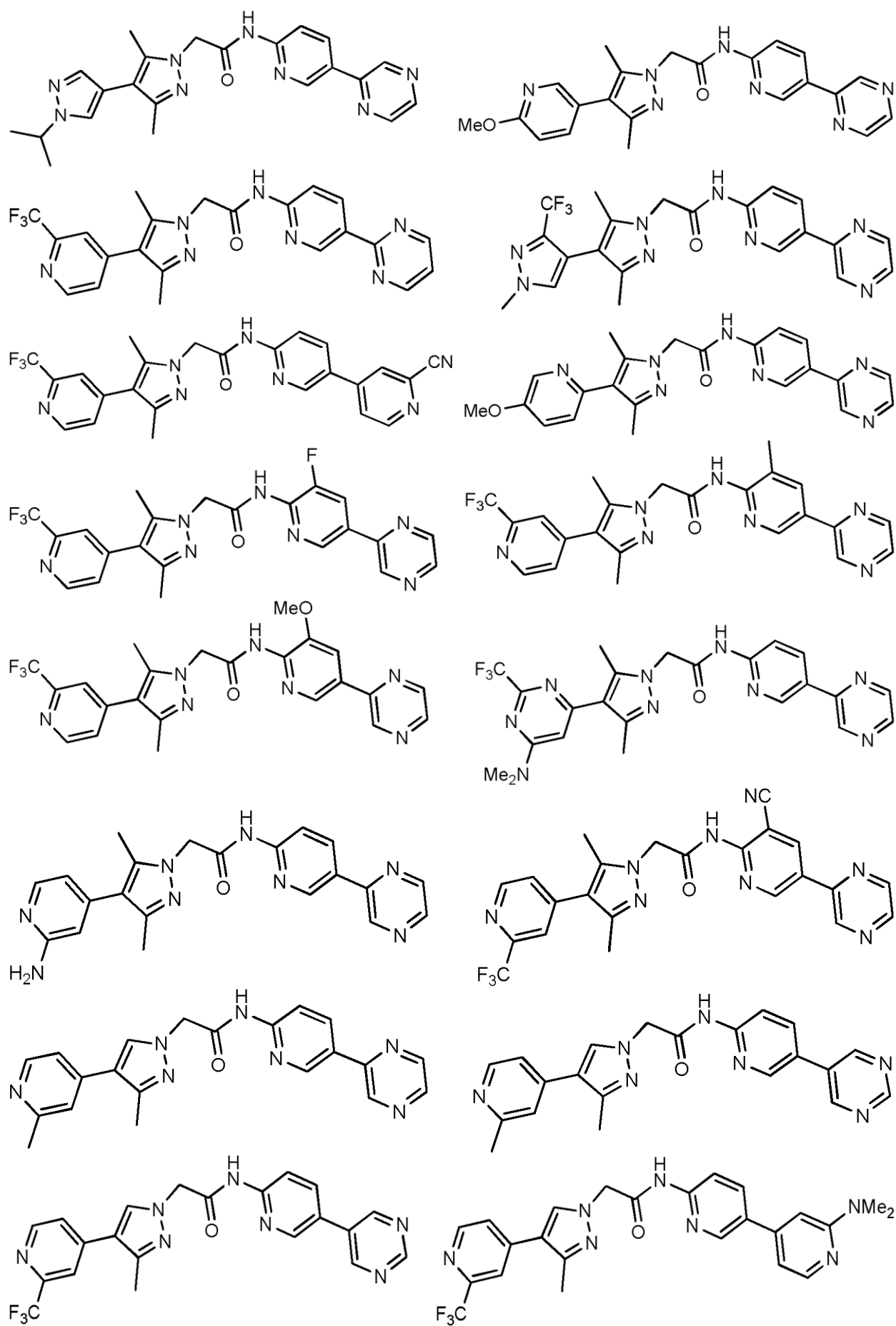




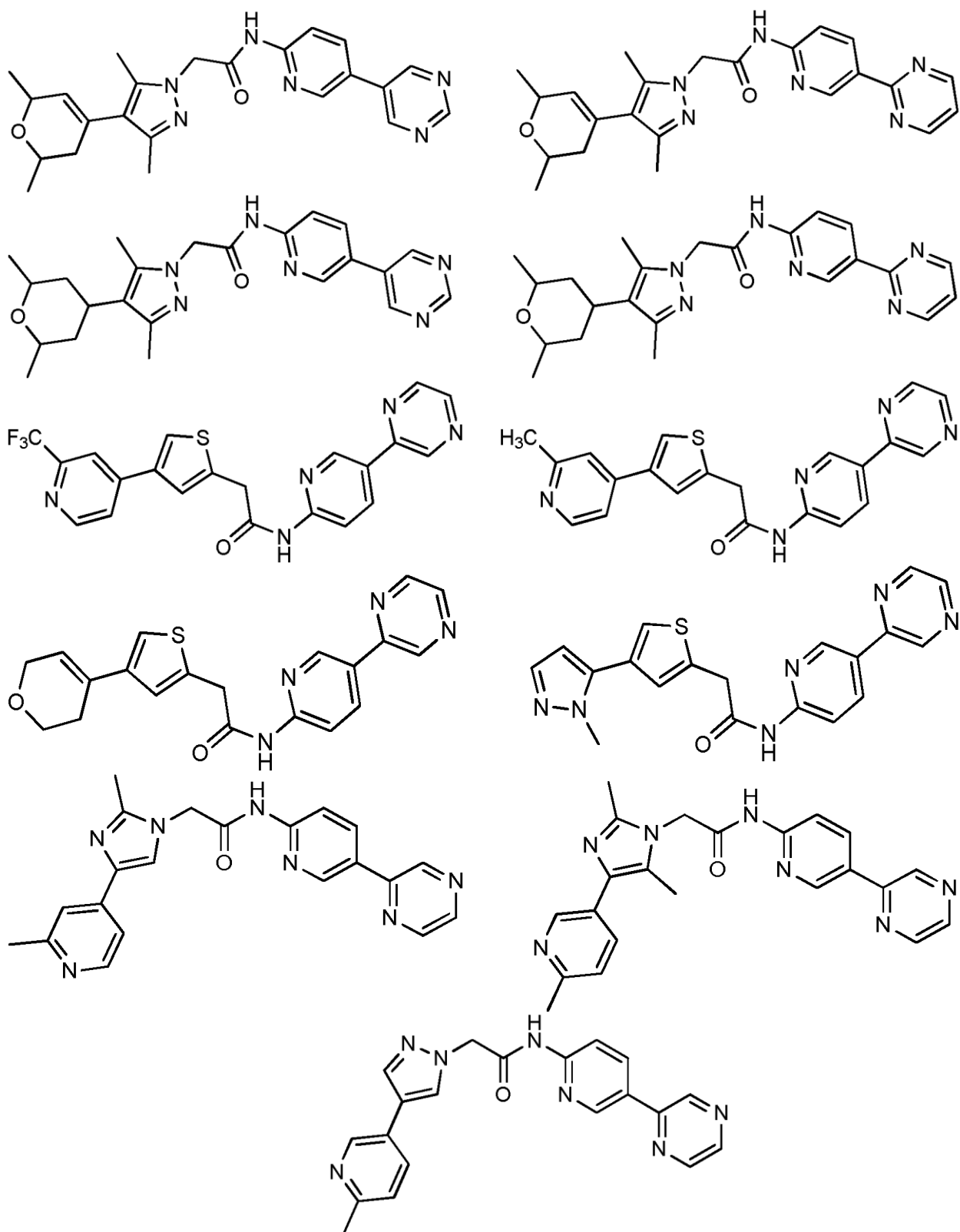


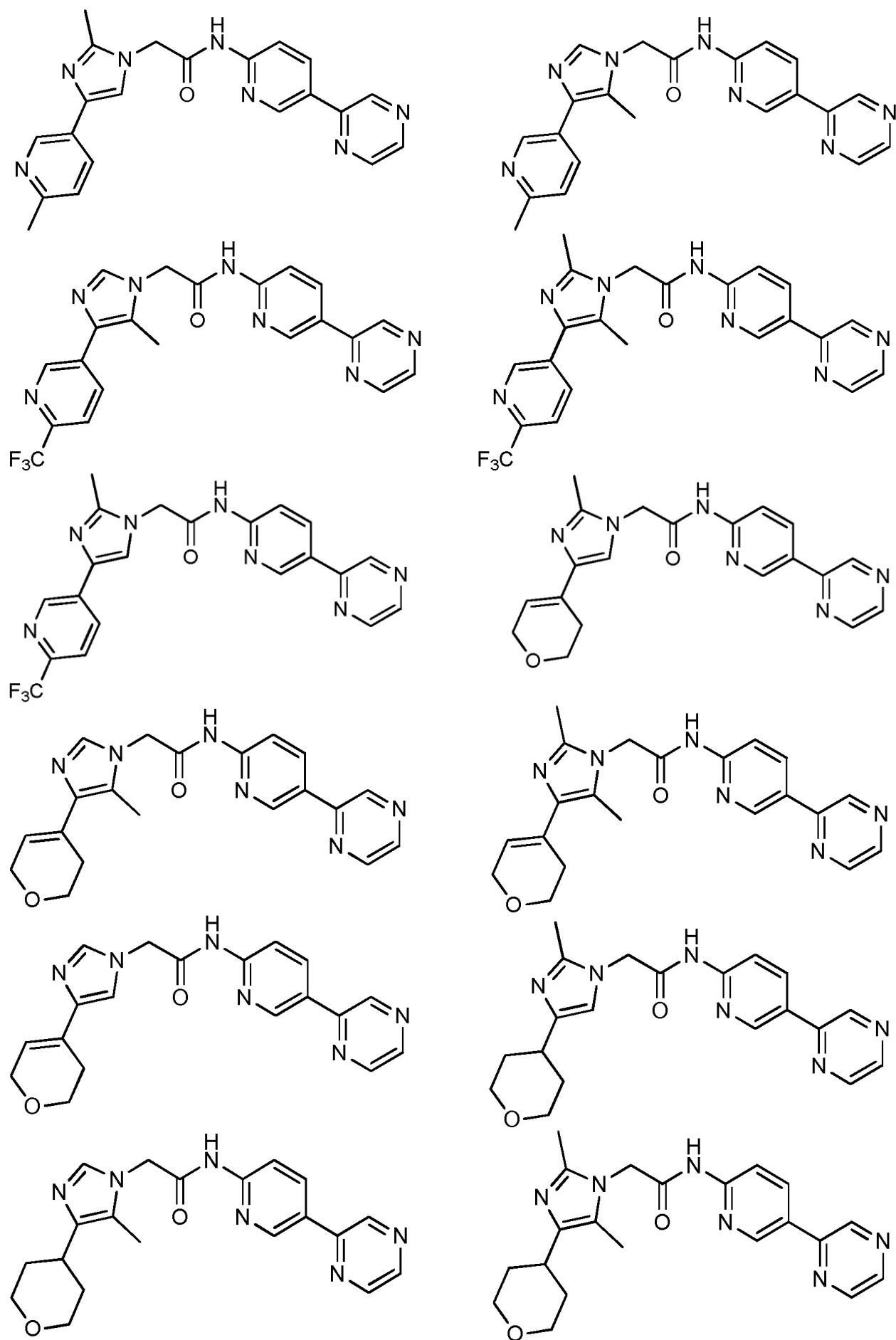


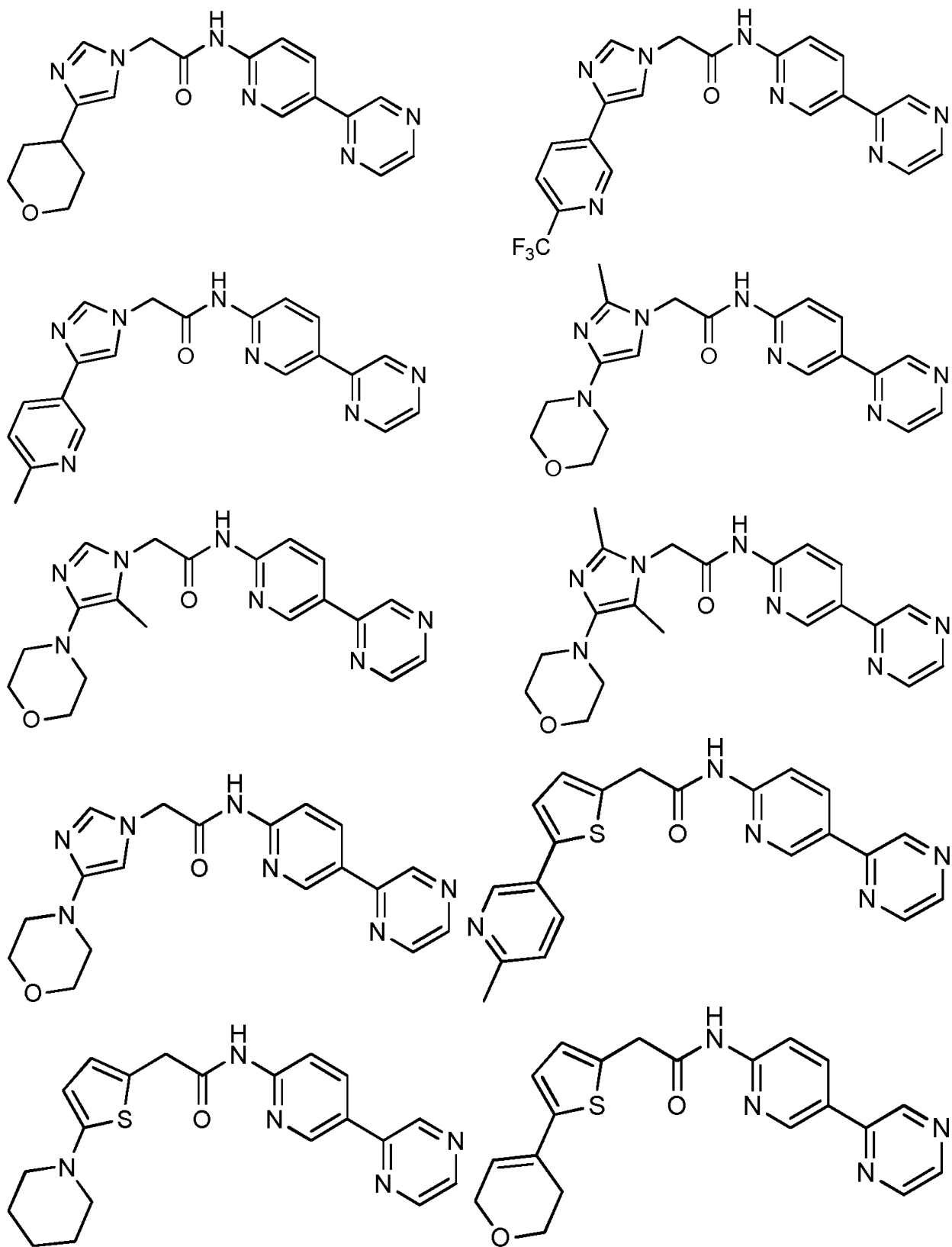


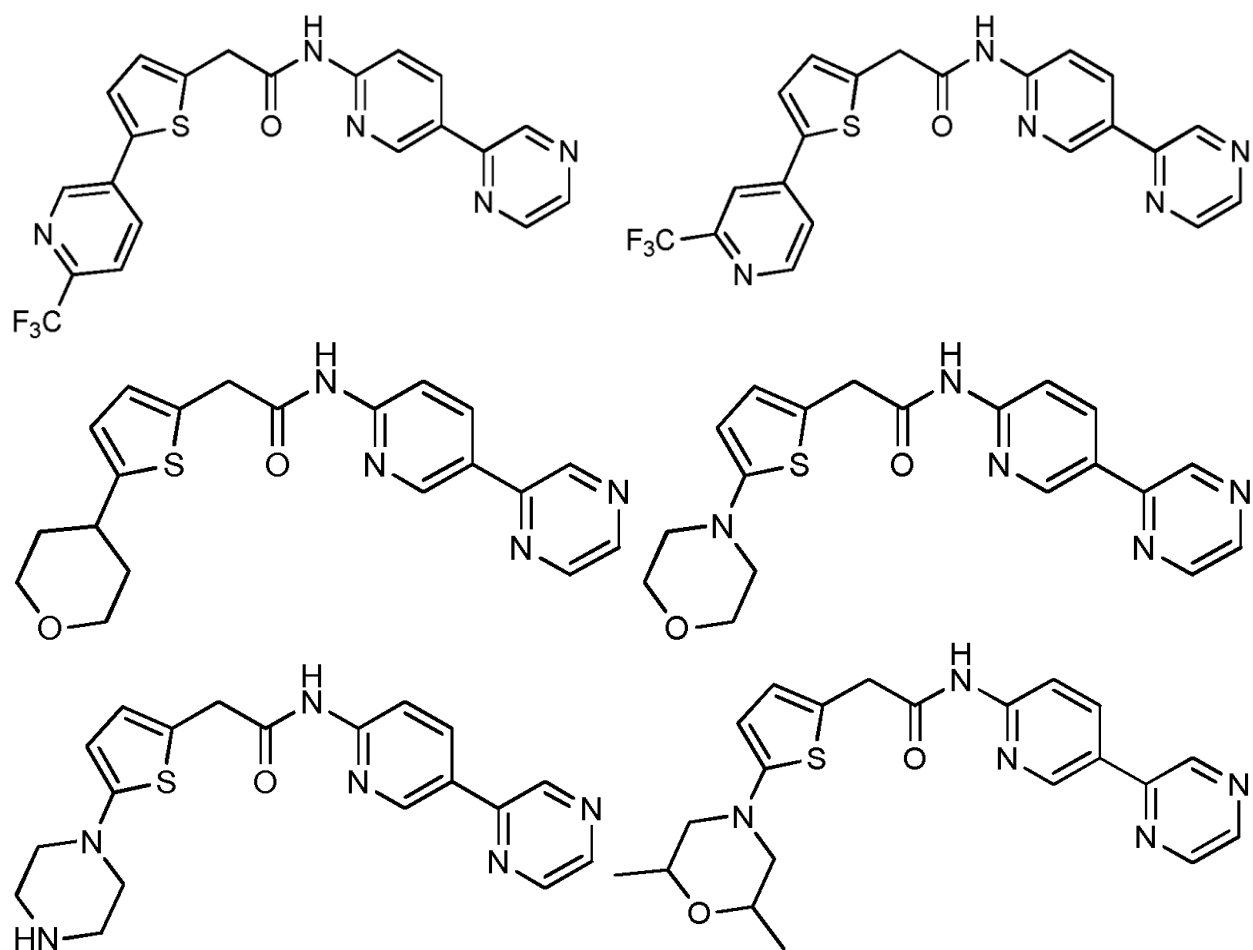












12. Përbërja e çdo pretendimi të mëparshëm për përdorim si një medikament.

13. Përbërja e çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 11, ku përbërja është për përdorim në modulimin e sinjalizimit të Wnt.

14. Përbërja e çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 11 për përdorim në trajtimin e një gjendje e cila mund të modulohet nga frenimi i Porcn, në mënyrë opsionale ku gjendja e trajtueshme nëpërmjet frenimit të Porcn është zgjedhur nga: kanceri, sarkoma, melanoma, kanceri i lëkurës, tumoret hematologjike, limfoma, karcinoma, dhe leukemia, në mënyrë opsionale më tej ku gjendja është zgjedhur nga: karcinoma qelizore skuamoze e ezofagut, kanceri i stomakut, glioblastomat, astrocitomat; retinoblastoma, osteosarkoma, kondrosarkoma, sarkoma e Ewing, rabdomiosarkoma, tumori i Wilm, karcinoma e qelizës bazale, kanceri i mushkërive të qelizës jo të vogël, tumori i trurit, kanceri i prostatës i hormonit refraktar, kanceri i prostates, kancer metastatik i gjirit, kanceri i gjirit, kanceri metastatik i pankreasit, kanceri pankreatik, kanceri kolorektal, kanceri i qafës së mitrës, karcinoma qelizore skuamoze e kokës dhe qafës dhe kanceri i kokës dhe neck ose ku gjendja është zgjedhur nga: fibroza e lëkurës, fibroza pulmonare idiopatike, fibroza intersticiale renale, fibrozë e mëlçisë, proteinuria, refuzimi i graftit të veshkave, osteoartriti, sëmundja e Parkinsonit, edema cistoide makulare, edema makulare cistoide e lidhur me uveitisin, retinopaia, retinopatia diabetike dhe retinopatia e parakohshme.

15. Përbërja e çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 11 për përdorim në trajtimin e një gjendje të zgjedhur nga: kanceri, sarkoma, melanoma, kanceri i lëkurës, tumoret hematologjike, limfoma, karcinoma, dhe leukemia.

16. Përbërja e pretendimit 15, ku gjendja është zgjedhur nga: karcinoma qelizore skuamoze e ezofagut, kanceri i stomakut, glioblastomat, astrocitomat; retinoblastoma, osteosarkoma, kondrosarkoma, sarkoma e Ewing, rabdomiosarkoma, tumori i Wilm, karcinoma e qelizës bazale, kanceri i mushkërive i qelizës jo të vogël, tumor ii trurit, kanceri i prostatës i hormonit refraktar, kanceri i prostatës, kancer metastatik i gjirit, kanceri i gjirit, kanceri pankreatik metastatik, kanceri pankreatik, kanceri kolorektal, kanceri cervical, karcinoma qelizore skuamoze e kokës dhe qafës dhe kanceri i kokës dhe qafës.

17. Përbërja e pretendimit 15, ku gjendja është zgjedhur nga: fibroza e lëkurës, fibroza pulmonare idiopatike, fibroza intersticiuale renale, fibroza e mëlçisë, proteinuria, refuzimi i graftit të veshkave, osteoartriti, sëmundja e Parkinsonit, edema cistoide makulare, edema makulare cistoide e lidhur me uveitisin, retinopatia, retinopatia diabetike dhe retinopatia e parakohshme.

18. Një formulim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 11 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

19. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 18, ku kompozimi farmaceutik është një produkt kombinimi që përfshin një agjent shtesë aktiv farmaceutikisht.

(11) **8708**

(97) EP3317286 / 11/09/2019

(96) 16733102.4 / 01/07/2016

(22) 10/10/2019

(21) AL/P/ 2019/714

(54) **DERIVATIVËT E CIKLIZUAR TË SULFAMOILARILAMIDEVE DHE PËRDORIMI I TYRE SI MEDIKAMNETE PËR TRAJTIMIN E HEPATITIT B**

16/12/2019

(30) EP 15175021 02/07/2015 EP; EP 15189903 15/10/2015 EP; EP 15201332 18/12/2015 EP and EP 16157726 26/02/2016 EP

(71) Janssen Sciences Ireland Unlimited Company

Barnahely, Ringaskiddy, Co Cork, IE

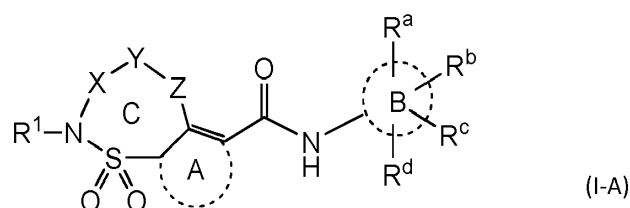
(72) HU, Lili (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); VANDYCK, Koen (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); ROMBOUTS, Geert (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); VERSCHUEREN, Wim, Gaston (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); LAST, Stefaan, Julien (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); HACHÉ, Geerwin, Yvonne, Paul (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); VENDEVILLE, Sandrine, Marie, Helene (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); DEMIN, Samuël, Dominique (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); GROSSE, Sandrine, Céline (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); PIETERS, Serge, Maria, Aloysius (c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse)

(74) Krenar LOLOÇI

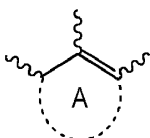
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I-A)



ose një formë stereoizomere ose tautomerike e saj, ku



përfaqëson një aril monociklik me 5 ose 6 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome, arili i tillë i zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi përbërë prej C_1 - C_3 alkil, C_3 - C_4 cikloalkil, -CN dhe halogjen;



përfaqëson një fenil ose piridil;

X përfaqëson $-CR^2R^3$ -;

Y përfaqëson C_1 - C_7 alkanediol ose C_2 - C_7 alkenediil, secili zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_4 alkil, fluoro, dhe -OH;

Z përfaqëson një heteroatom ose një lidhje të vetme;

R^a , R^b , R^c dhe R^d janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metil, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3 - C_4 cikloalkildhe $-C_1$ - C_4 alkil;

R^1 është hidrogjen ose C_1 - C_{10} alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, fluoro, dhe okso;

R^2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen; C_1 - C_{10} alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, fluoro, metoksi, okso, dhe $-C(=O)OC_1$ - C_4 alkil; C_1 - C_3 alkil- R^7 ; C_2 - C_4 alkinil; një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N; dhe aril monociklik që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome; ku C_1 - C_3 alkil- R^7 , unaza e ngopur me 3-7 elemente ose arili monociklik janë secili të zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë zëvendësues R^8 ;

R^3 është hidrogjen ose C_{1-6} alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me -OH;

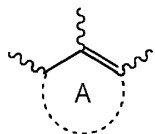
ose R^2 dhe R^3 të marra së bashku me atomin karbon të cilin ato janë bashkëngjitur formojnë një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome

secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N, dhe që janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, fluoro, metoksi, okso, $-C(=O)OC_1$ - C_4 alkil, benzil, dhe C_1 - C_4 alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro dhe/ose -OH;

R^7 përfaqëson një aril monociklik që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome, dhe që janë zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në

mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halo dhe C_{1-3} alkil; një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N; ose $-NR^9R^{10}$;
ku R^9 dhe R^{10} janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni dhe C_1-C_3 alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues fluoro;
secili R^8 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, fluoro, metoksi, okso, -C(=O)OC₁₋₄alkil, C₁₋₄alkiloksiC₁₋₄alkiloksi, dhe C₁₋₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro dhe/ose -OH;
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku



përfaqëson një aril monociklik me 5 ose 6 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome, arili i tillë që është zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë opsionale nga grupi i përbërë prej C_1-C_3 alkil;



përfaqëson një fenil ose piridil;

X përfaqëson $-CR^2R^3-$;

Y përfaqëson C_1-C_7 alkanediol ose C_2-C_7 alkenediil që janë secili të zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_1-C_4 alkil dhe -OH;

Z përfaqëson një heteroatom ose një lidhje të vetme;

R^a , R^b , R^c dhe R^d janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, $-CHF_2$, $-CF_2$ -metil, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-CN$, C_3-C_4 cikloalkil dhe $-C_1-C_4$ alkil;

R^1 është hidrogjen ose C_1-C_6 alkil, C_1-C_6 alkil i tillë që është zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, luoro, okso, dhe C_1-C_4 alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë fluoro dhe/ose -OH;

R^2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1-C_6 alkil, C_1-C_3 alkil- R^7 , një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N, dhe aril monociklik që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome, C_1-C_3 alkil- R^7 i tillë, unazë e ngopur me 3-7 elemente ose aril monociklik që janë zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë R^8 ;

R^3 është hidrogjen ose C_{1-6} alkil;

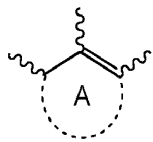
ose R^2 dhe R^3 të marra së bashku formojnë së bashku me atomin karbon te i cili ata janë bashkëngjitur një unazë të ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N, unaza e ngopur me 3-7 elemente e tillë që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë R^8 ;

R^7 përfaqëson një aril monociklik që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome; një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N; ose $-NR^9R^{10}$;

ku R^9 dhe R^{10} janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni dhe C_1-C_3 alkil;

secili R^8 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, Fluoro, metoksi, okso, -C(=O)OC₁₋₄alkil dhe C₁₋₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro dhe/ose -OH.

3. Përbërja sipas pretendimit 1, ku



përfaqëson një aril monociklik me 5 ose 6 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome, i tillë aril që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej C₁₋₃alkil, C₃₋₄cikloalkil, -CN dhe halogjen;



përfaqëson një fenil ose piridil;

X përfaqëson $-CR^2R^3-$;

Y përfaqëson C₁₋₇alkanedioli ose C₂₋₇alkenedioli që janë secili të zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C₁₋₄alkil dhe -OH;

Z përfaqëson një heteroatom ose një lidhje të vetme;

R^a , R^b , R^c dhe R^d janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, -CHF₂, -CF₂-metil, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, C₃₋₄cikloalkil dhe -C₁₋₄alkil;

R^1 është hidrogjen ose C₁₋₆alkil, i tillë C₁₋₆alkil që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, Fluoro, okso, dhe C₁₋₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë fluoro dhe/ose -OH;

R^2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C₁₋₆alkil, C₁₋₃alkil- R^7 , një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të

pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N, dhe aril monociklik që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome, i tillë C_1-C_3 alkil- R^7 , unazë e ngopur me 3-7 elemente ose aril monociklik që është zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë R^8 ;

R^3 është hidrogjen;

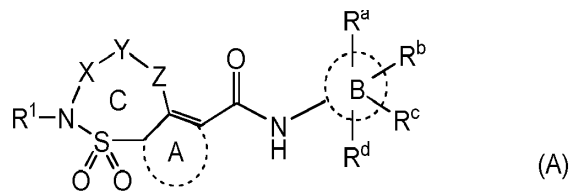
ose R^2 dhe R^3 të marra së bashku formojnë së bashku me atomin e karbonit të cili ato janë bashkëngjitur një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N, e tillë unazë e ngopur me 3-7 elemente që është zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë R^8 ;

R^7 përfaqëson një aril monociklik që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome; një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N; ose $-NR^9R^{10}$;

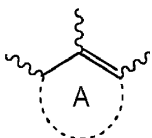
ku R^9 dhe R^{10} janë secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni dhe C_1-C_3 alkil;

secili R^8 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, Fluoro, metoksi, okso, -C(=O)OC₁-C₄alkil dhe C₁-C₄alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga fluoro dhe/ose -OH.

4. Përbërja sipas pretendimit 1 ose 3, që ka Formulën (A)



ose një formë stereoizomere ose tautomerike e saj, ku:



përfaqëson një aril monociklik me 5 ose 6 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome, i tillë aril i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë metil, -CN ose halogjen;



përfaqëson një fenil ose piridil;

X përfaqëson $-CR^2 R^3$;

Y përfaqëson një C_1-C_7 alkanediol ose C_2-C_7 alkenediil secili i zëvendësuar në mënyrë opsionale më një ose më shumë C_1-C_4 alkil ose -OH;

Z përfaqëson një heteroatom ose një lidhje të vetme;

R^a , R^b , R^c dhe R^d janë të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, halogjen, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_2$ -metil, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CN}$, C_3 - C_4 cikloalkildhe $-\text{C}_1$ - C_4 alkil;

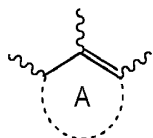
R^1 është hidrogjen ose C_1 - C_6 alkil, i tillë C_1 - C_6 alkil që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, Fluoro, okso, dhe C_1 - C_4 alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë fluoro dhe/ose -OH;

R^2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, C_1 - C_3 alkil- R^7 , një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N, dhe aril monociklik që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome, i tillë C_1 - C_3 alkil- R^7 , unaza e ngopur me 3-7 elemente ose aril monociklik që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë R^8 ; R^3 është hidrogjen;

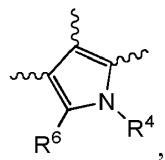
ose R^2 dhe R^3 të marra së bashku formojnë bashkë me atomin karbon te i cili ato janë bashkëngjitur një unazë e ngopur me 3-7 elemente që përmban në mënyrë opsionale një ose më shumë heteroatome secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej O, S dhe N, e tillë unazë e ngopur me 3-7 elemente e zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë R^8 ; R^7 përfaqëson një aril monociklik që përmban në mënyrë opsionale një ose dy heteroatome; secili R^8 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, fluoro, metoksi, okso, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1$ - C_4 alkil dhe C_1 - C_4 alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë fluoro dhe/ose -OH;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj.

5. Përbërja sipas pretendimit 1, ku

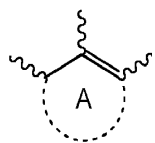


përfaqëson

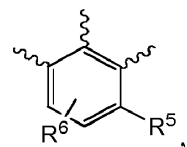


ku R^4 është hidrogjen, $-\text{C}_1$ - C_3 alkil ose C_3 - C_4 cikloalkil; dhe R^6 është zgjedhur nga hidrogjen, metil, $-\text{CN}$ dhe halogjen.

6. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku



përfaqëson



ku R^5 është hidrogjen ose halogjen; dhe R^6 është zgjedhur nga hidrogjen, metil, -CN dhe halogjen.

7. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku unaza C përbëhet prej 6 deri në 8 atome.

8. Përbërja sipas pretendimit 5 ose 7, ku R^4 është metil.

9. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 8 ku R^6 është hidrogjen.

10. Përbërja sipas pretendimit 1, ku R^2 është C_1 - C_6 alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues secili të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -OH, fluoro, dhe metoksi.

11. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku



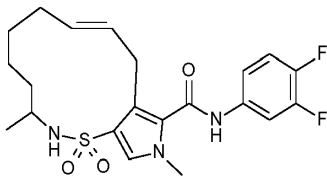
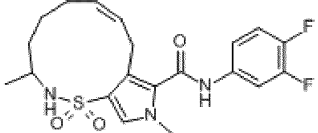
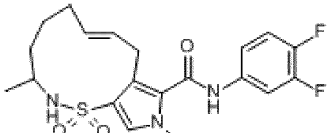
Përfaqëson fenil, dhe R^a është zgjedhur nga hidrogjen dhe halogjen; R^b është hidrogjen ose një halogjen; R^c është zgjedhur nga halogjen, CH_3 , CHF_2 , CF_3 , dhe -CN; dhe R^d është zgjedhur nga hidrogjen dhe halogjen.

12. Përbërja sipas pretendimit 1, ku R^2 është C_1 - C_4 alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë fluoro.

13. Përbërja sipas pretendimit 1, ku R^2 është C_1 - C_6 alkil i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues -OH.

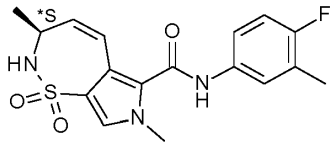
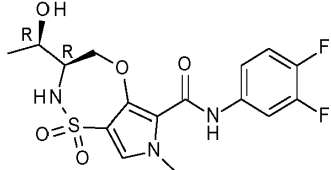
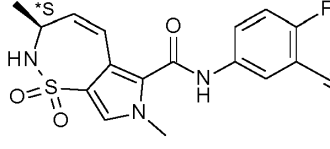
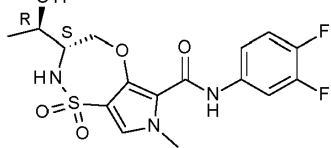
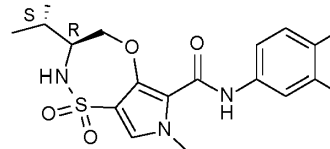
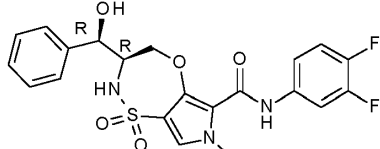
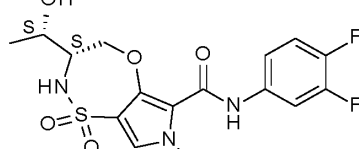
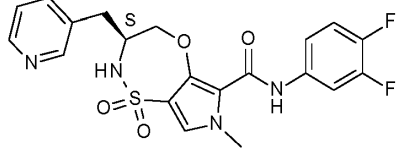
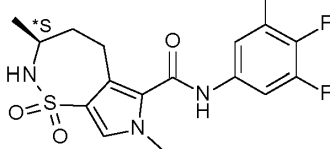
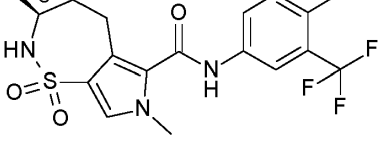
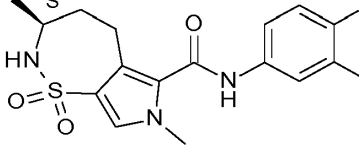
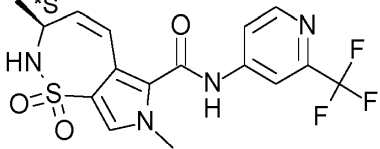
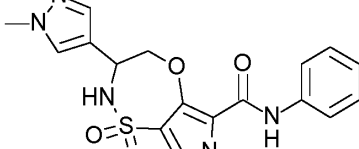
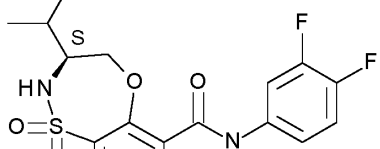
14. Përbërja sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme ku R^1 është hidrogjen.

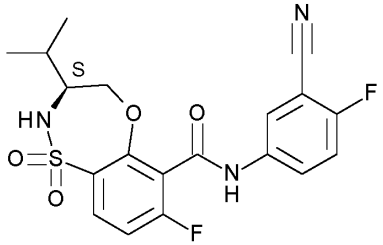
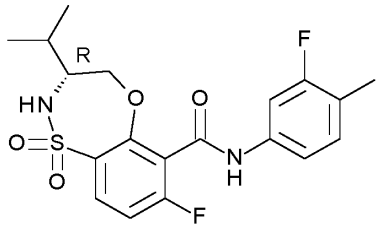
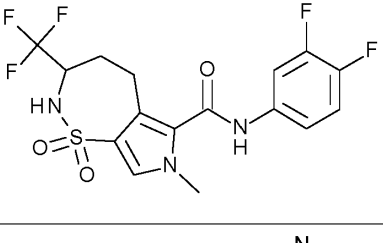
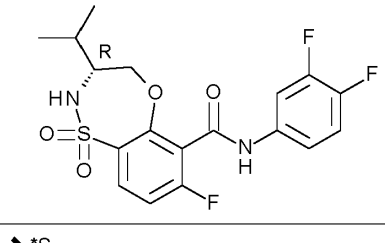
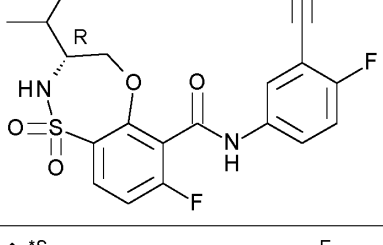
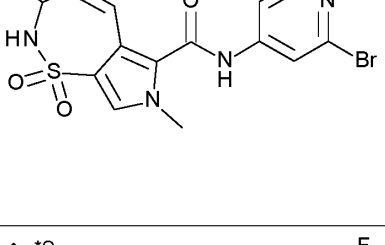
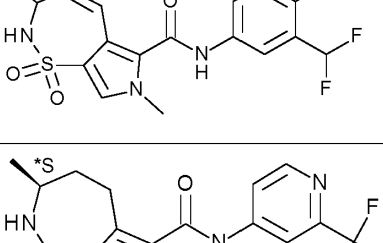
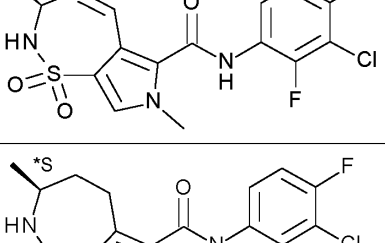
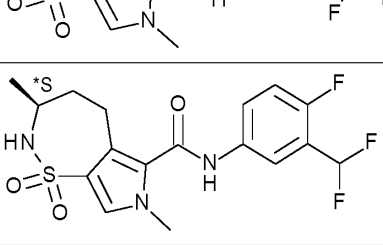
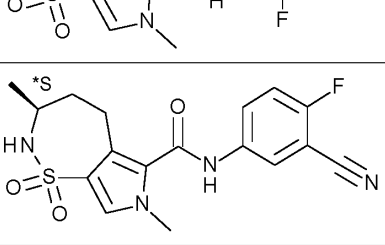
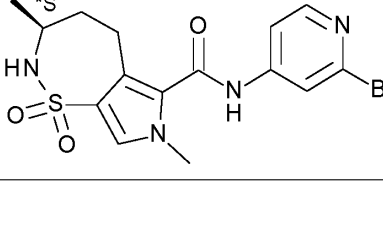
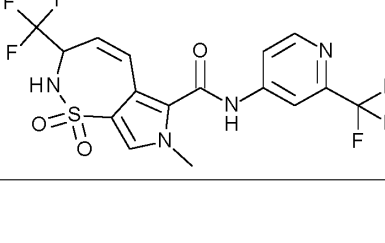
15. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej përbërjeve të mëposhtme që numërohen 1 deri në 244 dhe 246 deri në 250:

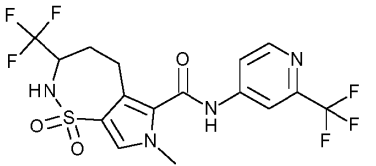
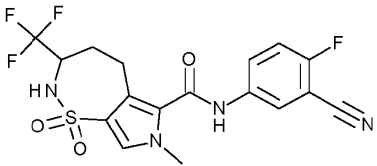
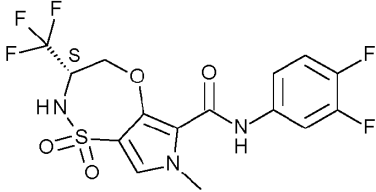
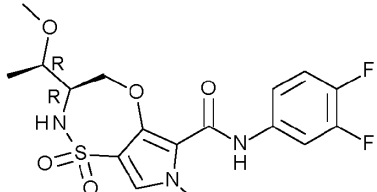
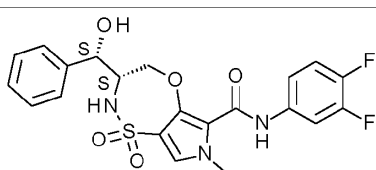
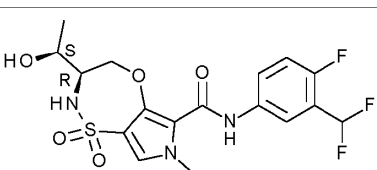
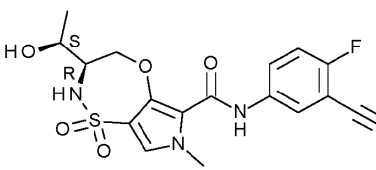
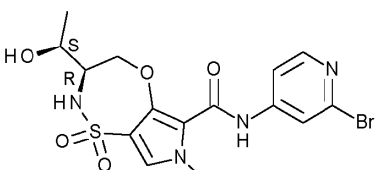
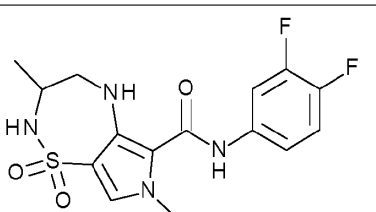
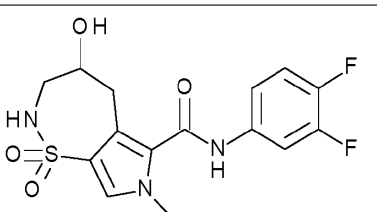
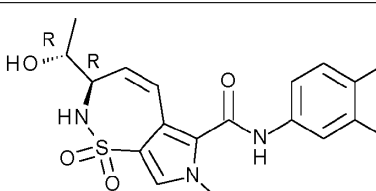
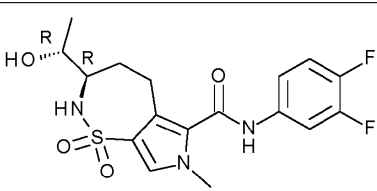
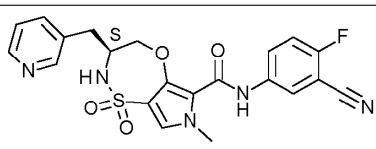
1 	
2a 	2b 

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

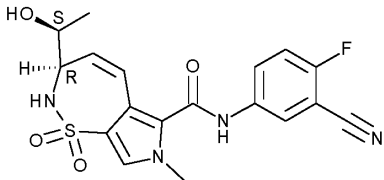
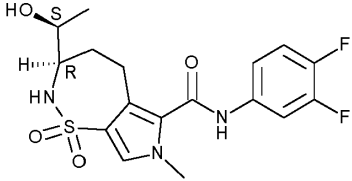
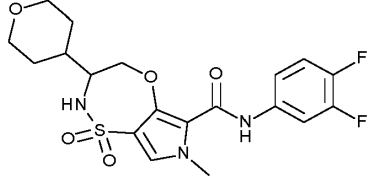
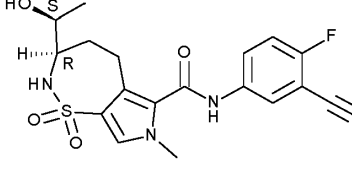
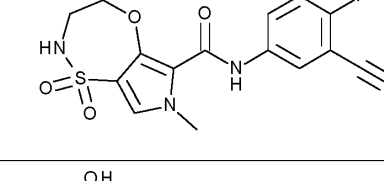
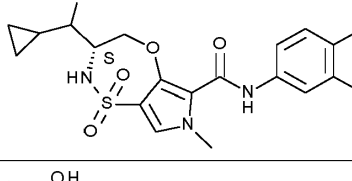
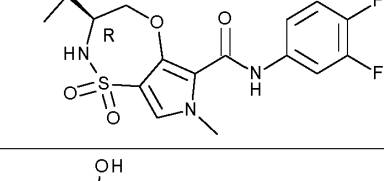
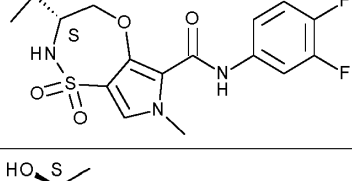
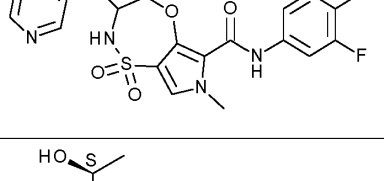
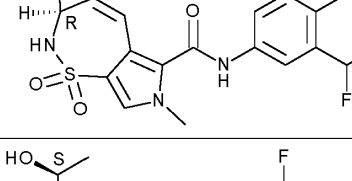
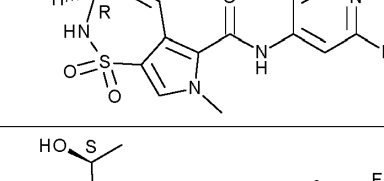
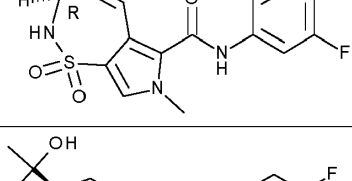
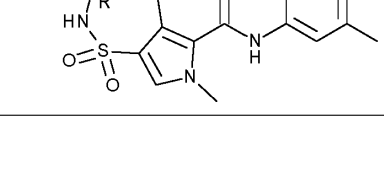
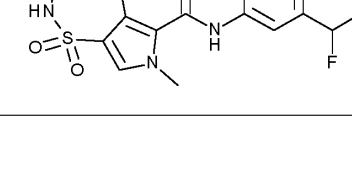
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

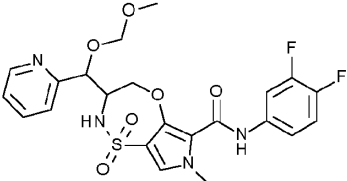
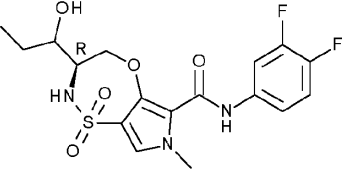
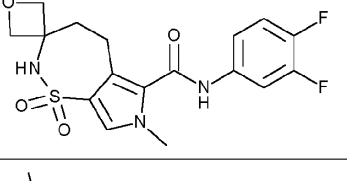
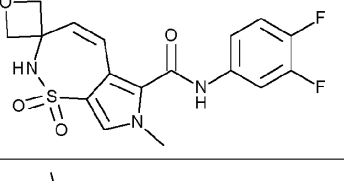
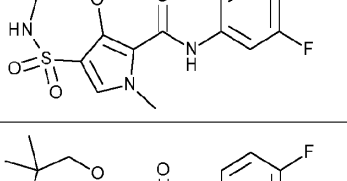
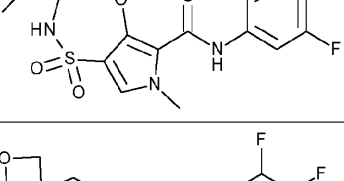
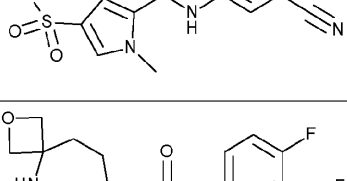
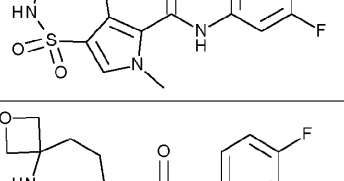
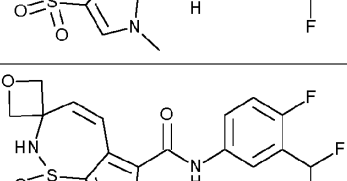
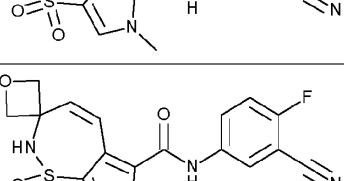
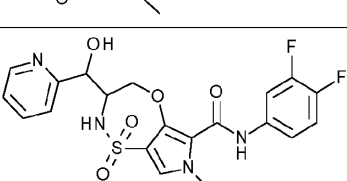
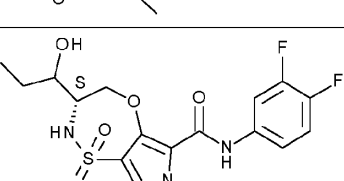
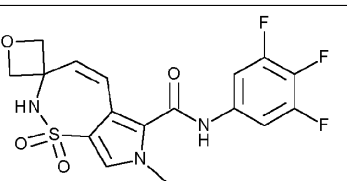
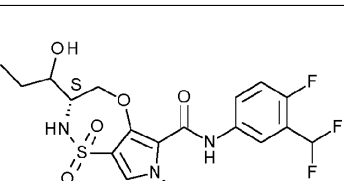
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

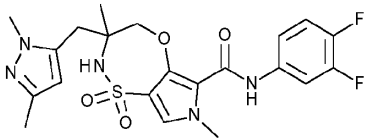
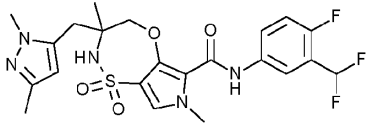
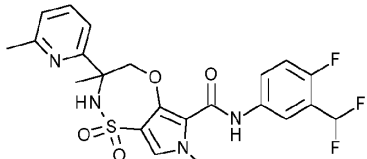
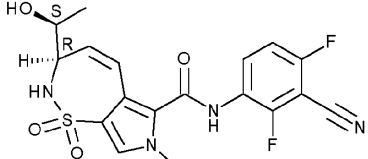
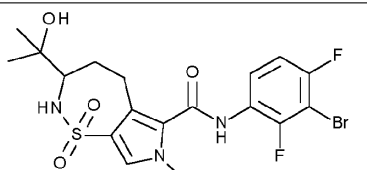
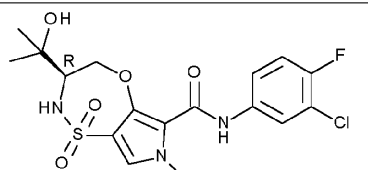
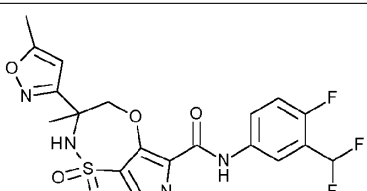
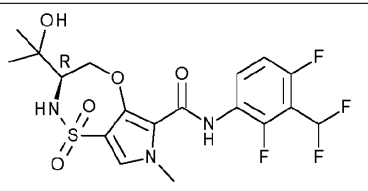
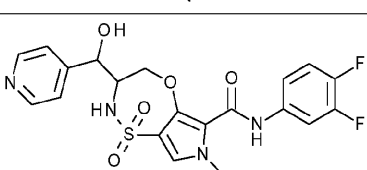
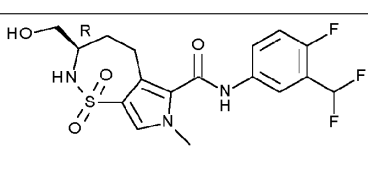
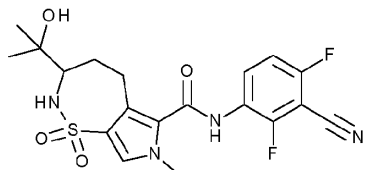
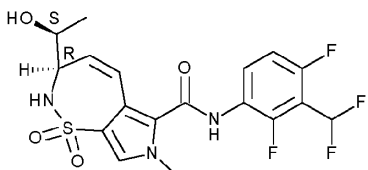
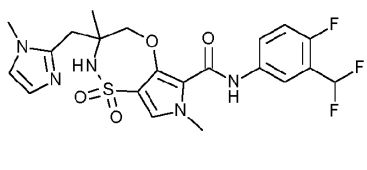
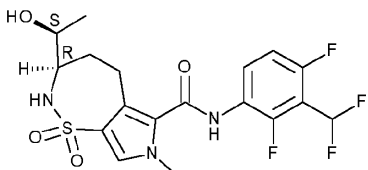
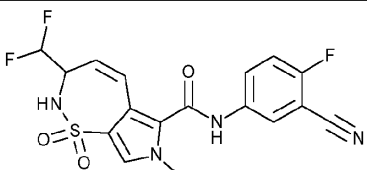
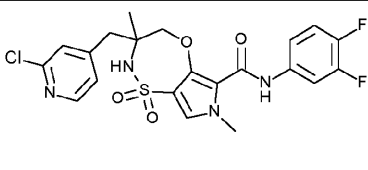
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

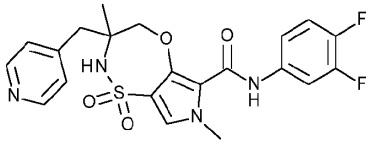
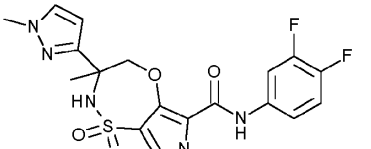
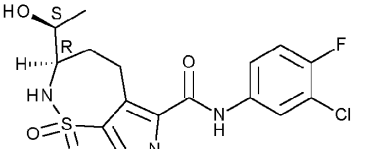
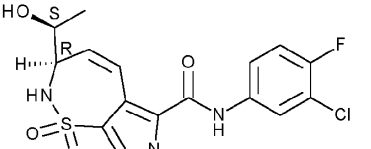
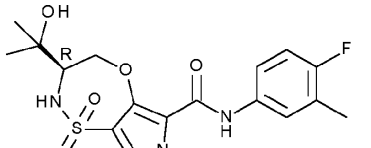
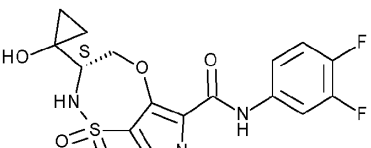
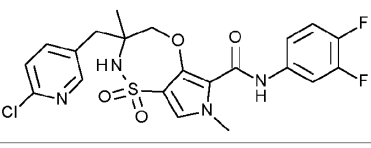
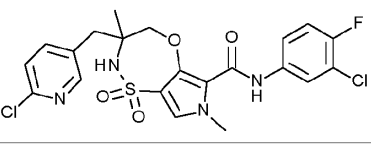
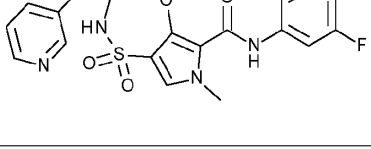
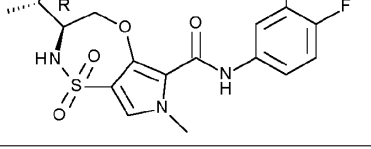
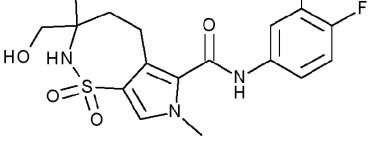
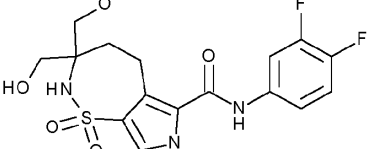
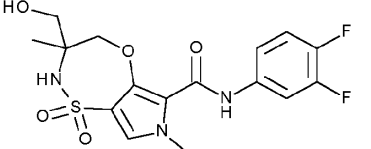
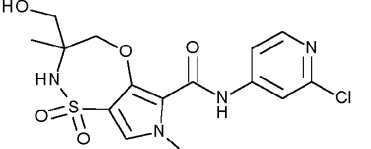
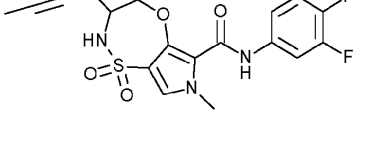
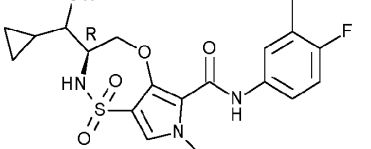
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

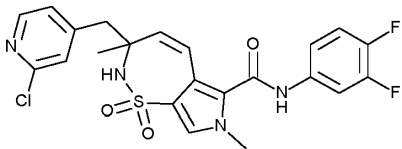
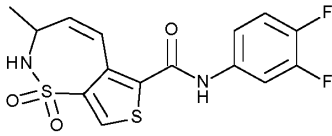
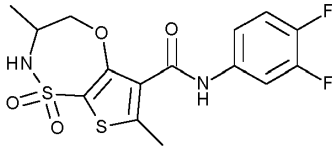
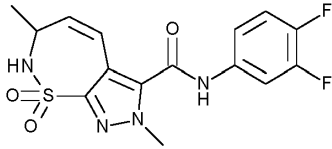
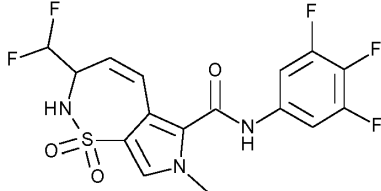
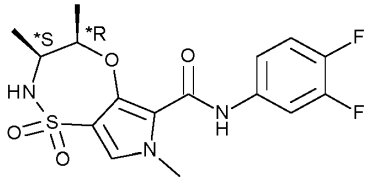
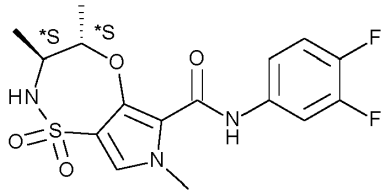
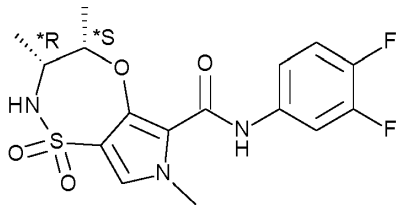
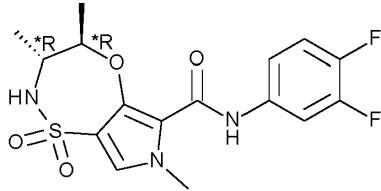
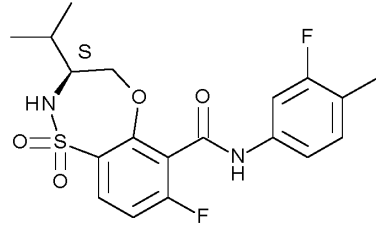
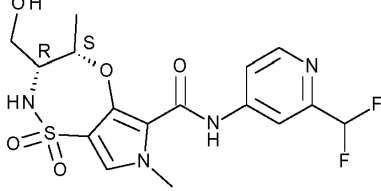
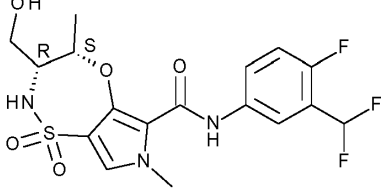
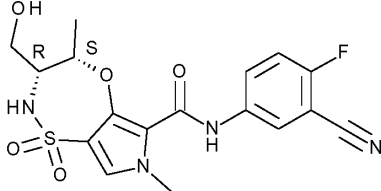
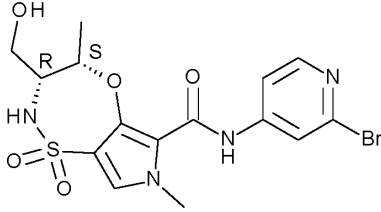
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

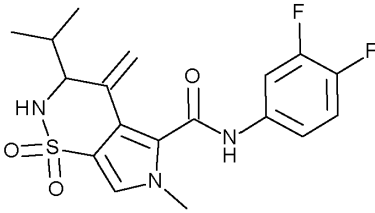
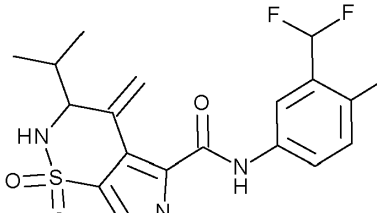
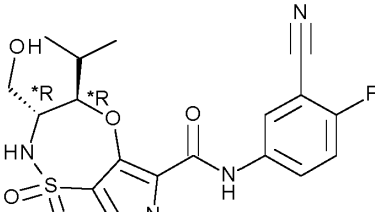
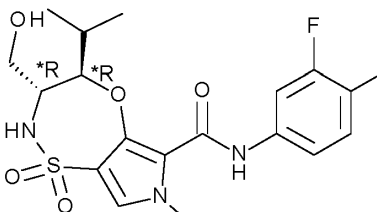
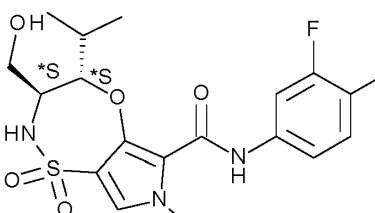
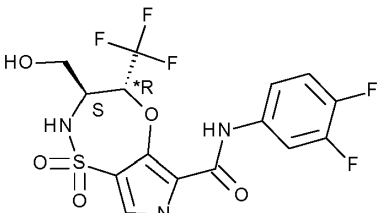
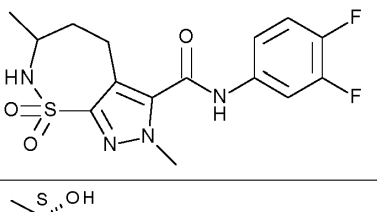
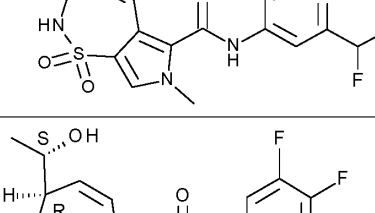
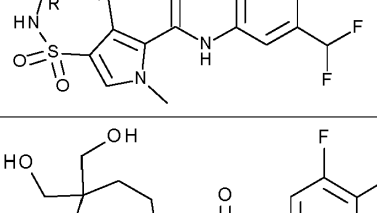
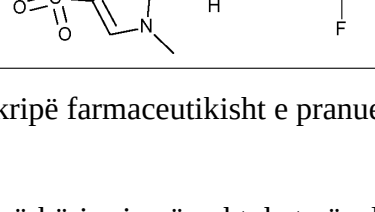
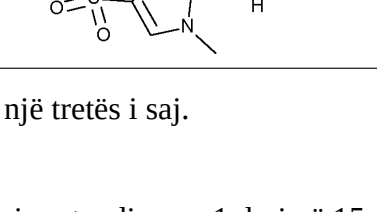
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

237		238	
239		240	
241		244	
		246	
247		248	
249		250	

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose një tretës i saj.

16. Një përbërje siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15, për përdorim si një medikament.

17. Një përbërje siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15, për përdorim në prandalimin ose trajtimin e një infeksioni HBV në një gjitar.

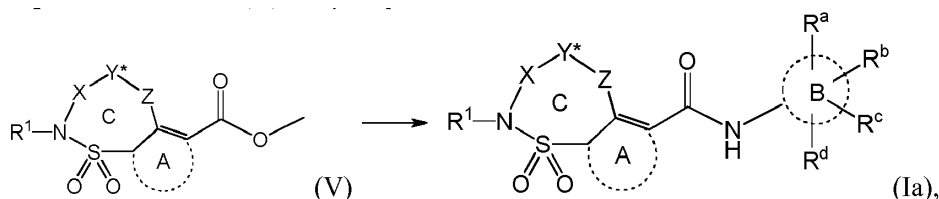
18. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

19. Një produkt që përmban (a) një përbërje siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15 ose kompozimin farmaceutik të pretendimit 18, dhe (b) një tjetër frenues HBV, si një përbërje e kombinuar për përdorim të njëkohshëm, të ndarë ose sekuencial në trajtimin e infeksioneve HBV.

20. Një përbërje siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15 ose një kompozim farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 18 për përdorim në një metodë të trajtimit të një kafshe me gjak të ngrohtë, në veçanti një njeri, i infektuar nga HBV, ose që ka rrezik që të infektohet nga HBV, metoda e sipërpërmendur që përfshin administrimin e një sasive efektive në mënyrë terapeutike të një përbërje siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15 ose një kompozim farmaceutik siç përcaktohet në pretendimin 18.

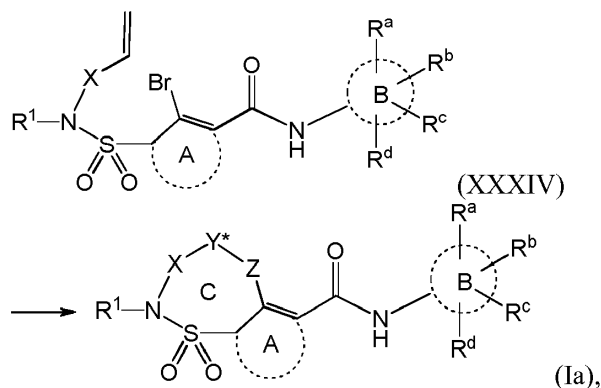
21. Një proces për përgatitjen e një përbërje siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15, që përfshin hapin e

(a) reaktivitetin e një përbërje të Formulës (V) me një aminë të Formulës (VI) në prani të një baze në një tretës për të formuar një përbërje të Formulës (Ia) dhe nënshkrimin në mënyrë opsionale përbërjes së Formulës (Ia) të hidrogjenimi



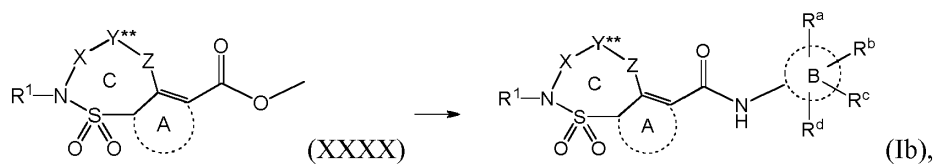
ose

(b) nënshkrimin e një përbërje të Formulës (XXXIV) në kushtet Heck për të formuar një përbërje të Formulës (Ia) dhe në mënyrë opsionale nënshkrimin e përbërjes së Formulës (Ia) të hidrogjenimi

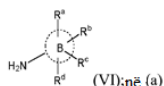


ose

(c) reaktimin e një përbërje të Formulës (XXXX) me një aminë të Formulës (VI) në prani të një baze të përshtatshme në një tretës të përshtatshëm

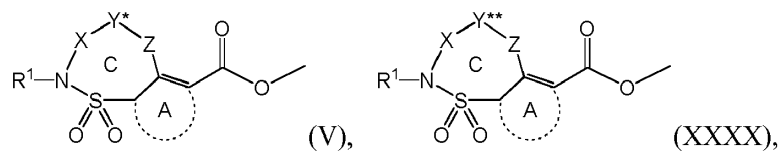


ku the amine e Formulës (VI) është



Y* është C₂-C₇alkenediil; në (b) Y* është -CH=CH-; Y** është C₁-C₇alkanediol; në (a) dhe (c) Z është siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15; në (b) Z është një lidhje e vetme; dhe të gjitha variablat e tjerë janë siç përcaktohen në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15.

22. Një përbërje e Formulës (V) ose Formulës (XXXX)



ku

Y* është C₂-C₇alkenediil, Y** është C₁-C₇alkanediol, dhe të gjitha variablat e tjerë janë siç përcaktohen në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 15.

(11) **8710**

(97) EP3177608 / 18/09/2019

(96) 15750138.8 / 05/08/2015

(22) 10/10/2019

(21) AL/P/ 2019/715

(54) **INHIBITORËT E C-PROTEINË KINAZËS DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE**
16/12/2019

(30) US 201462033679 P 06/08/2014 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, , CH

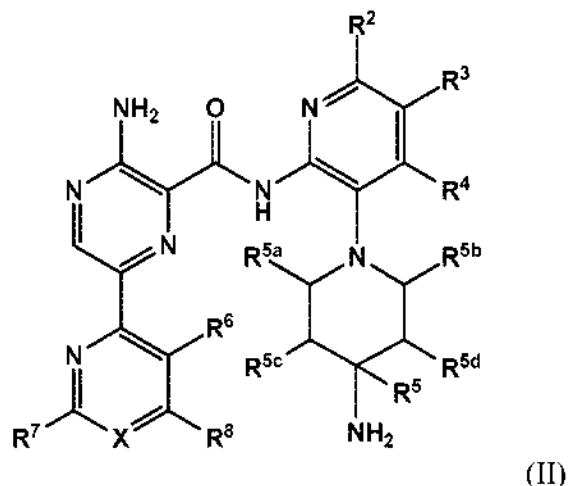
(72) PAPILLON, Julien (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 250 Technology Square, Cambridge, MA 02139); LUZZIO, Michael Joseph (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139); VISSER, Michael Scott (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc. 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02131)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje me formulën II



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

X është N ose CR;

R, R², R³ dhe R⁴ janë secili në mënyrë të pavarur H, ²H, halo, hidroksil (-OH), C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ haloalkil ose C₁₋₃ alkil, ku C₁₋₃ alkili në fjalë është zëvendësuar në mënyrë opsionale me hidroksil, halo, C₁₋₃ alkoksi ose C₁₋₃ haloalkoksi;

R⁵ është në mënyrë të pavarur H, ²H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂OH, C₁₋₃ alkil, ku C₁₋₃ alkili në fjalë është zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, OH, C₁₋₃ alkoksi ose C₁₋₃ haloalkoksi;

R^{5a} dhe R^{5b} janë secila në mënyrë të pavarur H, ²H, C₁₋₃ alkil, ku C₁₋₃ alkili në fjalë është zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, OH ose C₁₋₃ alkoksi, ose R^{5a} dhe R^{5b} janë bashkuar së bashku duke formuar grupe urë metileni ose etileni;

R^{5c} dhe R^{5d} janë secila në mënyrë të pavarur H, ²H, F, -OH, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ alkil, ku C₁₋₃ alkili në fjalë është zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, OH ose C₁₋₃ alkoksi, ose R^{5c} dhe R^{5d} janë bashkuar së bashku duke formuar një grup urë metileni, etileni ose -CH₂-O-;

R⁶, R⁷ dhe R⁸ janë përzgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga H, ²H, halo, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ haloalkil, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ haloalkoksi, C₃₋₇ cikloalkil dhe heterociklil me 4-7 anëtarë, që ka 1 deri 3 heteroatome të përzgjedhur nga N, O dhe S, ku C₁₋₃ alkili në fjalë është zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, OH, C₁₋₃ alkoksi ose C₁₋₃ haloalkoksi; ose

ku R⁶ dhe R⁸ formojnë në mënyrë opsionale një unazë karbobiciklike pjesërisht të ngopur ose një unazë heterobiciklike me unazën heteroarile, ku unaza karbobiciklike ose unaza heterobiciklike në fjalë është zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1 deri në 3 grupe të përzgjedhura nga: ²H, halo, C₁₋₃ haloalkil, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ haloalkoksi, C₃₋₇ cikloalkil dhe heterociklil me 4-7 anëtarë që ka 1 deri në 3 heteroatome të përzgjedhura nga N, O dhe S.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku X është N dhe R², R³ dhe R⁴ janë secila në mënyrë të pavarur H ose halo.
3. Një përbërje sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku X është CR; dhe R², R³, R⁴ dhe R⁸ janë secila në mënyrë të pavarur H ose halo.
4. Një përbërje sipas pretendimit 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku R⁶ dhe R⁷ janë përzgjedhur secila në mënyrë të pavarur nga H, halo, C₁₋₃ haloalkil, C₁₋₃ haloalkoksi, C₃₋₇ cikloalkil, morfolino, piperidinil dhe piperazinil.
5. Një përbërje sipas pretendimit 4, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku R⁵ është -H, ²H ose CH₃; dhe R^{5a} dhe R^{5b} janë secila H dhe R^{5c} dhe R^{5d} janë secila H.
6. Një përbërje sipas pretendimit 1, e cila është përzgjedhur nga:
 - 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-aminopiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(4-metoksi-3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-kloropiridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
 - 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-fluoropiridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-fluoro-4-metoksipiridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-fluoropiridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroksietil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-hidroksietil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(2-metoksietil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

(+)-3-amino-N-(3-((cis)-4-amino-3-fluoropiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-fluoropiridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-etilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-fluoropiridin-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(4-etoksi-3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(4-kloro-3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidinë-1-il)-6-metilpiridin-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidinë-1-il)-6-metilpiridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-metoksipiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-fluoro-4-metilpiridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(4-etoksi-3-fluoropiridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(4-(hidroksimetil)-3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid; dhe

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(4-(metoksimetil)-3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

7. Një përbërje sipas pretendimit 1, e cila është përzgjedhur nga:

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(etoksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-((difluorometoksi)metil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(4-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(5-metoksi-3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-((3S,4R)-4-amino-3-fluoro-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid; dhe

3-amino-N-(3-(4-amino-3-fluoro-4-(2-hidroksietil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

8. Një përbërje sipas pretendimit 1, e cila është përzgjedhur nga:

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-aminopiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(metoksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;

3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-(hidroksimetil)piperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid; dhe
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(4-metoksi-3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

9. Një përbërje sipas pretendimit 8, e cila është përzgjedhur nga:
3-amino-N-(3-(4-aminopiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid;
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid; dhe
3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometoksi)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid,
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.
10. Një përbërje sipas pretendimit 8, e cila është 3-amino-N-(3-(4-amino-4-metilpiperidinë-1-il)piridinë-2-il)-6-(3-(trifluorometil)piridinë-2-il)pirazinë-2-karboksamid, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
11. Një preparat farmaceutik që përmban një përbërje sipas cilitdo prej pretendimeve 1-10, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një bartës ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Një përbërje ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj sipas cilitdo prej pretendimeve 1 – 10, për përdorim në trajtimin e kancerit.
13. Një përbërje ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 12, ku kanceri është përzgjedhur nga melanoma, melanoma uveale, limfoma, limfoma me qeliza të mëdha B difuze dhe kancerët rezistent ndaj ibrutinibit.
14. Një përbërje ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj sipas cilitdo prej pretendimeve 1 – 10, për përdorim në trajtimin e çrregullimeve të imunitetit, të përzgjedhura nga sëmundjet autoimmune, reaksioni alergjik dhe flakja e organit të transplantuar.

15. Një përbërje ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, sipas cilitdo prej pretendimeve 1 – 10, në kombinim me agjent tjetër kundër kancerit.

(11) **8711**

(97) EP2806877 / 09/10/2019

(96) 13740743.3 / 23/01/2013

(22) 14/10/2019

(21) AL/P/ 2019/721

(54) **FORMULIMET STEREOIDE NEUROAKTIVE QË PËRFSHIJNË NJË KOMPLEKS PREJ ALOPREGNANOLONI DHE SULFOBUTIL ETHER BETA-CIKLODEKSTRINI**

16/12/2019

(30) US 201261589740 P 23/01/2012 US

(71) Sage Therapeutics, Inc.

215 First Street, Cambridge, MA 02142, , US

(72) REDDY, Kiran (215 First Street, Cambridge, MA 02142)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim farmaceutik uxor i formuluar për administrim parenteral që përfshin një kompleks që përfshin alopregnanolon dhe sulfobutil eter β -ciklodekstrin, ku alopregnanoloni është në një përqëndrim prej 5 mg/ml dhe sulfobutil eter β -ciklodekstrin është në një përqëndrim ndërmjet 25-400 mg/mL, ku formulimi është zbutur në një pH prej 6 dhe zbutësi është një zbutës citrati.

2. Kompozimi farmaceutik uxor siç pretendohet në pretendimin 1, ku formulimi përfshin një antioksidant.

3. Kompozimi farmaceutik uxor siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 2, ku kompozimi është formuluar për administrim intravenoz.

4. Kompozimi farmaceutik uxor siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 2, ku kompozimi është formuluar për injeksion intramuskular (IM), injeksion nënlëkurë (SC), administrim intratekale, ose administrim nëpërmjet rrugëve pulmonare, hundore ose mukozale.

5. Kompozimi farmaceutik uxor siç pretendohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 2, ku kompozimi është formuluar për administrim intramuskular.

(11) **8713**

(97) EP3292153 / 31/07/2019

(96) 16723968.0 / 04/05/2016

(22) 14/10/2019

(21) AL/P/ 2019/722

(54) **KOMBINIMI I NJË ANTITRUPIT CD30XCD16A ME NJË ANTITRUP ANTAGONISTIK ANTI-PD-1 PËR TERAPI**

16/12/2019

(30) EP 15166303 04/05/2015 EP and EP 16152650 25/01/2016 EP

(71) Affimed GmbH

Im Neuenheimer Feld 582, 69120 Heidelberg, DE

(72) TREDER, Martin (Panoramastr. 40, 69120 Heidelberg); REUSCH, Uwe (Dieterwiesenstr. 13, 67487 Maikammer); MARSCHNER, Jens-Peter (Bleichweg 7, 64342 Seeheim-Jugenheim); KNACKMUS, Stefan (Uhlandstrasse 13, 68723 Plankstadt)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kombinim i (i) një antitrupi multifunksional që ka specifikim për CD30 dhe CD16A dhe (ii) një antitrupi antagonistik antiPD-1, për përdorim në një metodë të trajtimit të një limfome CD30⁺.
2. Kombinimi për përdorim i pretendimit 1, ku kombinimi është përdorur në një metodë për rritjen e reagimit imunitar të lindur siç krahasohet me atë të antitritit multifunksional që ka specifikim vetëm për CD30 dhe CD16A.
3. Kombinimi për përdorim i pretendimit 2, ku reagimi imununitar i lindur i rritur është një infiltrim i rritur i qelizës intratumorale të qelizave të lindura në tumor.
4. Kombinimi për përdorim i pretendimit 3, ku infiltrimi intratumoral i makrofageve, qelizave dendritike dhe qelizave-NK është rritur.
5. Kombinimi për përdorim i pretendimit 4, ku më tej infiltrimi intratumoral i CD4⁺ dhe CD8⁺ qelizave-T është rritur.
6. Kombinimi për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku limfoma është një limfomë Hodgkin.
7. Kombinimi për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku antitrupi multifunksional përfshin një fushë që lidh anti-CD30 dhe fusha që lidh anti-CD30 e sipërpërmendur përfshin fushën e ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të përcaktuar në SEQ ID NO:2 dhe fushën e ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të përcaktuar në SEQ ID NO:3
8. Kombinimi për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku antitrupi multifunksional përfshin një fushë që lidh anti-CD16A dhe fusha që lidh anti-CD16A e sipërpërmendur përfshin një fushë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të përcaktuar në SEQ ID NO:4 dhe një fushë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të përcaktuar në SEQ ID NO:5
9. Kombinimi për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku antitrupi multifunksional është një trup i dyfishtë në varg bispecifik CD30/CD16A.
10. Kombinimi për përdorim i pretendimit 9, ku trupi i dyfishtë në varg bispecifik CD30/CD16A ka një sekuencë amino acide siç përcaktohet në SEQ ID NO:1.
11. Kombinimi për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1-10, që përfshin një agjent që modulon më tej një molekulë të pikës së kontrollit imunitare të zgjedhur nga grupi i antitripave të përbërë prej antitritit anti-CD137 dhe antitritit anti-CTLA-4.
12. Kombinimi për përdorim i pretendimit 11, që përfshin antitritin multifunksional që ka specifikim për CD30 dhe CD16A, antitritin anti-CD137 dhe antitritin anti-PD-1.
13. Kombinimi për përdorim i çdonjërit prej pretendimeve 1-12, ku antitrupi multifunksional është administruar më përpara te antitriti anti-PD-1.

(11) **8715**

(97) EP3130347 / 18/09/2019

(96) 16189970.3 / 28/12/2012

(22) 14/10/2019

(21) AL/P/ 2019/723

(54) **VARIANTET E POLIPEPTIDIT PH20, FORMULIMET DHE PËRDORIMET E TYRE**
16/12/2019

(30) US 201161631313 P 30/12/2011 US and US 201261796208 P 01/11/2012 US

(71) Halozyme, Inc.

11388 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, US

(72) SHEPARD, H., Michael (13225 Bavarian Drive, San Diego, CA 92129); WEI, Ge (11530 Miro Circle, San Diego, CA 92131); ZHAO, Qiping (11240 Windbook Way, San Diego, CA 92131); CONNOR, Robert James (451 Lexington Circle, Oceanside, CA 92057)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
(57)

1. Një polipeptid PH20 i modifikuar, që përfshin një ose më shumë zëvendësime amino acide në një polipeptid PH20 të pamodifikuar, ku:

polipeptidi PH20 i pamodifikuar përbëhet nga sekuenca e amino acideve të përcaktuar në SEQ ID NO: 3, 7 ose 32-66;

polipeptidi PH20 i modifikuar shfaq aktivitet të rritur të hialuronidazës që është të paktën 120% i aktivitetit të hialuronidazës në krahasim me polipeptidin PH20 të pamodifikuar që nuk përmban zëvendësim(et) e amino acidit;

zëvendësimi i amino acidit është në një pozicion që korrespondon me një pozicion të zgjedhur ndër 1, 12, 15, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 39, 46, 48, 52, 58, 63, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 84, 86, 87, 92, 93, 94, 97, 118, 120, 127, 131, 135, 141, 142, 147, 148, 150, 151, 152, 155, 156, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 174, 198, 206, 209, 212, 213, 215, 219, 233, 234, 236, 238, 247, 257, 259, 260, 261, 263, 269, 271, 272, 276, 277, 278, 282, 291, 293, 305, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 320, 324, 325, 326, 328, 347, 353, 359, 371, 377, 380, 389, 392, 395, 399, 405, 407, 409, 410, 418, 419, 421, 425, 431, 433, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 445, 446 dhe 447 me referencë të pozicionit të amino acidit të përcaktuar në SEQ ID NO:3, ku pozicionet korresponduese të amino acideve identifikohen me përafrimin e polipeptidit PH20 me polipeptidin që ka sekuençën e amino acideve të përcaktuara në SEQ ID NO:3, me kushtin që nëse polipeptidi PH20 i modifikuar përfshin vetëm një zëvendësim të vetëm të amino acideve, zëvendësimi nuk korrespondon me zëvendësimin e amino acideve N219A duke i'u referuar pozicioneve të amino acideve të përcaktuara në SEQ ID NO:3; dhe

polipeptidi PH20 i modifikuar përfshin deri në 10 zëvendësim(e) të amino acideve krahasuar me polipeptidin PH20 të pamodifikuar që nuk përmban zëvendësimin (et).

2. Polipeptidi PH20 i modifikuar i pretendimit 1, ku zëvendësimi i amino acideve zgjidhet ndër: histidinë (H) në një pozicion që korrespondon me pozicionin 1; Q në një pozicion që korrespondon me pozicionin 1; V në një pozicion që korrespondon me pozicionin 15; E në një pozicion që korrespondon me pozicionin 24; H në një pozicion që korrespondon me pozicionin 24; K në një pozicion që korrespondon me pozicionin 27; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 27; E në një pozicion që korrespondon me pozicionin 29; I në një pozicion që korrespondon me pozicionin 29; L në një pozicion që korrespondon me pozicionin 29; M në një pozicion që korrespondon me pozicionin 29; P në një pozicion që korrespondon me pozicionin 29; S në një pozicion që korrespondon me pozicionin 29; V në një pozicion që korrespondon me pozicionin 29; G në një pozicion që korrespondon me pozicionin 30; H në një pozicion që korrespondon me pozicionin 30; K në një pozicion që korrespondon me pozicionin 30; M në një pozicion që korrespondon me pozicionin 30; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 30; S në një pozicion që korrespondon me pozicionin 30; A në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; C në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; H në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; I në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; K në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; L në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; P në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; S në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; T në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; V në një pozicion që korrespondon me pozicionin 31; F në një pozicion që korrespondon me pozicionin 32; G në një pozicion që korrespondon me pozicionin 32; H në një pozicion që korrespondon me pozicionin 32; E në një pozicion që korrespondon me pozicionin 33; F në një pozicion që korrespondon me pozicionin 37; N në një pozicion që korrespondon me pozicionin 39; T në një pozicion që korrespondon me pozicionin 39; F në një pozicion që korrespondon me pozicionin 48; H në një pozicion që korrespondon me pozicionin 48; N në një pozicion që korrespondon me pozicionin 48; W në një pozicion që korrespondon me pozicionin 63; V në një pozicion që korrespondon me pozicionin 67; A në një pozicion që korrespondon me pozicionin 69; C në një pozicion që korrespondon me pozicionin 69; F në një pozicion që korrespondon me pozicionin 69; G në një pozicion që korrespondon me pozicionin 69; I në një pozicion që korrespondon me pozicionin 69; L në një pozicion që korrespondon me pozicionin 69; M në

73

pozicion që korrespondon me pozicionin 174; K në një pozicion që korrespondon me pozicionin 206; M në një pozicion që korrespondon me pozicionin 213; N në një pozicion që korrespondon me pozicionin 213; S në një pozicion që korrespondon me pozicionin 238; N në një pozicion që korrespondon me pozicionin 261; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 277; T në një pozicion që korrespondon me pozicionin 277; L në një pozicion që korrespondon me pozicionin 309; N në një pozicion që korrespondon me pozicionin 309; Q në një pozicion që korrespondon me pozicionin 309; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 309; T në një pozicion që korrespondon me pozicionin 309; A në një pozicion që korrespondon me pozicionin 310; G në një pozicion që korrespondon me pozicionin 310; H në një pozicion që korrespondon me pozicionin 315; I në një pozicion që korrespondon me pozicionin 317; K në një pozicion që korrespondon me pozicionin 317; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 317; M në një pozicion që korrespondon me pozicionin 318; G në një pozicion që korrespondon me pozicionin 347; S në një pozicion që korrespondon me pozicionin 347; M në një pozicion që korrespondon me pozicionin 399; T në një pozicion që korrespondon me pozicionin 399; W në një pozicion që korrespondon me pozicionin 399; D në një pozicion që korrespondon me pozicionin 407; Q në një pozicion që korrespondon me pozicionin 407; F në një pozicion që korrespondon me pozicionin 419; I në një pozicion që korrespondon me pozicionin 419; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 419; S në një pozicion që korrespondon me pozicionin 419; K në një pozicion që korrespondon me pozicionin 421; N në një pozicion që korrespondon me pozicionin 421; Q në një pozicion që korrespondon me pozicionin 421; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 421; S në një pozicion që korrespondon me pozicionin 421; A në një pozicion që korrespondon me pozicionin 431; H në një pozicion që korrespondon me pozicionin 431; K në një pozicion që korrespondon me pozicionin 431; Q në një pozicion që korrespondon me pozicionin 431; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 431; S në një pozicion që korrespondon me pozicionin 431; V në një pozicion që korrespondon me pozicionin 431; L në një pozicion që korrespondon me pozicionin 433; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 433; V në një pozicion që korrespondon me pozicionin 439; H në një pozicion që korrespondon me pozicionin 440; R në një pozicion që korrespondon me pozicionin 440; A në një pozicion që korrespondon me pozicionin 443; M në një pozicion që korrespondon me pozicionin 443; M në një pozicion që korrespondon me pozicionin 445; dhe/ose me P në një pozicion që korrespondon me pozicionin 445, me referencë të pozicionit të amino acidit të përcaktuar në SEQ ID NO:3.

4. Një polipeptid PH20 i modifikuar i pretendimit 1, që përfshin një sekuencë të amino acideve të përcaktuar në secilin prej SEQ ID NOS: 73, 78, 91, 95, 96, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 117, 118, 119, 120, 123-126, 128-136, 139-141, 149, 154, 155, 164, 165, 167, 191, 192, 196, 197, 199-205, 207, 208, 225, 226, 228, 229, 231, 233, 237, 253, 254, 256, 257, 277, 283, 293, 295, 296, 298, 300, 303, 316, 318, 321, 322, 338-340, 344, 348, 367, 369, 371, 377, 384-388, 394, 398, 399, 401, 406-408, 410, 412, 414, 416, 431, 448, 459, 465, 469, 478, 479, 482, 493, 497, 501, 503, 507, 508, 510-512, 514, 518, 522, 523, 537-543, 545, 558, 559, 561, 563-566, 569, 572, 574, 594, 596, 618-620, 624-634, 637, 640-644, 652, 657, 675, 695, 698, 699, 700, 712, 717, 725, 738, 748-750, 757, 775, 799-801, 807, 822, 825, 844, 847, 851 dhe 853, ose një sekuencë të amino acideve që shfaq të paktën identitet sekuence 96% në një sekuencë të amino acideve të përcaktuara në secilin prej SEQ ID NOS: 73, 78, 91, 95, 96, 105, 106, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 117, 118, 119, 120, 123-126, 128-136, 139-141, 149, 154, 155, 164, 165, 167, 191, 192, 196, 197, 199-205, 207, 208, 225, 226, 228, 229, 231, 233, 237, 253, 254, 256, 257, 277, 283, 293, 295, 296, 298, 300, 303, 316, 318, 321, 322, 338-340, 344, 348, 367, 369, 371, 377, 384-388, 394, 398, 399, 401, 406-408, 410, 412, 414, 416, 431, 448, 459, 465, 469, 478, 479, 482, 493, 497, 501, 503, 507, 508, 510-512, 514, 518, 522, 523, 537-543, 545, 558, 559, 561, 563-566, 569, 572, 574, 594, 596, 618-620, 624-634, 637, 640-644, 652, 657, 675, 695, 698, 699, 700, 712, 717, 725, 738, 748-750, 757, 775, 799-801, 807, 822, 825, 844, 847, 851 dhe 853 dhe që përmban zëvendësimin e amino acideve në krahasim me pozicionet përkatëse në një polipeptid të ndonjërit prej SEQ ID NOS:3, 7 dhe 32-66.

5. Polipeptidi PH20 i modifikuar i pretendimit 3, që përfshin një sekuencë të amino acideve të përcaktuara në secilin prej SEQ ID NOS: 86, 89, 99, 100, 159, 173, 181, 193, 195, 209-220, 238, 239, 242, 247-252, 267, 269, 277, 308, 324, 325, 330, 335, 355, 419, 421-423, 425, 428, 435, 455, 456, 462, 463, 484, 490, 506, 531, 533, 579, 581-583, 585, 587, 588, 602, 605, 606, 609, 613, 648, 731, 732, 734, 742, 746, 760,

762, 764, 765, 769-773, 779, 782, 783, 786-789, 794, 795, 814, 816, 819, 826, 830, 836 dhe 838, ose një sekuencë të amino acideve që shfaq të paktën identitetin e sekuencës 96% në një sekuencë të amino acideve të përcaktuar në secilin prej 86, 89, 99, 100, 159, 173, 181, 193, 195, 209-220, 238, 239, 242, 247-252, 267, 269, 277, 308, 324, 325, 330, 335, 355, 419, 421-423, 425, 428, 435, 455, 456, 462, 463, 484, 490, 506, 531, 533, 579, 581-583, 585, 587, 588, 602, 605, 606, 609, 613, 648, 731, 732, 734, 742, 746, 760, 762, 764, 765, 769-773, 779, 782, 783, 786-789, 794, 795, 814, 816, 819, 826, 830, 836 dhe 838 dhe që përmban zëvendësimin e amino acideve në krahasim me pozicionet përkatëse në një polipeptid të ndonjërit prej SEQ ID NOS:3, 7 dhe 32-66.

6. Polipeptidi PH20 i modifikuar i ndonjërit prej pretendimeve 1-5 që shfaq të paktën 2.0-fishi i aktivitetit të hialuronidazës në krahasim me polipeptidin PH20 që nuk përmban zëvendësimin (et) e amino acidit.

7. Polipeptidi PH20 i modifikuar i ndonjërit prej pretendimeve 1-6 që përfshin një ose më shumë nga një modifikim i zgjedhur ndër glikozilimit, sialacionit, albinimit, farnesilimit, karboksilimit, hidroksilimit dhe fosforilimit.

8. Polipeptidi PH20 i modifikuar i ndonjërit prej pretendimeve 1-7 që përfshin të paktën një pjesë të N-acetilglukozamin të lidhur me secilën prej të paktën tre mbetjeve të asparaginës (N).

9. Polipeptidi PH20 i modifikuar i pretendimit 8, ku tre mbetjet e asparaginës korrespondojnë me mbetjet e amino acideve 200, 333 dhe 358 të SEQ ID NO:3.

10. Polipeptidi PH20 i modifikuar i ndonjërit prej pretendimeve 1-9 që është i konjuguar në një polimer.

11. Polipeptidi PH20 i modifikuar i pretendimit 10, ku polimeri është dekstrani ose PEG.

12. Një molekulë acidi nukleik, që kodon një polipeptid PH20 të modifikuar të ndonjërit prej pretendimeve 1-11.

13. Një vektor, që përfshin molekulën e acidit nukleik e pretendimit 12.

14. Një qelizë e izoluar, që përfshin vektorin e pretendimit 13.

15. Një metodë e prodhimit të një polipeptidi PH20 të modifikuar që përfshin:

duke futur molekulën e acidit nukleik të pretendimit 12 në një qelizë të aftë të përfshijë pjesët e sheqerit të lidhur N me polipeptidin;
kultivimi i qelizës në kushte kur një polipeptid PH20 i modifikuar i koduar prodhohet dhe sekretohet nga qeliza; dhe
rikuperimi i polipeptidit të shprehur.

16. Një kompozim farmaceutik, që përfshin një polipeptid PH20 të modifikuar të ndonjërit prej pretendimeve 1-11.

17. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 16 për përdorim për trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi të zgjedhur nga një akumulim glicosaminoglicani që përfshihet në tru; një çrregullim kardiovaskular; një çrregullim të syrit; dhe sëmundje pulmonare.

18. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 16 për përdorim për trajtimin e një tumori.

19. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 16 për dhënien e një agjenti terapeutik për përdorim në trajtimin e një tumori; për përdorim në trajtimin e akumulimit të glikozaminoglikës në tru; për përdorim në trajtimin e një çrregullimi kardiovaskular; për përdorim në trajtimin e një çrregullimi të syrit; ose për përdorim në trajtimin e sëmundjes pulmonare.

20. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 16 për rritjen e depërtimit të agjentëve terapeutikë në tumore të ngurta ose për rritjen e bio-disponueshmërisë së agjentëve terapeutikë për përdorim në trajtimin e një tumori; për përdorim në trajtimin e akumulimit të glikozaminoglikës në tru; për përdorim në trajtimin e një çrregullimi kardiovaskular; për përdorim në trajtimin e një çrregullimi të syrit; ose për përdorim në trajtimin e sëmundjes pulmonare.

21. Polipeptidi i modifikuar i pretendimit 11 për përdorim në trajtimin e një tumori, ku polipeptidi PH20 i modifikuar është i konjuguar në PEG.

(96) 10840621.6 / 21/12/2010

(22) 14/10/2019

(21) AL/P/ 2019/724

(54) **SISTEM BASHKIMI TULLASH**

16/12/2019

(30) AR P090105139 28/12/2009 AR

(71) Martín Lozano, Pablo

Av. Libertador 2254 Piso 18, Buenos Aires, AR

(72) Martín Lozano, Pablo (Av. Libertador 2254 Piso 18, Buenos Aires)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një sistem bashkimi tullash për ndërtimin e banesave, sistemi i përmendur që përfshin:

të paktën dy tulla (1), ku secila tullë (1) ka një faqe kryesore (3) dhe një faqe dytësore (4) përballë faqes kryesore, faqja kryesore (3) është sipërfaqja e poshtme në gjendje të instaluar të tullës së përmendur (1), ku faqja kryesore e përmendur (3) ka projeksione (5), të cilat janë pingul me faqen kryesore (3), ku faqja dytësore (4) përfshin në projeksione (5) zgavrat përkatëse (6), zgavrat e përmendura (6) duke u lidhur në mënyrë aksiale me projeksionet e sipërme pingule të përmendura (5), projeksionet e sipërme pingule të përmendura (5) që kanë seksion kryqëzimi gjeometrike substanciale drejtkëndore, pjesët fundore të projeksioneve pingule (5) janë pajisur me zgjerime të lehta, faqja kryesore e përmendur (3) duke qenë gjithashtu e pajisur me tej me zgjatje gjatësore (8) për delimitimin e zhvendosjes horizontale midis dy tullave ngjitur (1) të vendosura mbi njëra-tjetrën, ku zgjatjet gjatësore (8) përkojnë me skajet e jashtme të zgavrave përkatëse (6) të faqes dytësore (4).

(11) **8717**

(97) EP3110843 / 11/09/2019

(96) 15755187.0 / 25/02/2015

(22) 15/10/2019

(21) AL/P/ 2019/725

(54) **TERAPI KOMBINUESE ME ANTITRUPA ANTI-CD38**

16/12/2019

(30) 201461946002 P 28/02/2014 US and 201462006386 P 02/06/2014 US

(71) Janssen Biotech, Inc.

800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044, US

(72) DOSHI, Parul (1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. Një antitруп anti-CD38, për tu përdorur në trajtimin e një subjekti që ka një natyrë malinje hematologjike pozitive për CD38, ku antitрупi anti-CD38 administrohet në kombi-nim me ciklofosfamidin, doksorubicinën, vinkristinën dhe prednisonin (CHOP), ku antitрупi anti-CD38:

i. shkakton shkatërrimin *in vitro* të qelizave që shprehin CD38 nëpërmjet citotoksicitetit me ndërmjetësim qelizor në varësi të antitрупave (ADCC), fagocitozën qelizore në varësi të antitрупave (ADCP), citotoksicitetin me varësi nga plotësuesit (CDC), apoptozën, ose rregullimin *in vitro* të veprimtarisë enzimatisë CD38;

- ii. përmban sekuencat e zonave përcaktuese të komplementaritetit të zinxhirit të rëndë (HCDR) 1 (HCDR1), 2 (HCDR2) dhe 3 (HCDR3) të SEQ ID NO: 6, 7 dhe 8, përkatësisht; dhe
 - iii. përmban sekuencat e zonave përcaktuese të komplementaritetit të zinxhirit të lehtë (LCDR) 1 (LCDR1), 2 (LCDR2) dhe 3 (LCDR3) të SEQ ID NO: 9, 10 dhe 11, përkatësisht.
- 2. Antitrupi për tu përdorur sipas pretendimit 1, ku antitrupi anti-CD38 shkakton shkatërrimin e qelizave që shprehin CD38 nëpërmjet ADCC ose CDC *in vitro*.
 - 3. Antitrupi për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitrupi anti-CD38 është i izotipit IgG1, IgG2, IgG3 ose IgG4, opsionalisht ku antitrupi anti-CD38 (a) ka një strukturë glikane dy-antenëshe me përmbajtje fukoze prej afërsisht 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% ose 0%, ose (b) përmban një zëvendësim në antitruptin Fc në pozicionin aminoacid 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378 ose 430, ku numërimi mbetjes është sipas indeksit të BE-së.
 - 4. Antitrupi për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitrupi anti-CD38 përmban zonën e ndryshueshme të zinxhirit të rëndë (VH) të SEQ ID NO:4 dhe zonën e ndryshueshme të zinxhirit të lehtë (VL) të SEQ ID NO:5.
 - 5. Antitrupi për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitrupi anti-CD38 përmban një zinxhir të rëndë që përmban një sekuencë aminoacide që është 95%, 96%, 97%, 98% ose 99% identike me atë të SEQ ID NO: 12 dhe një zinxhir të lehtë që përmban një sekuencë aminoacide që është 95%, 96%, 97%, 98% ose 99% identike me atë të SEQ ID NO: 13.
 - 6. Antitrupi për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitrupi anti-CD38 përmban zinxhirin e rëndë të SEQ ID NO: 12 dhe zinxhirin e lehtë të SEQ ID NO:13.
 - 7. Antitrupi për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku natyra malinje hematologjike pozitive për CD38 është mieloma e shumëfishtë, leucemia limfoblastike akute (ALL), limfoma jo-Hodgkin (NHL), limfoma e qelizave-B me shpërnda-rje të lartë (DLBCL), limfoma Burkitt (BL), limfoma folikulare (FL) ose limfoma e qelizave të mantelit (MCL).
 - 8. Antitrupi për tu përdorur sipas pretendimit 7, ku natyra malinje hematologjike pozitive për CD38 është DLBCL.
 - 9. Antitrupi për tu përdorur sipas pretendimit 7, ku subjekti (a) është rezistent ndaj ose ka përfutur rezistencë ndaj trajtimit me të paktën një agjent kemioterapeutik ose një ko-mbinim i të paktën një agjenti kemioterapeutik dhe një antitrupi anti-CD20, ose (b) ka ndërprerë trajtimin me të paktën një agjent kemioterapeutik ose një kombinim prej të paktën një agjenti kemioterapeutik dhe një antitrupi anti-CD20 si pasojë e efekteve anësore.
 - 10. Antitrupi për tu përdorur sipas pretendimit 9, ku antitrupi anti-CD20 është rituksimab, ofatumumab, veltuzumab, okrelizumab, obinutuzumab, PRO13192 ose okaratuzumab, për shembull ku antitrupi anti-CD20 është rituksimab.
 - 11. Antitrupi për tu përdorur sipas pretendimit 9 ose 10, ku i përmenduri të paktën një agjent kemioterapeutik është ciklofosamid, doksorubicin, vinkristinë, prednisone, ifosamid, karboplatin ose etoposid, për shembull ku i përmenduri të paktën një agjent kemioterapeutik është (a) një kombinim i ciklofosamidës, doksorubicinës, vinkristinës dhe prednisonit (CHOP), ose (b) një kombinim i ifosamidës, karboplatinës dhe etoposidit (ICE).

12. Antitrupi për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitrupi anti-CD38, ciklofosfamidi, doksorubicina, vinkristina dhe prednisone administrohen njëkohësisht, njëri pas tjetrit ose ndarazi.
13. Antitrupi për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku subjekti në vazhdim trajtohet me radioterapi.

(11) **8718**

(97) EP2709633 / 04/09/2019

(96) 11865925.9 / 14/07/2011

(22) 16/10/2019

(21) AL/P/ 2019/731

(54) **METODAT E TRAJTIMIT OSE PROFILAKSIA E VAGINOZËS BAKTERIALE**

16/12/2019

(30) 201161486700 P 16/05/2011 US

(71) Starpharma Pty Ltd

PO Box 2022, Preston, VIC 3072, AU

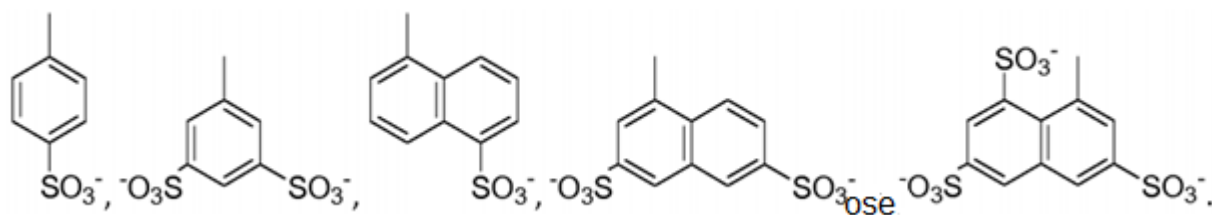
(72) PAULL, Jeremy Robert Arthur (3 Keogh Street, Burwood, Victoria 3125); FAIRLEY, Jacinth Kincaid (62 Kooyongkoot Road, Hawthorn, Victoria 3122); PRICE, Clare Frances (12 Sherbrooke Avenue, Elsternwick, Victoria 3185) ;LEWIS, Gareth Rhys (1/188 Charman Road, Cheltenham, Victoria 3192)

(74) Krenar LOLOÇI

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

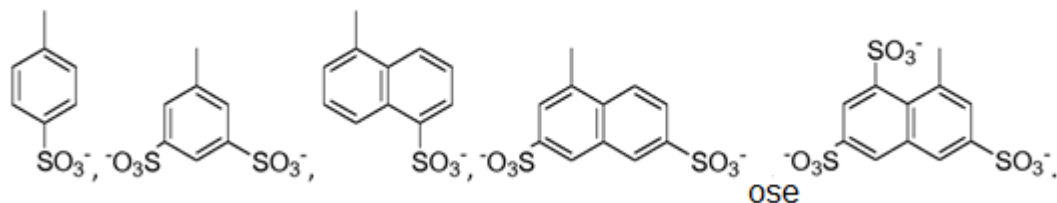
(57)

1. Një makromolekulë që përfshin një dendrimer polilizine të 3 deri në 4 breza dhe që ka një ose më shumë acid sulfonik që përmban pjesë të lidhura te një ose më shumë grupe amino prej brezit të sipërfaqes më të jashtme të dendrimerit, për përdorim në trajtimin e vaginozës bakteriale në një subjekt, ku makromolekula administrohet nga administrimi vaginal në një sasi nga 40 mg deri në 100 mg për ditë, dhe ku pjesa që përmban acidin sulfonik është zgjedhur nga:



2. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në Pretendimin 1, ku makromolekula administrohet në një sasi prej 40 mg deri në 60 mg për ditë.
3. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në Pretendimin 1 ose Pretendimin 2, ku makromolekula zvogëlon një simptomë të vaginozës bakteriale në subjektin e zgjedhur nga aroma e keqe vaginale dhe / ose shkarkimi vaginal.
4. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 3, ku makromolekula normalizon ose mban një Vlerësim Nugent prej <4 në subjekt.
5. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 1 deri në 4, ku makromolekula administrohet në një formulim xhel me një pH ndërmjet 4.5 dhe 5.5.
6. Një makromolekulë që përfshin një dendrimer polilizine të 3 deri në 4 breza dhe që ka një ose më shumë acide sulfonik që përmbajnë pjesë të lidhura në një ose më shumë grupe amino prej brezit të

sipërfaqes më të jashtme të dendrimerit, për përdorim në profilaksinë ose zvogëlimin e përsëritjes së vaginozës bakteriale në një subjekt, ku makromolekula administrohet nga administrimi vaginal 1 deri në 7 herë për javë, dhe ku pjesa që përmban acidin sulfonik është zgjedhur nga:



7. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në Pretendimin 6, ku makromolekula administrohet në një sasi 30 mg deri në 200 mg për dozë, ose 40 mg deri në 160 mg për dozë.

8. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në Pretendimin 6 ose Pretendimin 7, ku makromolekula administrohet 3 deri në 4 herë në javë dhe/ose ditë alternative.

9. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve 6 deri në 8, ku makromolekula administrohet brenda afërsisë së aktivitetit seksual, ose gjatë ose pas menstruacioneve.

10. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve të mësipërme, ku makromolekula nuk është frenuese kundër *Lactobacillus acidophilus*.

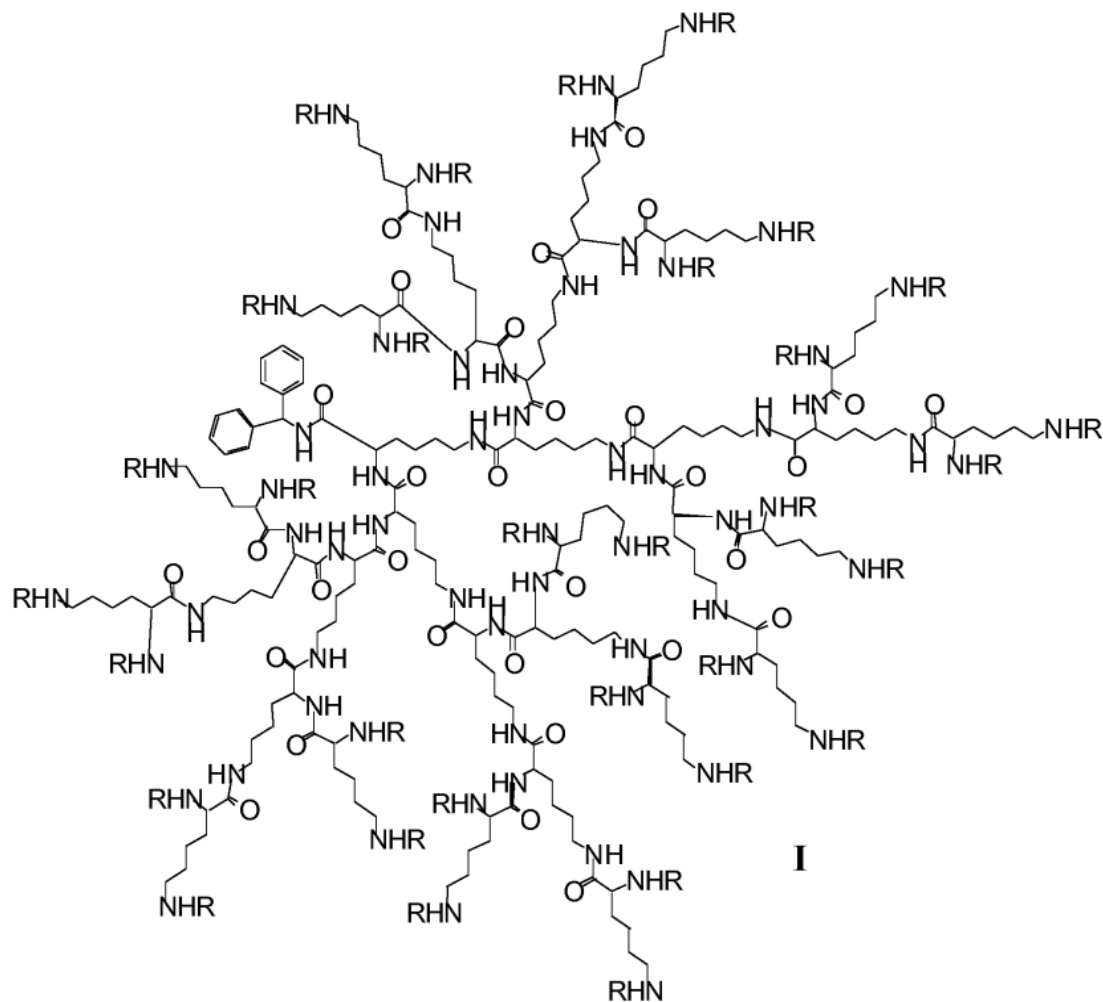
11. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve të mësipërme, ku makromolekula është frenuese kundër *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* dhe/ose *B. ovatus*.

12. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve të mësipërme, ku makromolekula ka aktivitet antibakterial ndaj *Gardnerella vaginalis* dhe jo aktivitet antibakterial kundër *Lactobacillus acidophilus*.

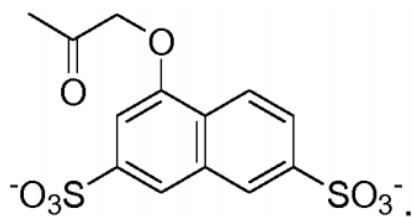
13. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve të mësipërme, ku pjesa që përmban acidin sulfonik është lidhur te grupi amino terminal i dendrimerit nga një lidhës, ku lidhësi është një grup alkilen ose alkenilen në të cilin një ose më shumë atome karboni jo fqinj është në mënyrë opsionale me një atom oksigjeni ose squfuri, ose një grup $-X_1-(CH_2)_q-X_2-$ ku X_1 dhe X_2 janë zgjedhur në mënyrë ta pavarur nga $-NH-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(S)$ dhe q është 0 ose një numër i plotë nga 1 deri në 10, dhe në të cilën një ose më shumë grupe (CH_2) jo-të ngjitur mund të zëvendësohen me $-O-$ ose $-S-$.

14. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në Pretendimin 13, ku lidhësi është $\#-O-CH_2-C(O)-^*$ në të cilën $\#$ përcakton lidhje në pjesën që përmban acidin sulfonik dhe $*$ përcakton lidhje në grupin amino acid terminal të dendrimerit.

15. Një makromolekulë për përdorim siç pretendohet në ndonjërin prej pretendimeve të mësipërme, ku dendrimeri është



ku R është



(11) **8719**

(97) EP3302550 / 28/08/2019

(96) 16725504.1 / 25/05/2016

(22) 17/10/2019

(21) AL/P/ 2019/732

(54) **KOMBINIMI I NJË ANTITRUPIT NTI-CD19 DHE NJË FRENUESI KINAZË TIROZINË TË BRUTONIT DHE PËRDORIMET E TYRE**

16/12/2019

(30) EP 15169124 26/05/2015 EP and EP 15196860 27/11/2015 EP

(71) MorphoSys AG

Semmelweisstrasse 7, 82152 Planegg, DE

(72) ENDELL, Jan (Barer Str. 36, 80333 München); BOXHAMMER, Rainer (Birkenstr. 4a, 83059 Kolbermoor); WINDERLICH, Mark (Ohlstadterstr. 8, 81373 München)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kombinim sinergjik që përfshin një antitруп specifik për CD19 ku antitрупi i sipërpërmendur përfshin një rajon HCDR1 të sekuencës SYVMH (SEQ ID NO: 1), një rajon HCDR2 të sekuencës NPYNDG (SEQ ID NO: 2), një rajon HCDR3 të sekuencës GTYYYGTRVFDY (SEQ ID NO: 3), një rajon LCDR1 të sekuencës RSSKSLQNVNGNTYLY (SEQ ID NO: 4), një rajon LCDR2 të sekuencës RMSNLNS (SEQ ID NO: 5), dhe një rajon LCDR3 të sekuencës MQHLEYPIT (SEQ ID NO: 6) dhe Ibrutinib për përdorim në trajtimin e limfomës jo-Hodgkin, leucemisë limfocitike kronike dhe/ose leucemisë limfoblastike.

2. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas pretendimit 1, ku antitрупi përfshin një zinxhir të rëndë të ndryshueshëm të sekuencës

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPY
NDGTTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYYGTRVFDYWG
QGTLTVTVSS (SEQ ID NO: 10) dhe një zinxhir të lehtë të ndryshueshëm të sekuencës

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQQKPGQSPQLLIYR

MSNLNSGVPDRFSGSGSGTEFTLTSSLEPEDFAVYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK (SEQ ID
NO: 11).

3. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku antitрупi përfshin një fushë konstante të zinxhirit të rëndë të sekuencës

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPDV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSFLTVDHLDWLNQKEYCKVSNKALPAPEEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 12).

4. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitрупi përfshin një fushë konstante të zinxhirit të lehtë të sekuencës

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS

KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC. (SEQ ID NO: 13)

5. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitрупi i sipërpërmendur specifik për CD19 dhe Ibrutinib janë administruar në mënyrë të ndarë.

6. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku Ibrutinib është administruar përpara administrimit të antitрупit specifik për CD19.

7. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitрупi specifik i sipërpërmendur për CD19 dhe Ibrutinib janë administruar në mënyrë të njëkohshme.

8. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku antitрупi specifik i sipërpërmendur për CD19 dhe Ibrutinib janë administruar në një kohë aty ku të dy ilaçet janë aktiv te pacienti në të njëjtën kohë.

9. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme për përdorim në trajtimin e leuçemisë limfocitike kronike.
10. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme për përdorim në trajtimin e leuçemisë limfoblastike akute.
11. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme për përdorim në trajtimin e limfomës jo-Hodgkin, ku limfoma jo-Hodgkin është zgjedhur nga grupi i përbërë prej limfomës folikulare, limfomës limfocitike të vogël, indit limfoid të lidhur me mukozën, zonës marginale, qelizës difuze të madhe B, Burkitt-së, dhe qelizës mantel.
12. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas pretendimit 11, ku limfoma jo-Hodgkin është limfoma folikulare.
13. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas pretendimit 11, ku limfoma jo-Hodgkin është limfoma e qelizës difuze të madhe B.
14. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas pretendimit 11, ku limfoma jo-Hodgkin është limfoma e Burkitt.
15. Një kombinim sinergjik për përdorim sipas pretendimit 11, ku limfoma jo-Hodgkin është limfoma e qelizës mantel.

(11) **8720**

(97) EP3288650 / 07/08/2019

(96) 16734442.3 / 28/04/2016

(22) 18/10/2019

(21) AL/P/ 2019/733

(54) **SISTEMI PËR PJESËMARRJEN NË KOHË REALE TË NJË VEND LOJE NË DISTANCË NË NJË LOJË QË ZHVILLOHET NË NJË VEND LOJE TË ZHVENDOSUR**

16/12/2019

(30) IT RM20150181 28/04/2015 IT

(71) Novomatic AG

Wiener Strasse 158, 2352 Gumpoldskirchen, AT

(72) ROTA, Franco Sergio (c/o Novomatic AG, IP&Legal Department, Wienerstrasse 158, 2352 Gumpoldskirchen); PANDOLFO, Emilio (c/o Novomatic AG, IP&Legal Department, Wienerstrasse 158, 2352 Gumpoldskirchen); LYPKA, Marcin Wojciech (c/o Novomatic AG, IP&Legal Department, Wienerstrasse 158, 2352 Gumpoldskirchen)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një sistem 1 për pjesëmarrjen në kohë reale të një ose më shumë përdoruesve nga një vend i largët i lojës (2) në një lojë që po ndodh në vend loje i zhvendosur (3), që përfshin:

- mjete për riprodhimin audio dhe video (4, 6) të regjistruimeve të faqes së vend lojës së zhvendosur (3) në vendin e përmendur të largët të lojës (2), ku mjetet e përmendura për riprodhimin audio dhe video përmbajnë një ose më shumë kamera (6) të rregulluara në vend lojën e zhvendosur (3);
- mjete (5) për të përsëritur virtualisht në vendin e përmendur të largët të lojës (2) një sipërfaqe të lojës (10) ekzistuese në vend lojën e zhvendosur (3), ku mjetet e përmendura (5) për të përsëritur virtualisht përfshijnë një tryezë loje (5) sipërfaqen aty përfshijnë një monitor, ku imazhi i azhurnuar në kohë reale i sipërfaqes së lojës që ekziston në vend lojën e zhvendosur në fjalë është riprodhuar; dhe
- një ose më shumë pajisje ndërfaqeje (20) të përshtatshme për të lejuar një bashkëveprim midis përdoruesit dhe sipërfaqes së lojës së përmendur që ekziston në vend lojën e zhvendosur (3), ku një ose më shumë pajisje ndërfaqeje (20) të përmendura përmbajnë së paku një pajisje elektronike të programueshme të llojit të transmetimit pa tel; dhe

- kur monitori është përshtatur për të riprodhuar një QR-Code të dhomës që identifikon tabelën e lojës dhe secilën prej pajisjeve elektronike të programueshme që janë përshtatur për shoqërimin e përdoruesit përkatës në vend lojën e zhvendosur (3) pas skanimit dhe përpunimit të QR-Code; dhe
- ku secila prej pajisjeve elektronike të programueshme të përmendura është programuar në mënyrë që të lejojë përdoruesin përkatës të marrë pjesë në lojë në vend lojën e zhvendosur (3) ndërsa bastet e bëra nga përdoruesi përkatës do të riprodhohen në tryezën e lojës (5) në vend lojën në distancë (2).

2. Sistemi sipas pretendimit 1, ku pajisja elektronike e programueshme e përmendur është një smartphone, një tabletë, ose të ngjashme.
3. Sistemi sipas pretendimit 1 ose 2, ku pajisjet elektronike të programueshme pas skanimit dhe përpunimit të QR-Code janë ri-adresuar në një uebfaqe për të futur kredencialet e përdoruesve përkatës për të hyrë në vend lojën e zhvendosur (3).
4. Sistemi sipas pretendimit 3, ku pajisja elektronike e programueshme e përmendur përmban një ekran dhe është programuar për të riprodhuar informacionin e ekranit në lidhje me sipërfaqen e lojës (10) që ekziston në vend lojën e zhvendosur (3).
5. Sistemi sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku bastet e secilit përdoruesve përkatës paraqiten si çipa me ngjyrë unike për të dalluar bastet e tyre nga ato të kryera nga përdoruesit e tjerë.
6. Sistemi sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku loja në fjalë është loja ruletë, loja baccarat, "Punto Banco" ose loja e xhepit të zi ose variantet e tij.

(11) **8721**

(97) EP2680829 / 25/09/2019

(96) 12709421.7 / 24/02/2012

(22) 18/10/2019

(21) AL/P/ 2019/734

(54) **KOMPOZIMET DHE METODA PËR TRAJTIMET JO-KIRURGJIKALE TË PTOSIS**

16/12/2019

(30) US 201113218584 26/08/2011 US; US 201113270577 11/10/2011 US and US 201161448949 P 03/03/2011 US

(71) Voom, LLC

M.D., 625 Via Trepadora, Santa Barbara, CA 93110, US

(72) SILVERBERG, Mark, M. D. (625 Via Trepadora, Santa Barbara CA 93110)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Oksimetazolina, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e ptosis në një subjekt, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është për administrim në sipërfaqen e jashtme të një syri.

2. Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tyre për përdorim sipas pretendimit 1, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj sigurohet si si një kripë farmaceutikisht e pranueshme e oksimetazolinës.

3. Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tyre për përdorim sipas pretendimit 1, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është formuluar si një kompozim farmaceutik që përfshin të paktën 0,05 përqind peshë oksimetazolinë në një mbartës oftalmologjikisht të pranueshëm.

4. Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e tyre për përdorim sipas pretendimit 1, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është formuluar si një kompozim farmaceutik që përfshin të paktën 0.1 përqind peshë në një mbartës oftalmologjikisht të pranueshëm.

- 5.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku rezultatet e administrimit në të paktën një rritje prej 10 përqind në ndarjen vertikale të kapakëve të sipërm dhe të poshtëm të syrit.
- 6.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është për administrim si një pikë e vetme.
- 7.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është për administrim të paktën një herë në ditë.
- 8.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-7, ku subjekti nuk ka gjendje alergjike okulare që kërkon trajtimin e syrit me oksimetazolinë, nuk ka ënjtje të qepallave dhe nuk i është nënshtruar operacionit refraktiv të syrit.
- 9.** Oksimetazolina agoniste alfa adrenergjike me veprim të gjatë, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe fenilfrina agonistike alfa adrenergjike me veprim të shkurtër, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e ptosis në një subjekt, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrina është për administrim në sipërfaqen e jashtme të një syri.
- 10.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrina ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 9, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është formuluar si një kompozim farmaceutik që përfshin të paktën 0.05 përqind peshë oksimetazolinë në një mbartës oftalmologjikisht të pranueshëm.
- 11.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrina ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 9 ose 10, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është formuluar sëbashku me fenilfrinën si një kompozim farmaceutik që përfshin të paktën 0.1 përqind peshë oksimetazolinë dhe të paktën 0.15 përqind peshë fenilfrinë, në mënyrë opsionale të paktën 0.25 përqind peshë fenilfrinë, në një mbartës oftalmologjikisht të pranueshëm.
- 12.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrinë ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-11, ku rezultatet e administrimit në të paktën një rritje prej 10 përqind në ndarjen vertikale të kapakëve të sipërm dhe të poshtëm të syrit.
- 13.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrinë ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-12, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrina janë për administrim si një pikë e vetme.
- 14.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrinë ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-13, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrinë janë për administrim të paktën një herë në ditë.
- 15.** Oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe fenilfrinë ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 9-14, ku subjekti nuk ka gjendje alergjike okulare që kërkon trajtimin e syrit me oksimetazolinë, nuk ka ënjtje të qepallave dhe nuk i është nënshtruar operacionit refraktiv të syrit.
- 16.** Një kompozim farmaceutik, që përfshin oksimetazolinën agoniste alfa adrenergjike me veprim të gjatë ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, fenilfrina agonistike alfa adrenergjike me veprim të shkurtër ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm, formuluar për përdorim oftalmik topikal.
- 17.** Kompozimi farmaceutik i pretendimit 16, ku oksimetazolina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është e pranishme në një përqendrim prej të paktën 0.1 përqind peshë.
- 18.** Kompozimi farmaceutik i pretendimit 16 ose 17, ku fenilfrina ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj është e pranishme në një përqendrim prej 0.15 deri në 1.5 përqind peshë, në mënyrë

opsionale të paktën 0.25 përqind kur oksimetazolina ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj është e pranishme në një përqendrim prej të paktën 0.1 përqind peshë.

19. Kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 16-18, që përfshin më tej një agjent të zgjedhur nga grupi i përbërë prej një regjës, një antioksidant, vitamin A, një lubrifikant, një bojë blu, dhe çdo kombinim i tyre.

(11) **8795**

(97) EP3209651 / 23/10/2019

(96) 15790408.7 / 23/10/2015

(22) 30/10/2019

(21) AL/P/ 2019/766

(54) **PREJARDHËS TË KARBAZOLIT**

13/01/2020

(30) 201462068234 P 24/10/2014 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

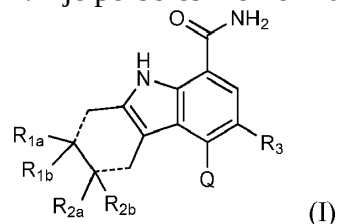
(72) MACOR, John E. (55 Commanders Drive, Washington Crossing, PA 18977); AHMAD, Saleem (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); TINO, Joseph A. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); LIU, Qingjie (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); BATT, Douglas G. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); WATTERSON, Scott Hunter (8 Donovan Road, Pennington, NJ 08534); NAIR, Satheesh Kesavan (c/o Syngene International LimitedBiocon Special Economic ZoneBiocon Park Plot No. 2&3Bommasandra Industrial Area IV PhaseJigani Link Road Bommasandra, Bangalore Karnataka) ;MAISHAL, Tarun Kumar (c/o Syngene International LimitedBiocon Special Economic ZoneBiocon Park Plot No. 2&3Bommasandra Industrial Area IV PhaseJigani Link Road Bommasandra, Bangalore Karnataka)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me Formulë (I)

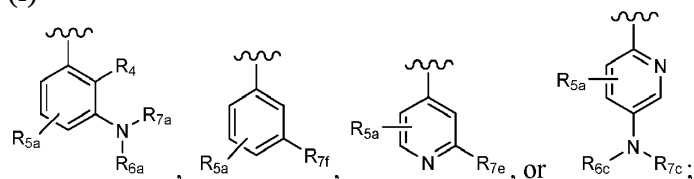


ose një kripë e tij, ku:

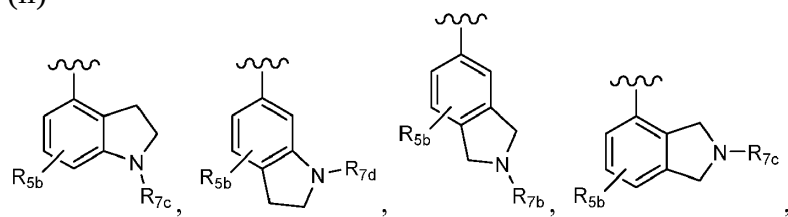
dy vijat e ndërprera përfaqësojnë ose dy lidhje njëshe ose dy lidhje dyshe; dhe R_{1b} dhe R_{2b} janë të pranishme vetëm nëse dy vijat e ndërprera të sipërpërmendura janë dy lidhje njëshe;

Q është:

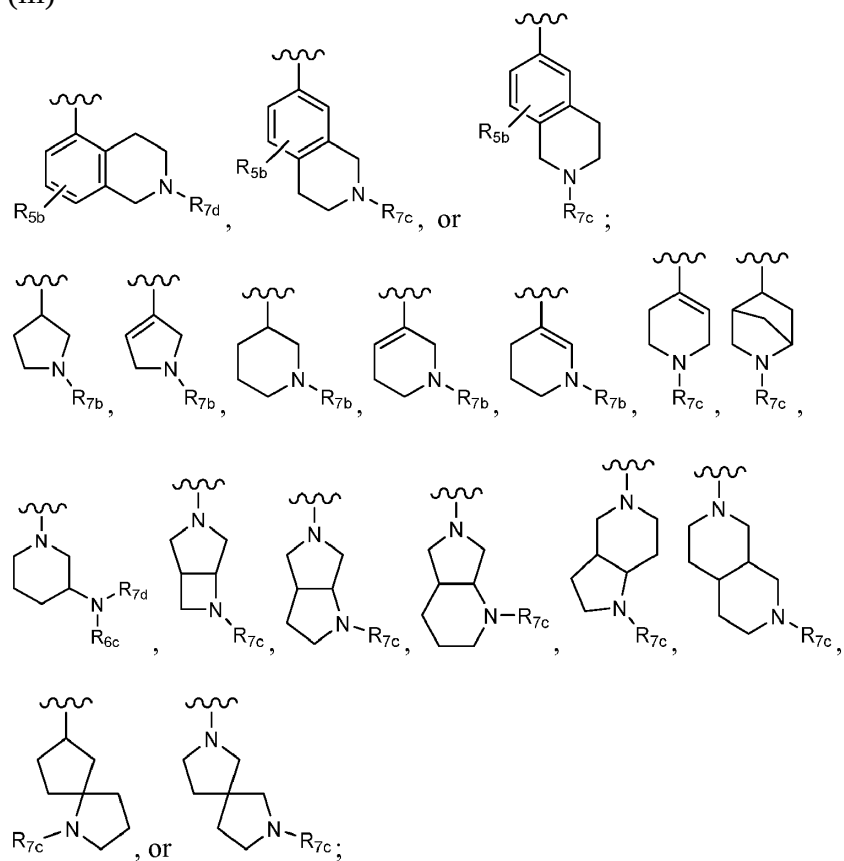
(i)



(ii)

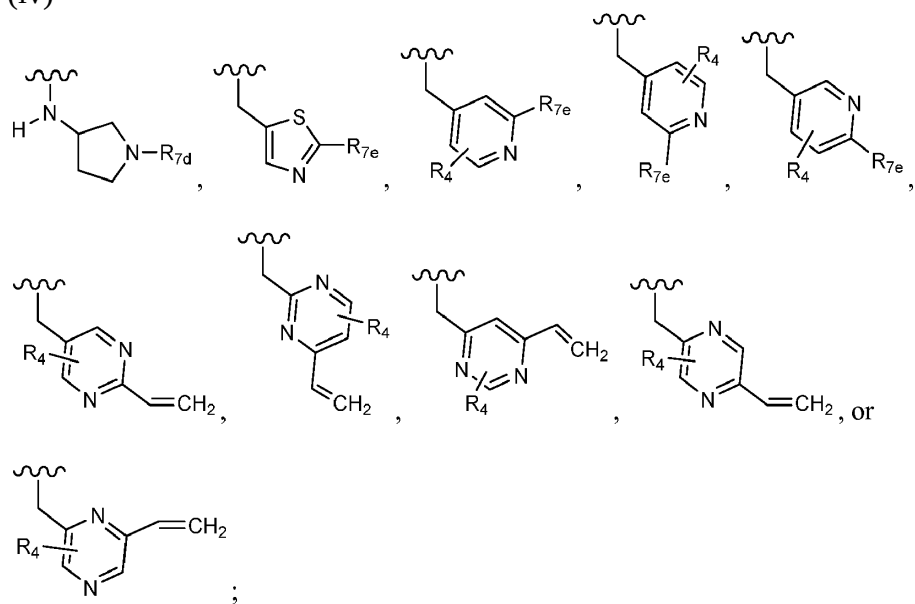


(iii)



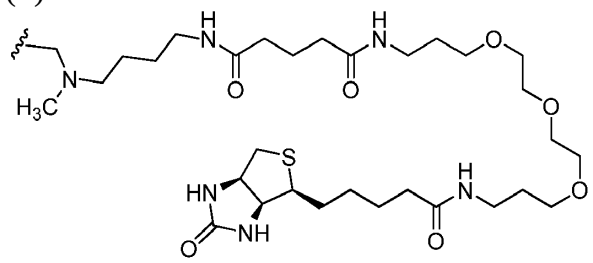
ose

(iv)



R_{1a} është:

- (i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, -C(O)(morfolinil), -C(O)(piperazinil), ose -C(O)(metil piperazinil); ose
(ii)



R_{1b}, kur është e pranishme, është H ose -CH₃, me kusht që nëse R_{1a} është H, atëherë R_{1b} është gjithashtu H;

R_{2a} është H, F, ose Cl, me kusht që nëse R_{1a} është e ndryshme nga H, atëherë R_{2a} është H;

R_{2b}, kur është e pranishme, është e njëjtë me R_{2a};

R₃ është H, F, ose Cl;

R₄ është H, F, Cl, ose -CH₃;

R_{5a} është H, F, Cl, -OCH₃, ose -OCF₃;

R_{5b} është H, F, Cl, -OCH₃, ose -OCF₃;

R_{6a} është H, -CH₃ ose ciklopropil;

R_{6c} është H, -CH₃ ose ciklopropil;

R_{7a} është -C(O)CH=CH(R₁₁), -C(O)C≡CR₁₂, ose -S(O)₂CH=CH₂;

R_{7b} është -C(O)CH=CH₂;

R_{7c} është -C(O)CH=CH₂ ose -C(O)C≡CR₁₂;

R_{7d} është -CN, -C(O)CH=CH₂, ose -C(O)C≡CR₁₃;

R_{7e} është -CH=CH₂ ose -C≡CR₁₃;

R_{7f} është pirrolidinil i zëvendësuar me R_{7c}, -CH=CHC(O)(morfolinil), ose -CH=CHC(O)(pirrolidinil);

R_{8a} është H ose -CH₃;

R_{8b} është H ose -CH₃;

R₉ është C₁₋₄ alkil;

R_{10a} dhe R_{10b} janë në mënyrë të pavarur H ose -CH₃;

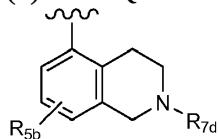
R₁₁ është H ose -CH₃;

R₁₂ është H, C₁₋₄ alkil, ose ciklopropil; dhe

R₁₃ është H, C₁₋₄ alkil, ose ciklopropil;

me kushtet se:

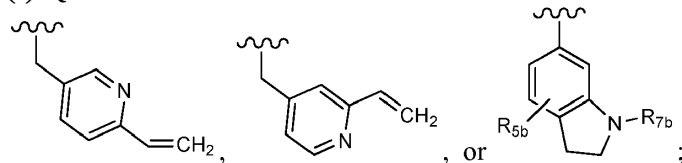
(a) nëse Q është



dhe R_{7d} është -CN ose -C(O)CH=CH₂, atëherë R₃ është H; dhe

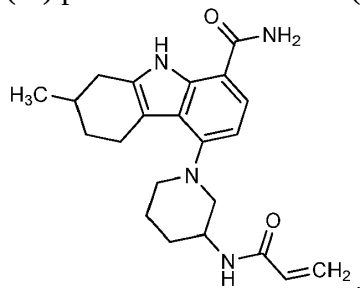
(b) nëse vijat e ndërprera përfaqësojnë dy lidhje njëshe, atëherë:

(i) Q nuk është



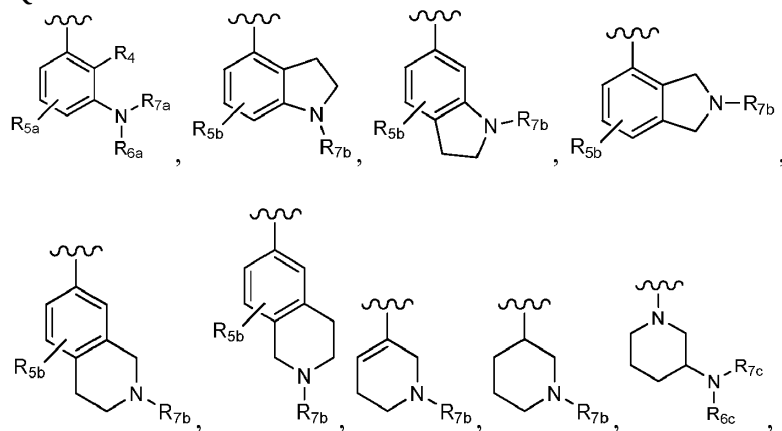
(ii) R₁₁, nëse është e pranishme, është H; dhe

(iii) përbërësi me Formulë (I) nuk është:

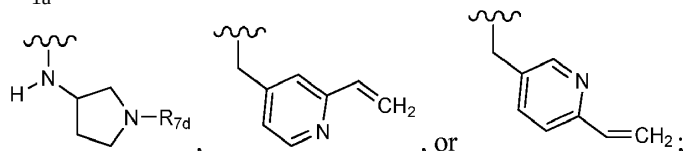


2. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku:

Q është

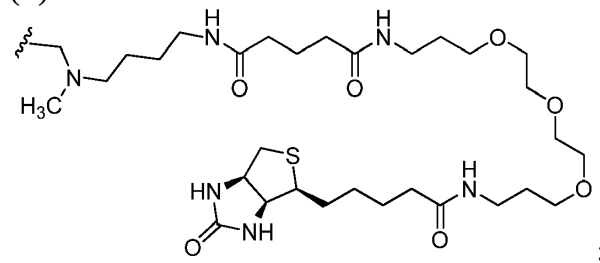


R_{1a} është:



(i) H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, ose -C(O)NR_{10a}R_{10b}; ose

(ii)



R_{1b}, kur është e pranishme, është H ose -CH₃, me kusht që nëse R_{1a} është H, atëherë R_{1b} është gjithashtu H;

R_{2a} është H ose F, me kusht që nëse R_{1a} është e ndryshme nga H, atëherë R_{2a} është H;

R_{2b}, kur është e pranishme, është e njëjtë me R_{2a};

R₃ është H, F, ose Cl;

R₄ është H, F, Cl, ose -CH₃;

R_{5a} është H, F, Cl, -OCH₃, ose -OCF₃;

R_{5b} është H, F, Cl, -OCH₃, ose -OCF₃;

R_{6a} është H, -CH₃ ose ciklopropil;

R_{6c} është H, -CH₃ ose ciklopropil;

R_{7a} është -C(O)CH=CH(R₁₁), -C(O)C≡CR₁₂, ose -S(O)₂CH=CH₂;

R_{7b} është -C(O)CH=CH₂;

R_{7c} është -C(O)CH=CH₂ ose -C(O)C≡CR₁₂;

R_{7d} është $-C(O)CH=CH_2$ ose $-C(O)C\equiv CR_{13}$;

R_{8a} është H ose $-CH_3$;

R_{8b} është H ose $-CH_3$;

R_9 është C_{1-4} alkil;

R_{10a} dhe R_{10b} janë në mënyrë të pavarur H ose $-CH_3$;

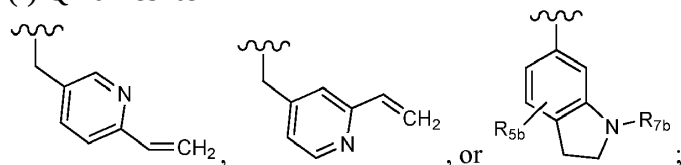
R_{11} është H or $-CH_3$;

R_{12} është H, C_{1-4} alkil, ose ciklopropil; dhe

R_{13} është H, C_{1-4} alkil, ose ciklopropil;

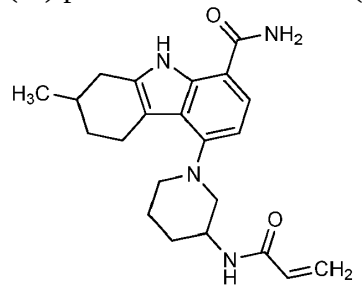
me kusht që nëse vijat e ndërprera përfaqësojnë dy lidhje njëshe, atëherë:

(i) Q nuk është



(ii) R_{11} , nëse është e pranishme, është H; dhe

(iii) përbërësi me Formulë (I) nuk është:



3. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku:

R_{1a} është H, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CR_{8a}R_{8b}OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-NHR_9$, ose $-C(O)NR_{10a}R_{10b}$.

4. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku:

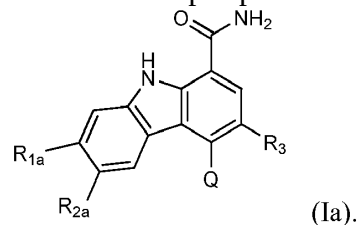
R_{6a} është H ose $-CH_3$;

R_{6c} është H ose $-CH_3$;

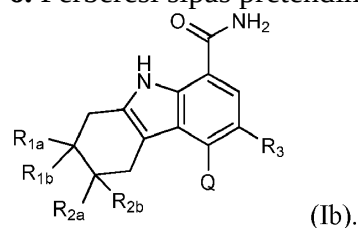
R_{7a} është $-C(O)CH=CH(R_{11})$ ose $-S(O)_2CH=CH_2$; dhe

R_{13} është H.

5. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, që ka strukturë sipas Formulës (Ia):

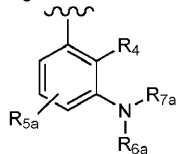


6. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, që ka strukturë sipas Formulës (Ib):



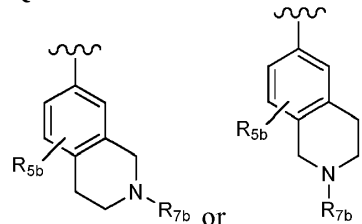
7. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku:

Q është



8. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku:

Q është



9. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku R_{1a} është H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{8a}R_{8b}OH, -CR_{8a}R_{8b}CR_{8a}R_{8b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₉, -C(O)NR_{10a}R_{10b}, -C(O)(morfolinil), -C(O)(piperazinil), ose -C(O)(metil piperazinil)

10. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku R_3 është F ose Cl.

11. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku R_3 është F.

12. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku ky përbërës është: (RS)-5-(3-akrilamidofenil)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (1); (RS)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (2); 5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (3); 4-(3-akrilamido-2-metilfenil)-7-(2-hidroksipropan-2-il)-9H-karbazol-1-karboksamid (4); (RS)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (5); (RS)-4-(3-akrilamido-2-metilfenil)-3-klor-7-(2-hidroksipropan-2-il)-9H-karbazol-1-karboksamid (6); 5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-2-(hidroksimetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (7); (RS)-5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-6-klor-2-(hidroksimetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid, përzierje diastereomerësh (8); 5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-6-klor-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2,8-dikarboksamid, përzierje diastereomerësh (9); (RS)-5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (10); (RS)-(E)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-3-klor-7-(2-hidroksipropan-2-il)-9H-karbazol-1-karboksamid (11); 5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (12); (RS)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (13); (RS)-5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2,8-dikarboksamid (14); 4-(3-akrilamido-2-metilfenil)-7-ciano-9H-karbazol-1-karboksamid (15); (RS)-4-(3-akrilamido-2-metilfenil)-7-(1,2-dihidroksietil)-9H karbazol-1-karboksamid (16); 4-(3-akrilamido-2-metilfenil)-7-(izopropilamino)-9H-karbazol-1-karboksamid (17); (RS)-5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-N²,N²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2,8-dikarboksamid (18); (RS)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilakrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (19); (RS)-2-(hidroksimetil)-5-(2-metil-3-(N-metilakrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (20); (RS)-N²,N²-dimetil-5-(2-metil-3-(N-metilakrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-2,8-dikarboksamid (21); (2R)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid, përzierje diastereomerësh (22); (2R)-6-klor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid, përzierje diastereomerësh (23); (2R)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid, enantiomer i vetëm (24); (2R)-6-klor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-

tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, enantiomer i vetëm (25); (*RS*)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (26); 7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (27); 7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (28); (*RS*)-3-fluor-7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (29); (*RS*)-3-fluor-7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (30); 3-fluor-7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (31); 7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (32); 7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (33); 3-fluor-7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (34); (*RS*)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilakrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (35); (*R*)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilakrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (36); 7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilakrilamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (37); 3-fluor-7-(2-hidroksipropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilakrilamido)fenil)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (38); (*R*)-6-klor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilakrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (39); (*S*)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (40); (*R*)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (41); (*RS*)-5-(2-fluor-3-(*N*-metilakrilamido)fenil)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (42); (*R*)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (43); (2*R*)-6-klor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, përzierje diastereomerësh (44); (*RS*)-5-(2-fluor-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (45); (*RS*)-5-(2-klor-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (46); (2*R*)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, përzierje diastereomerësh (47); 5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (48); 5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (49); (*RS*)-5-(3-akrilamido-4-methoksifenil)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (50); (*RS*)-5-(3-akrilamido-4-(trifluormethoksi)fenil)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (51); (*RS*)-5-(3-akrilamido-4-fluorfenil)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (52); (*RS*)-5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (53); (*RS*)-5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-2-(trifluormetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (54); 5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-6-klor-2-(hidroksimetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, diastereomerë racemikë të vetëm (55 dhe 56); 5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-6-klor-*N*²,*N*²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-2,8-dikarboksamid, diastereomerë racemikë të vetëm (57 dhe 58); 5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-6-klor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, diastereomerë racemikë të vetëm (59 dhe 60); 5-(3-akrilamido-2-metilfenil)-6-klor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, diastereomerë racemikë të vetëm (61 dhe 62); (*S*)-5-((1-akriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (63); (*E*)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-7-(2-hidroksipropan-2-il)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (64); 5-(((*S*)-1-akriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluormetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, përzierje diastereomerësh (65); (*S*)-5-(3-akrilamidopiperidin-1-il)-3,3,6-trifluor-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (66); (*S*)-4-(3-akrilamidopiperidin-1-il)-3-fluor-9*H*-karbazol-1-karboksamid (69); 5-(((*S*)-1-propioilpirrolidin-3-il)amino)-2-(*RS*)-(trifluormetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, përzierje diastereomerësh (72); (*S*)-5-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3,3,6-trifluor-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid (73); (*S*)-3-fluor-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (74); (*S*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluor-9*H*-karbazol-1-karboksamid (75); (*S*)-4-(3-(3-ciklopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluor-9*H*-karbazol-1-karboksamid (76); 5-(((*S*)-1-akriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluormetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-karbazol-8-karboksamid, diastereomere të vetme (77 dhe 78); 3-fluor-4-((6-vinilpiridin-3-il)methyl)-9*H*-karbazol-1-karboksamid (87); (*RS*)-4-(2-akriloilzoinolin-4-il)-3-fluor-9*H*-karbazol-1-

karboksamid (89); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-7-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (90); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (91); 4-(1-akriloilindolin-4-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (92); 4-(1-akriloilindolin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (95); 4-(1-akriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (96); (RS)-4-(1-akriloilpiperidin-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (97); 4-(1-akriloilpiperidin-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid, enantiomere të vetme (98 dhe 99); 3-fluor-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (100); 4-(1-akriloilpirrolidin-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (112); 4-(1-akriloilpirrolidin-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (113 dhe 114); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)oktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (115); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)oktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (116 dhe 117); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (118); *cis*-4-(1-akriloiloktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (119); *cis*-4-(1-akriloiloktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (120 dhe 121); 3-fluor-4-((2-vinilpirimidin-5-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (122); *cis*-4-(1-akriloilheksahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (123); *cis*-4-(1-akriloilheksahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (124 dhe 125); 4-(1-(but-2-inoil)oktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-klor-9H-karbazol-1-karboksamid (126); 4-((4aS,7aS)-1-(but-2-inoil)oktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-klor-9H-karbazol-1-karboksamid dhe 4-((4aR,7aR)-1-(but-2-inoil)oktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-klor-9H-karbazol-1-karboksamid (127 dhe 128); 3-fluor-4-((2-(prop-1-yn-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (129); 5-((S)-3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (130, 131, dhe 132); 4-(2-akriloilizoinindolin-5-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (133); 4-(1-akriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (134); 5-(1-akriloilpirrolidin-3-il)-6-fluor-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (135); (R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (136); 4-(1-(but-2-inoil)heksahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (137); 4-(1-akriloil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (138); 4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (139); 4-(7-akriloil-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (140); 4-(1-akriloiloktahidro-5H-pirrol[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (141); 4-(1-(but-2-inoil)oktahidro-5H-pirrol[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (142); 4-(6-akriloil-3,6-diazabiciklo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (143); 4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabiciklo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (144); 4-(7-akriloiloktahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (145); 4-(1-akriloiloktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-klor-9H-karbazol-1-karboksamid (146); 4-(1-(but-2-inoil)indolin-4-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (147); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-7-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (148); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (149); 4-(2-(but-2-inoil)izoinindolin-4-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (150); 4-(1-(but-2-inoil)indolin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (151); 3-fluor-4-((6-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (152); 3-klor-4-((6-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (153); 4-((6-etinilpiridin-3-il)metil)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (154); 3-klor-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (155); 4-((2-etinilpiridin-4-il)metil)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (156); 3-fluor-4-((2-vinilthiazol-5-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (157); 3-fluor-4-((6-(prop-1-yn-1-il)piridin-3-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (158); 3-fluor-4-((5-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (159); 4-(1-akriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (160); 4-(1-akriloilpiperidin-3-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (161 dhe 162); (S)-4-(3-akrilamidopiperidin-1-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (163); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (164); (R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (165); (S)-4-(3-(3-ciklopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (166); (S)-4-(3-cyanamidopiperidin-1-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (167); 4-(2-akriloilizoinindolin-4-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-

9H-karbazol-1-karboksamid (168); 4-(1-akriloilindolin-4-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (169); 4-(1-akriloilindolin-6-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (170); 4-(1-akriloil-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-3-fluor-7-(trifluormetil)-9H-karbazol-1-karboksamid (171); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluor-7-(4-metilpiperazine-1-karbonil)-9H-karbazol-1-karboksamid (172); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluor-N7,N7-dimetil-9H-karbazol-1,7-dikarboksamid (173); 3-fluor-N7,N7-dimetil-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-karbazol-1,7-dikarboksamid (174); (S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluor-N7,N7-dimetil-9H-karbazol-1,7-dikarboksamid (175); (S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluor-7-(4-metilpiperazine-1-karbonil)-9H-karbazol-1-karboksamid (176); 4-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-5-il)-7-(morfolin-4-karbonil)-9H-karbazol-1-karboksamid (177); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-5-il)-7-(morfolin-4-karbonil)-9H-karbazol-1-karboksamid (178); 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-5-il)-7-(morfolin-4-karbonil)-9H-karbazol-1-karboksamid (179); 4-(1-akriloilindolin-6-il)-3-fluor-7-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-1-karboksamid (180); 4-(1-cianoindolin-6-il)-3-fluor-7-(2-hidroksietil)-9H-karbazol-1-karboksamid (181); 4-(1-akriloiloktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-6-klor-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (182); 4-(1-(but-2-inoil)oktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-6-klor-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (183); 5-(1-akriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (184); (R)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (185); 5-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-5-il)-6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (186 dhe 187); 6-fluor-2-(2-hidroksipropan-2-il)-5-((6-(prop-1-yn-1-il)piridin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (188); 3-fluor-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-karbazol-1-karboksamid (189); 4-(7-(but-2-inoil)oktahidro-2,7-naftthyridin-2(1H)-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (190); 4-(1-akriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (191); 4-(1-(but-2-inoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (192); 3-fluor-4-(5-(N-metilakrilamido)piridin-2-il)-9H-karbazol-1-karboksamid (193); 4-((1S,4S)-2-akriloil-2-azabiklo[2.2.1]heptan-5-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (194); 3-fluor-4-((2-metil-6-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (195); 3-fluor-4-((2-metil-6-vinilpirimidin-4-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (196); 3-fluor-4-((4-metil-6-vinilpirimidin-2-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (197); 3-fluor-4-((3-fluor-2-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid (198); 4-(3-(1-akriloilpirrolidin-2-il)fenil)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (199); 4-(3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)fenil)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid (200); (E)-3-fluor-4-(3-(3-morfolino-3-oksoprop-1-en-1-il)fenil)-9H-karbazol-1-karboksamid (201); (E)-3-fluor-4-(3-(3-okso-3-pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)fenil)-9H-karbazol-1-karboksamid (202); or 5-(2-akriloil-1,2,3,4-tetrahidroizokuinolin-5-il)-2-(2-hidroksipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-karbazol-8-karboksamid (203 dhe 204).

13. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku ky përbërës është: (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid.

14. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku ky përbërës është: 3-fluor-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-karbazol-1-karboksamid.

15. Një përbërës sipas pretendimit 1 ose një kripë e tij, ku ky përbërës është: *cis*-4-(1-(but-2-inoil)oktahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluor-9H-karbazol-1-karboksamid.

16. Një përbërje farmaceutike, që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 2-9 ose 13-15 dhe një transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm.

17. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 9 ose 13-15, për përdorim në terapi.

18. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 2-9 ose 13-15 për përdorim në terapi në mjekimin e sëmundjes autoimmune ose të sëmundjes inflamatore kronike.

(11) **8796**

(97) EP3233843 / 16/10/2019

(96) 15816893.0 / 15/12/2015

(22) 30/10/2019

(21) AL/P/ 2019/767

(54) **PËRBËRJET IZOKSAZOLE TË ACIDIT HIDROKSAMIK SI FRENUES LPXC**

13/01/2020

(30) 201462092402 P 15/12/2014 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

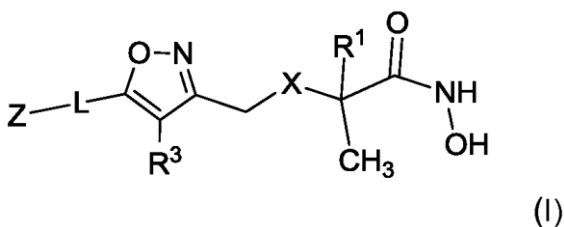
(72) FU, Jiping (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 5300 Chiron, Way, Emeryville, California 94608); JIN, Xianming (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 5300 Chiron, Way, Emeryville, California 94608); KARUR, Subramanian (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 5300 Chiron, Way, Emeryville, California 94608); LAPOINTE, Guillaume (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 5300 Chiron, Way, Emeryville, California 94608); MADERA, Ann Marie (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 5300 Chiron, Way, Emeryville, California 94608); SWEENEY, Zachary Kevin (Novartis Institutes for BioMedical Research Inc., 5300 Chiron, Way, Emeryville, California 94608)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

X është -NH-, dhe R¹ është -CH(OH)-Y;

or

X është -CH₂-, dhe R¹ është -CH(OH)-Y ose -SO₂R² ku R² është C₁-C₃ alkil;

R³ është H ose halo;

Y është zgjedhur nga një unazë heteroaril me 5 elemente që përmban 1-3 heteroatome të zgjedhura nga N, O dhe S si elemente të unazës, fenil, dhe C₁₋₃ alkil, dhe secili Y është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një deri në tre R⁴;

secili R⁴ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, C₁₋₃ alkil, dhe C₃₋₆ cikloalkil, ku C₁₋₃ alkil dhe C₃₋₆ cikloalkil janë zëvendësuar secili në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga halo, CN dhe -OH;

L është -C≡C- ose -CR⁵=CR⁵-

R⁵ është zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilën rastisje nga H, halo dhe metil;

dhe

Z është zgjedhur nga C₁₋₆ alkil, C₃₋₆ cikloalkil, piridinil, dhe fenil, secili prej të cilëve është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga halogjen, hidroksi, C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₄ haloalkoksi, CN, dhe C₁₋₄ alkil që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një deri në tre grupe të zgjedhur nga halogjen, hidroksi, amino, CN, dhe C₁₋₃ alkoksi; ose, kur L është -

$CR^5=CR^5$ -, Z marrë së bashku me njërin nga grupet R^5 dhe çdo atom që lidhen me Z me grupin R^5 mund të formojnë një cikloalkil me 3-7 elemente ose grupi cikloalkenil që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga halogjen, hidroksi, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} haloalkoksi, CN, dhe C_{1-4} alkil që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një deri në tre grupe të zgjedhur nga halogjen, hidroksi, amino, CN, dhe C_{1-3} alkoksi.

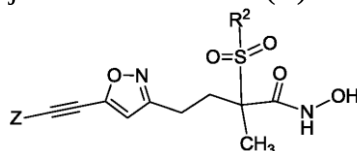
2. Përbërja e pretendimit 1, ku R^1 është $-SO_2R^2$.

3. Përbërja e pretendimit 1 ose 2, ku X është $-CH_2-$.

4. Përbërja e ndonjërit prej pretendimeve 1_{-3} , ku Z është C_1-C_4 alkil ose C_3-C_6 cikloalkil, dhe Z është zëvendësuar në mënyrë opsionale me deri në tre grupe të zgjedhur nga halogjen, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} haloalkoksi, CN, dhe C_{1-4} alkil të zëvendësuar në mënyrë opsionale me një deri në tre grupe të zgjedhur nga halogjen, hidroksi, amino, CN, dhe C_{1-3} alkoksi.

5. Përbërja e ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku L është $-C=C-$.

6. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është e Formulës (II):



(II).

7. Një përbërje e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej

- (R)-4-(5-(ciklopropiletinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-(ciklobutiletinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(prop-1-in-1-il)izoksazol-3-il)butanamid,
- (R)-4-(5-(but-1-in-1-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-N-hidroksi-2-metil-4-(5-(3-metilbut-1-in-1-il)izoksazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(pent-1-in-1-il)izoksazol-3-il)butanamid,
- (R)-N-hidroksi-2-metil-4-(5-((1-metilciklopropil)etinil)izoksazol-3-il)-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-(5-fluorobut-1-in-1-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-(5-fluoropent-1-in-1-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-(5,5-difluoropent-1-in-1-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-((3,3-difluorociklobutil)etinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-((3-fluorociklobutil)etinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-N-hidroksi-4-(5-(5-hidroksi-5-metilheks-1-in-1-il)izoksazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-N-hidroksi-4-(5-((3-(metoksimetil)ciklobutil)etinil)izoksazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-N-hidroksi-4-(5-((3-(2-hidroksiopropan-2-il)ciklobutil)etinil)izoksazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- N-hidroksi-4-(5-((4-(hidroksimetil)fenil)etinil)izoksazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- N-hidroksi-4-(5-((4-(2-hidroksietil)fenil)etinil)izoksazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- N-hidroksi-4-(5-((4-(2-hidroksi-1-metoksietil)fenil)etinil)izoksazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(5-(feniletinil)izoksazol-3-il)butanamid,
- N-hidroksi-4-(5-((4-((R)-2-hidroksiopropil)fenil)etinil)izoksazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-N-hidroksi-4-(5-((4-((S)-2-hidroksi-1-metoksietil)fenil)etinil)-izoksazol-3-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-((4-((S)-1,2-dihidroksietil)fenil)etinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
- (R)-4-(5-((4-((R)-1,2-dihidroksietil)fenil)etinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-

(metilsulfonil)butanamid,
 (2S,3R)-2-(((5-(ciklopropiletinil)izoksazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroksi-2-metil-3-(5-metilizoksazol-3-il)propanamid,
 (2S,3R)-2-(((5-(ciklobutiletinil)izoksazol-3-il)metil)amino)-N,3-dihidroksi-2-metil-3-(5-metilizoksazol-3-il)propanamid,
 (2S,3R)-N,3-dihidroksi-2-metil-3-(5-metilizoksazol-3-il)-2-(((5-(feniletinil)izoksazol-3-il)metil)amino)propanamid,
 N,3-dihidroksi-3-(5-(hidroksimetil)izoksazol-3-il)-2-metil-2-(((5-(feniletinil)izoksazol-3-il)metil)amino)propanamid,
 (2S,3R)-N,3-dihidroksi-2-(((5-(6-metoksiheks-1-in-1-il)izoksazol-3-il)metil)amino)-2-metil-3-(5-metilizoksazol-3-il)propanamid,
 2-(((5-(ciklopropiletinil)izoksazol-3-il)metil)amino)-3-(5-ciklopropilizoksazol-3-il)-N,3-dihidroksi-2-metilpropanamid,
 (R,E)-4-(5-(but-1-en-1-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
 (R,E)-4-(5-(2-ciklopropilvinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
 (R,E)-4-(5-(but-2-en-2-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
 (R,Z)-4-(5-(but-2-en-2-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
 (R,Z)-4-(5-(2-ciklopropil-1-fluorovinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
 (R,E)-4-(5-(2-ciklopropil-1-fluorovinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
 (R,Z)-4-(5-(2-ciklopropil-2-fluorovinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
 dhe (R)-4-(5-(cikloheks-1-en-1-il)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid,
 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

8. Një përbërje e pretendimit 1, e cila është

(R)-4-(5-(ciklopropiletinil)izoksazol-3-il)-N-hidroksi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamid, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

9. Një kompozim farmaceutik, që përfshin:

Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8 dhe një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

10. Një kombinim farmaceutik, që përfshin:

një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, një sasi efektive antibakteriale e një agjenti të dytë terapeutik, dhe një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

11. Kombinimi farmaceutik sipas pretendimit 10, ku agjenti i dytë terapeutik është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Ampicilin, Piperacilin, Penicilin G, Ticarcilin, Imipenem, Meropenem, Azitromicin, Eritromicin, Aztreonam, Cefepim, Cefotaksim, Ceftriakson, Ceftazidim, Ciprofloksacin, Levofloksacin, Clindamicin, Doksicikline, Gentamicin, Amikacin, Tobramicin, Tetracikline, Tigecikline, Rifampicin, Vancomicin dhe Polimiksin.

12. Një përbërje sipas pretendimeve 1 deri në 8 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim si një medikament.

13. Një përbërje sipas pretendimeve 1 deri në 8 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e një infeksioni bacterial Gramnegativ.

14. Një përbërje sipas pretendimeve 1 deri në 8 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim në trajtimin e një infeksioni bacterial Gramnegativ, ku infeksioni bacterial është zgjedhur nga specie *Pseudomonadales* dhe *Enterobacteriaceae* që është zgjedhur nga grupi i përbërë prej *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Serratia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Providencia*, *Morganella*, *Cedecea*, *Yersinia* dhe *Edwardsiella species* dhe *Escherichia coli*.

15. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 13, ku përbërja e Formulës (I) është përdorur në kombinim me një imunomodulator.

(11) **8797**

(97) EP3347360 / 23/10/2019

(96) 16766765.8 / 06/09/2016

(22) 31/10/2019

(21) AL/P/ 2019/768

(54) **KOMPONIME TË DOBISHME PËR TË FRENUAR ROR-GAMMA-T**

13/01/2020

(30) 201562215929 P 09/09/2015 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

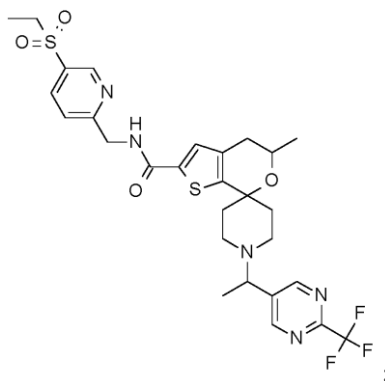
(72) MORPHY, John Richard (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

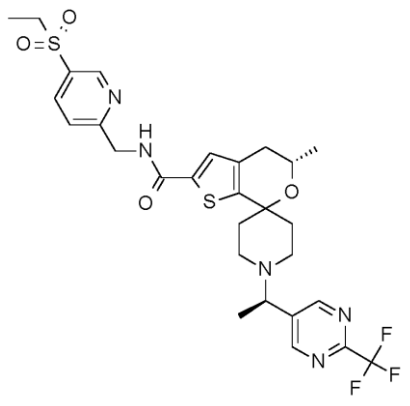
(57)

1. Një komponim i formulës



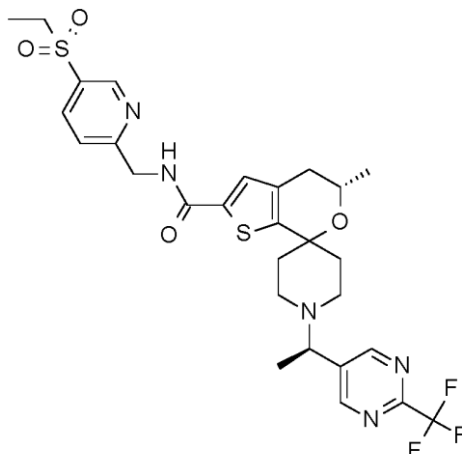
ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

2. Komponimi i Pretendimit 1 i formulës



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

3. Komponimi i Pretendimeve 1 ose 2 të formulës



4. Një përbërje farmaceutike që përmban një komponim të secilit prej Pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, në kombinim me një ose më shumë transportues, tretës, ose mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.
5. Përbërja farmaceutike sipas Pretendimit 4 që përmban një ose më shumë agjentë terapeutikë të tjerë.
6. Një komponim i secilit prej Pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në terapi.
7. Një komponim i secilit prej Pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në trajtimin e psoriazisit.
8. Një komponim i secilit prej Pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur në trajtimin e spondilartropatisë seronegative.
9. Një komponim, ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, për tu përdorur sipas Pretendimit 8 në trajtimin e spondiloartritit aksial, spondilitit ankilosing, ose artritis psoriatik.

(11) **8798**

(97) EP2935320 / 21/08/2019

(96) 13828987.1 / 16/12/2013

(22) 31/10/2019

(21) AL/P/ 2019/769

(54) **Poliipeptidet e stabilizuara të faktorit rritës si-insulina**

13/01/2020

(30) 201261738475 P 18/12/2012 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(72) HUBER, Thomas (Novartis Pharma AGNovartis Institutes for Biomed. ResearchForum 1, CH-4056 Basel); FORNARO, Mara (Novartis Pharma AGNovartis Institutes for Biomed. ResearchForum 1, CH-

4056 Basel) ;ZURINI, Mauro (Novartis Pharma AGNovartis Institutes for Biomed. ResearchForum 1, CH-4056 Basel)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një polipeptid që përfshin një proteinë njerëzore IGF-1, ku glicina e amino acidit në pozicionin 42 të proteinës IGF-1 së sipërpërmendur është mutuar në serinë, dhe ku numërimi i amino acideve të proteinës njerëzore IGF-1 të sipërpërmendur korrespondon te SEQ ID NO.: 1.
2. Një polipeptid sipas pretendimit 1, ku proteina njerëzore IGF-1 përfshin modifikimet e mëposhtme:
 - a. amino acidi E3 është fshirë,
 - b. amino acidi G42 është mutuar në serinë, dhe
 - c. amino acidi R37 është mutuar në alaninë.
3. Një polipeptid sipas pretendimit 1, ku proteina njerëzore IGF-1 përfshin modifikimet e mëposhtme:
 - a. amino acidet G1, P2 dhe E3 janë fshirë,
 - b. amino acidi G42 është mutuar në serinë, dhe
 - c. amino acidi R37 është mutuar në alaninë.
4. Një polipeptid sipas pretendimit 1, ku proteina njerëzore IGF-1 përfshin modifikimet e mëposhtme:
 - a. amino acidet G1, P2 dhe E3 janë fshirë,
 - b. amino acidi G42 është mutuar në serinë,
 - c. amino acidi R36 është mutuar në glutaminë, dhe
 - d. amino acidi R37 është mutuar në alaninë.
5. Një proteinë njerëzore IGF-1, ku glicina e amino acidit në pozicionin 42 zëvendësohet nga serina e amino acidit dhe ku amino acidi(et):
 - (a) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidi R36 është zëvendësuar ose fshirë; ose
 - (b) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidi R36 është zëvendësuar nga glutamina (Q); ose
 - (c) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidi R37 është zëvendësuar ose fshirë; ose
 - (d) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidi R37 është zëvendësuar nga acidi glutamik (E); ose
 - (e) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidi R37 është zëvendësuar nga alaninë; ose

- (f) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidi R37 është zëvendësuar nga prolinë (P); ose
- (g) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidet R36 dhe R37 janë zëvendësuar ose fshirë; ose
- (h) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidet R36 dhe R37 janë të dyja të zëvendësuar nga glutaminë (Q); ose
- (i) G1, P2, E3 janë fshirë dhe amino acidi R36 është zëvendësuar nga glutaminë (Q) dhe R37 është zëvendësuar nga alaninë.

6. Një polinukleotid që përfshin një molekulë acidi nukleik që kodon polipeptidin sipas ndonjë prej pretendimeve 1-5.
7. Një kompozim farmaceutik që përfshin polipeptidin e ndonjë prej pretendimeve 1-5, për përdorim në terapi.
8. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 7 për përdorim në trajtimin e një çrregullimi muskujsh në një pacient në nevojë të tij.
9. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 8, ku çrregullimi i muskujve është atrofia e muskujve.

(11) **8805**

(97) EP3360559 / 23/10/2019

(96) 18165143.1 / 14/06/2016

(22) 06/11/2019

(21) AL/P/ 2019/776

(54) **PËRBËRJE QË PËRMBAJNË SHTAME BAKTERIALE**

15/01/2020

(30) 201510467 15/06/2015 GB and 201520501 20/11/2015 GB

(71) 4D Pharma Research Limited

Life Sciences Innovation Building Cornhill Road, Aberdeen, Aberdeenshire AB25 2ZS, GB

(72) MULDER, Imke (Life Sciences Innovation Building Cornhill Road, Aberdeen, Aberdeenshire AB25 2ZS); GRANT, George (Life Sciences Innovation Building Cornhill Road, Aberdeen, Aberdeenshire AB25 2ZS); PATTERSON, Angela Margaret (Norwich Medical School Faculty of Medicine and Health Sciences University of East Anglia, Norwich, Norfolk NR4 7JT); MCCLUSKEY, Seanin (c/o 4D PHARMA PLC 3rd Floor 9 Bond Court, Leeds, Yorkshire LS1 2JZ); RAFTIS, Emma (c/o 4D PHARMA PLC 3rd Floor 9 Bond Court, Leeds, Yorkshire LS1 2JZ)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një përbërje që përmban bakterin e depozituar nën numrin hyrës NCIMB 42380 ose një bakter që ka një sekuençë 16s rARN që është të paktën 98% e njëjtë me SEQ ID NO:1, për tu përdorur në një metodë për trajtimin ose parandalimin e astmës neutrofilike.
2. Përbërja për tu përdorur sipas pretendimit 1, për tu përdorur në një metodë për trajtimin ose parandalimin e astmës jo-eozinofilike.
3. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, për tu përdorur në një metodë për trajtimin ose parandalimin e astmës neutrofilike që shfaqet tek të rriturit.
4. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, për tu përdorur në një metodë për të reduktuar neutrofilinë në trajtimin ose parandalimin e astmës neutrofilike.
5. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, për tu përdorur në një metodë për të reduktuar një përgjigje pezmatuese neutrofilike në trajtimin ose parandalimin e astmës neutrofilike.
6. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, për tu përdorur në një metodë për të reduktuar prodhimin e IL-17 ose për të reduktuar diferencimin e qelizës Th17 në trajtimin ose në parandalimin e astmës neutrofilike.
7. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, për tu përdorur tek një pacient me nivele neutrofilike të rritura, ashtu siç identifikohet nëpërmjet ekzaminimit të gjakut ose analizës së pështymës.
8. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, për tu përdorur tek një pacient me nivele IL-17 ose numrin e qelizave Th17 të rritura.
9. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku bakteri ka një sekuençë 16s rARN e cila është të paktën 99%, 99.5% ose 99.9% identike me SEQ ID NO:1.
10. Përbërja për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku (i) përbërja është për administrim oral, dhe/ose ku (ii) përbërja përmban një ose më shumë mbushësa ose transportues farmaceutikisht të pranueshëm, dhe/ose ku (iii) shtami bakterial është i liofilizuar.
11. Një produkt ushqimor ose përbërje vaksine që përmban përbërjen e secilit prej pretendimeve të mëparshme, për përdorimin e secilit prej pretendimeve të mëparshme.
12. Një qelizë e bakterit të depozituar nën numrin hyrës NCIMB 42380, për tu përdorur në një metodë të përcaktuar në secilin prej pretendimeve 1-8.

(11) **8801**

(97) EP3212642 / 30/10/2019

(96) 15794729.2 / 30/10/2015

(22) 06/11/2019

(21) AL/P/ 2019/779

(54) **TIAZOLE TË ZËVENDËSUARA ME AMID SI RREGULLUESA TË RORGAMMAT**

14/01/2020

(30) 201462072599 P 30/10/2014 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) STEENECK, Christoph (Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen); KINZEL, Olaf

(Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen); GOLDBERG, Steven (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); URBANSKI, Maud (1400 McKean Road, Springhouse, Pennsylvania 19477);

VENKATESAN, Hariharan (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); WANG, Aihua (1400 McKean Road, Springhouse, Pennsylvania 19477); XUE, Xiaohua (3210 Merryfield Row, San Diego, CA 92121); GEGE, Christian (Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen); KLEYMANN, Gerald

(Donnersbergweg 1, 67059 Ludwigshafen); HOFFMANN, Thomas (Donnersbergweg 1, 67059

Ludwigshafen); TANIS, Virginia (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); KUMMER,

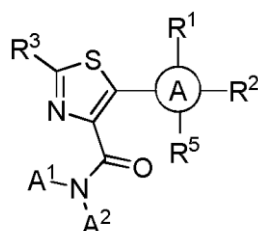
David (3210 Merryfield Row, San Diego, California 92121); FOURIE, Anne M. (3210 Merryfield Row, San Diego, CA 92121)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një komponim i Formulës I:



Formula I

ku:

(A) është fenil, piridil, pirimidil, pirazinil, ose piridazil;

R¹ është Cl, -CN, H, F, OC₍₁₋₄₎alkil, OCHF₂,



OCF₃, C₍₁₋₄₎alkil, Br, I, ose ciklopropil; ku i përmenduri C₍₁₋₄₎alkil është zëvendësuar opsionalisht me deri në gjashtë atome fluori;

R² është F, Cl, -CN, H, OC₍₁₋₄₎alkil, OCHF₂, OCF₃, ciklopropil, ose C₍₁₋₄₎alkil; ku i përmenduri C₍₁₋₄₎alkil është opsionalisht i zëvendësuar me deri në pesë atome fluori, dhe i përmenduri ciklopropil është opsionalisht i zëvendësuar me OH, CH₃, CF₃, dhe deri në pesë atome fluori; ose R¹ dhe R² mund të merren sëbashku me unazën e tyre A të bashkuar për të formuar një sistem unazor të ndërfutur të përzgjedhur nga grupi që konsiston në naftalenil, tetrahidronaftalenil, izokuinolinil, kuinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, kromanil, izokromanil, dhe naftiridinil; ku të përmendurit naftalenil, tetrahidronaftalenil, izokuinolinil, kuinolinil, 2,3-dihidro-1H-indenil, kromanil, izokromanil, dhe naftiridinil mund të zëvendësohen opsionalisht me deri në tre zëvendësues të përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që konsiston në F, OC₍₁₋₃₎alkil ose C₍₁₋₃₎alkil ku i përmenduri OC₍₁₋₃₎alkil dhe C₍₁₋₃₎alkil është opsionalisht i zëvendësuar me deri në pesë atome fluori (duke përfshirë CHF₂, CH₂F, CF₃, dhe CH₃; me kusht që R² mund të mos jetë H nëse R¹ është H;

R³ është tiadiazolil, oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, tiazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, furanil,

ose fenil; ku i përmenduri tiadiazolil, oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, piridil, tiazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, pirrolil, furanil, ose fenil është zëvendësuar opsionalisht me R^4 , dhe në vazhdim është zëvendësuar opsionalisht me një zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në F, CH_3 , CF_3 , dhe ciklopropil;

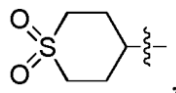
R^4 është H, $C_{(1-6)}$ alkil $SO_2C_{(1-6)}$ alkil, $C(O)NH_2$, $C_{(1-6)}$ alkil, $-CN$, $C_{(3-6)}$ cikloalkil, NH_2 , $NH(C_{(1-6)}$ alkil), $N(C_{(1-6)}$ alkil) $_2$, $NHCO(C_{(1-6)}$ alkil), $N(C_{(1-6)}$ alkil) $CO(C_{(1-6)}$ alkil), $NHSO_2(C_{(1-6)}$ alkil), $N(C_{(1-6)}$ alkil) $SO_2(C_{(1-6)}$ alkil), $O(C_{(1-6)}$ alkil), $C(O)NH_2$, $CONH(C_{(1-6)}$ alkil), $CON(C_{(1-6)}$ alkil) $_2$, SO_2NH_2 , $SO_2NH(C_{(1-6)}$ alkil), $SO_2NH(COC_{(1-6)}$ alkil), ose $SO_2N(C_{(1-6)}$ alkil) $_2$; ku i përmenduri $C_{(1-6)}$ alkil ose $C_{(3-6)}$ cikloalkil është opsionalisht i zëvendësuar në mënyrë të pavarur me deri në gjashtë atome fluori, CF_3 , CO_2H , OH , $-CN$, $C(O)NH_2$, NH_2 , OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-(CX_2)_m$, ose $N(CH_3)_2$;

m është 2, 3, 4, ose 5;

X është H, ose F; ku secila shfaqje e X në një molekulë të vetme është përcaktuar në mënyrë të pavarur;

A^1 është H, ose $C_{(1-4)}$ alkil; ku i përmenduri $C_{(1-4)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me deri në gjashtë atome fluori, Cl , $-CN$, OCH_3 , $OCHF_2$, ose OCF_3 ;

A^2 është $C_{(1-6)}$ alkil, $C_{(0-2)}$ alkil- $C_{(3-6)}$ cikloalkil,



$CH_2-C_6H_4-C(O)NH_2$, $-C_6H_4-F$, CH_2-CCH , ose $CH_2-CC-CH_3$; ku i përmenduri $C_{(1-6)}$ alkil, dhe i përmenduri $C_{(0-2)}$ alkil- $C_{(3-6)}$ cikloalkil janë zëvendësuar opsionalisht me deri në gjashtë atome fluori, Cl , $-CN$, OCH_3 , $OCHF_2$, ose OCF_3 ;

ose A^1 dhe A^2 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të lidhur për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në: tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidil, dhe aziridinil; ku të përmendurit piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, morfolinil, azetidil, dhe aziridinil janë zëvendësuar opsionalisht me CF_3 , CH_2CH_2F , $C_{(1-2)}$ alkil, $C_{(3-6)}$ cikloalkil, $-CN$, OH , CH_2OH , CH_2F , F , Cl , OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , $-(CX_2)_nO(CX_2)_n$, ose $-(CX_2)_n$, dhe deri në tre zëvendësues shtesë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CH_3 dhe F;

n është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, 3, ose 4;

X është H, ose F; ku secila shfaqje e X në një molekulë të vetme është përcaktuar në mënyrë të pavarur;

R^5 është $SO_2NA^3A^4$, $CONA^3A^4$, NA^3A^4 , $OCH_2C(CF_3)_2OH$, $C_{(3-6)}$ cikloalkil, ose $C_{(1-6)}$ alkil; ku i përmenduri $C_{(3-6)}$ cikloalkil dhe i përmenduri $C_{(1-6)}$ alkil janë zëvendësuar opsionalisht me OH , Cl , $-CN$, H , OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , ose NA^3A^4 , në vazhdim të zëvendësuar opsionalisht me $-CH_2CH_2-$ i bashkuar tek i njëjti atom karboni, dhe deri në shtatë atome fluori;

A^3 është H, ose $C_{(1-4)}$ alkil; ku i përmenduri $C_{(1-4)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me OH , Cl , $-CN$, OCH_3 , $OCHF_2$, ose OCF_3 ; dhe deri në gjashtë atome fluori;

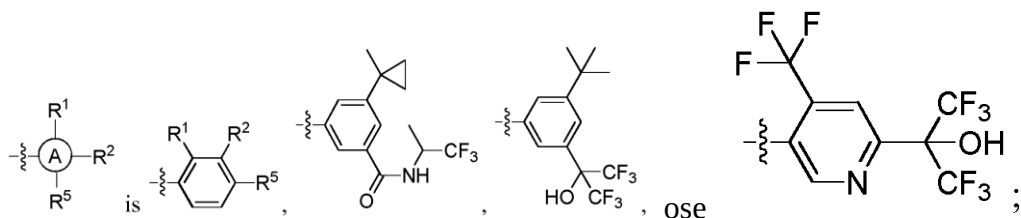
A^4 është H, $C_{(1-6)}$ alkil, $C_{(3-6)}$ cikloalkil, ose $C_{(3-6)}$ heterocikloalkil; ku i përmenduri $C_{(1-6)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me ciklopropil, morfolinil, OH , OCH_3 , $C(O)NH_2$, Cl ,

$-CN$, $OCHF_2$, OCF_3 dhe zëvendësuar në vazhdim me deri në tre atome fluori; dhe ku i përmenduri $C_{(3-6)}$ cikloalkil, dhe $C_{(3-6)}$ heterocikloalkil janë zëvendësuar opsionalisht me CF_3 , CH_3 , $-CN$, $C(O)NH_2$, dhe deri në tre atome fluori;

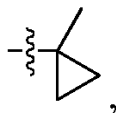
ose A^3 dhe A^4 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të lidhur për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil, aziridinil, dhe azetidinil ku të përmendurit piperidinil, morfolinil, piperazinil, pirrolidinil, aziridinil, dhe azetidinil janë zëvendësuar opsionalisht me deri në katër grupe të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CF_3 , OH , CH_3 , CH_2F dhe CHF_2 ; dhe në vazhdim opsionalisht i zëvendësuar me deri në katër grupe të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CF_3 , OH , CH_3 , CH_2F , dhe CHF_2 ; dhe në vazhdim të zëvendësuar opsionalisht me deri në gjashtë atome fluori;

dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme.

2. Komponimi i pretendimit 1, ku:



R^1 është Cl , $-CN$, H , F , OCH_3 ,

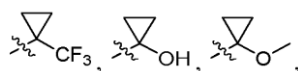


$OCHF_2$, OCF_3 , $C_{(1-2)}$ alkil, Br , ose I ; ku i përmenduri $C_{(1-2)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me deri në pesë atome fluori;

R^2 është F , Cl , $-CN$, H , OCH_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , ciklopropil ose $C_{(1-2)}$ alkil; ku i përmenduri $C_{(1-2)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me deri në pesë atome fluori, dhe ciklopropili i përmendur është zëvendësuar opsionalisht me OH , CH_3 , CF_3 , dhe deri në pesë atome fluori; ose R^1 dhe R^2 mund të merren sëbashku me fenilin e tyre të lidhur për të formuar një sistem unazor të ndërfutur të përzgjedhur nga grupi që konsiston në naftalenil, tetrahidronaftalenil, izokinolinil, kuinolinil, dhe kromanil; me kusht që R^2 mund të mos jetë H nëse R^1 është H ;

R^3 është oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, tiazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, ose pirrolil; ku i përmenduri oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, piridil, tiazolil, pirimidil, piridazil, pirazil, imidazolil, ose pirrolil është zëvendësuar opsionalisht me R^4 , dhe triazolili i përmendur mund të zëvendësohet në vazhdim me një zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CH_3 dhe ciklopropil;

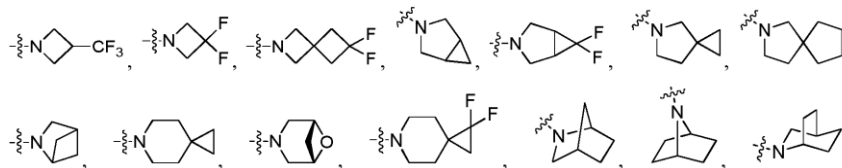
R^4 është H , $CH_2SO_2CH_3$, $C(O)NH_2$, $C_{(1-4)}$ alkil,



ose $-CN$; ku i përmenduri $C_{(1-4)}$ alkil është opsionalisht i zëvendësuar me deri në gjashtë atome fluori, CO_2H , OH , ose $-CN$;

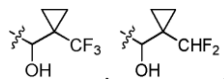
A^1 është H , ose $C_{(1-3)}$ alkil; ku i përmenduri $C_{(1-3)}$ alkil është opsionalisht i zëvendësuar me deri në pesë atome fluori, Cl , $-CN$, OCH_3 , $OCHF_2$, ose OCF_3 ;

A^2 është $C_{(1-4)}$ alkil, $C_{(0-2)}$ alkil- $C_{(3-6)}$ cikloalkil, $CH_2-C_6H_4-C(O)NH_2$, $-C_6H_4-F$, CH_2-CCH , ose $CH_2-CC-CH_3$; ku i përmenduri $C_{(1-4)}$ alkil, dhe i përmenduri $C_{(0-2)}$ alkil- $C_{(3-6)}$ cikloalkil janë zëvendësuar opsionalisht me deri në tre atome fluori, Cl, $-CN$, OCH_3 , $OCHF_2$, ose OCF_3 ; ose A^1 dhe A^2 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të bashkuar për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, dhe morfolinil; ku të përmendurit piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, dhe morfolinil janë zëvendësuar opsionalisht me CF_3 , CH_2CH_2F , $C_{(1-2)}$ alkil, $-CN$, OH , CH_2OH , CH_2F , F , Cl , OCH_3 , $OCHF_2$, ose OCF_3 , dhe deri në tre zëvendësues shtesë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CH_3 dhe F ;

R^5 është $SO_2NA_3A_4$,



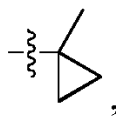
$OCH_2C(CF_3)_2OH$, ose $C_{(1-6)}$ alkil; ku i përmenduri $C_{(1-6)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me OH , Cl , $-CN$, H , OCH_3 , $OCHF_2$ ose OCF_3 ; dhe deri në gjashtë atome fluori;

A^4 është $C_{(1-6)}$ alkil, $C_{(3-6)}$ cikloalkil, oksetanil, ose tetrahidrofuranil; ku i përmenduri $C_{(1-6)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me ciklopropil, morfolionil, OH , OCH_3 , ose $C(O)NH_2$, dhe është zëvendësuar në vazhdim me deri në tre atome fluori; dhe ku të përmenduri $C_{(3-6)}$ cikloalkil, oksetanil, dhe tetrahidrofuranil janë zëvendësuar opsionalisht me CF_3 , CH_3 , $-CN$, ose $C(O)NH_2$; ose A^3 dhe A^4 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të lidhur për të lidhur për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në piperidinil, morfolinil, piperazinil, dhe pirrolidinil, ku të përmendurit piperidinil, morfolinil, dhe piperazinil janë zëvendësuar opsionalisht me deri në katër grupe metili dhe deri në gjashtë atome fluori;

dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme.

3. Komponimi i pretendimit 2, ku:

R^1 është Cl , $-CN$, H , F , OCH_3 ,



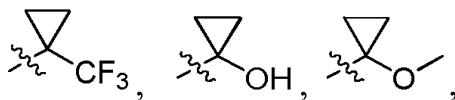
$OCHF_2$, OCF_3 , ose $C_{(1-2)}$ alkil; ku i përmenduri $C_{(1-2)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me deri në pesë atome fluori;

R^2 është F , Cl , $-CN$, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , ose H ; ose R^1 dhe R^2 mund të merren sëbashku me fenilin e tyre të lidhur për të formuar një sistem unazor të ndërfutur të përzgjedhur nga grupi që konsiston në naftalenil, tetrahidronaftalenil, izokinolinil, kuinolinil, dhe kromanil; me kusht që R^2 mund të mos jetë H nëse R^1 është H ;

R^3 është oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, tiazolil, pirimidil, piridazil, ose pirazil; ku i përmenduri oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, piridil, tiazolil, pirimidil, piridazil, ose pirazil është

zëvendësuar opsionalisht me R^4 , dhe i përmenduri triazolil mund të zëvendësohet në vazhdim me një zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CH_3 dhe ciklopropil;

R^4 është H , $CH_2SO_2CH_3$, $C(O)NH_2$, $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$, $CH_2C(CH_3)_2CN$, $C_{(0-1)}alkilC(CH_3)_2OH$,

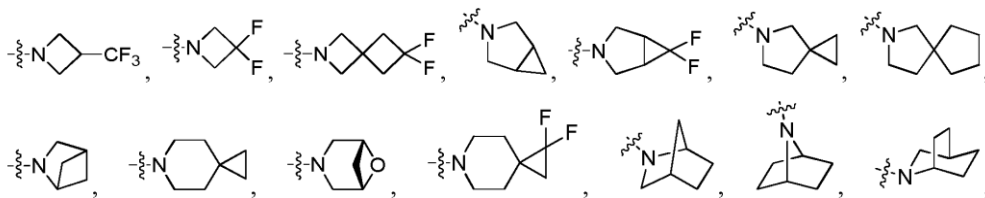


-CN, ose $C_{(1-2)}alkil$; ku i përmenduri $C_{(1-2)}alkil$ është zëvendësuar opsionalisht me deri në pesë atome fluori;

A^1 është H , ose $C_{(1-3)}alkil$; ku i përmenduri $C_{(1-3)}alkil$ është zëvendësuar opsionalisht me deri në pesë atome fluori;

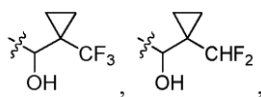
A^2 është $C_{(1-4)}alkil$, $C_{(0-2)}alkil-C_{(3-6)}cikloalkil$, $CH_2-C_6H_4-C(O)NH_2$, $-C_6H_4-F$, CH_2-CCH , $CH_2-CC-CH_3$, ose CH_2CH_2-CN ; ku i përmenduri $C_{(1-4)}alkil$, dhe i përmenduri $C_{(0-2)}alkil-C_{(3-6)}cikloalkil$ janë zëvendësuar opsionalisht me deri në tre atome fluori;

ose A^1 dhe A^2 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të lidhur për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, dhe morfolinil; ku të përmendurit piperidinil, pirrolidinil, piperazinil, dhe morfolinil janë zëvendësuar opsionalisht me CF_3 , CH_2CH_2F , $C_{(1-2)}alkil$, -CN, OH, CH_2OH , CH_2F , ose F, dhe deri në tre zëvendësues shtesë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CH_3 dhe F;

R^5 është $SO_2NA_3A_4$,



$OCH_2C(CF_3)_2OH$, ose $C_{(1-6)}alkil$ është opsionalisht i zëvendësuar me një grup OH dhe deri në gjashtë atome fluori;

A^3 është H , ose $C_{(1-4)}alkil$;

A^4 është $C_{(1-6)}alkil$, ciklopropil, ciklobutil, oksetanil, ose tetrahidrofuranil; ku $C_{(1-6)}alkil$ është zëvendësuar opsionalisht me ciklopropil, morfolinil, OH, OCH_3 , ose $C(O)NH_2$, dhe është zëvendësuar në vazhdim me deri në tre atome fluori; dhe ku të përmendurit ciklopropil, ciklobutil, oksetanil, dhe tetrahidrofuranil janë zëvendësuar opsionalisht me CF_3 , CH_3 , -CN, ose $C(O)NH_2$;

ose A^3 dhe A^4 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të lidhur për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në piperidinil, morfolinil, piperazinil, dhe pirrolidinil, ku të përmendurit piperidinil, morfolinil, dhe piperazinil janë zëvendësuar opsionalisht me një ose dy grupe metili dhe deri në tre atome fluori;

dhe kriperat e tij farmaceutikisht të pranueshme.

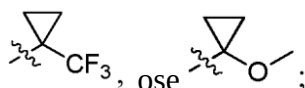
4. Komponimi i pretendimit 3, ku:

R^1 është Cl, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $-\text{CN}$, H, F, OCH_3 , OCHF_2 , ose OCF_3 ;

R^2 është F, Cl, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , ose H; ose R^1 dhe R^2 mund të merren sëbashku me fenilin e tyre të lidhur për të formuar një sistem unazor të ndërfutur të përzgjedhur nga grupi që konsiston në naftalenil, tetrahydronaftalenil, izokinolinil, dhe kromanil; me kusht që R^2 mund të mos jetë H nëse R^1 është H;

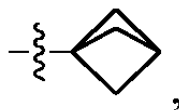
R^3 është oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, tetrazolil, 1,2,4-oksadiazol-5(4H)-on-3-il, piridil, ose tiazolil, ku i përmenduri oksadiazolil, izoksadiazolil, oksazolil, izoksazolil, triazolil, piridil, ose tiazolil është zëvendësuar opsionalisht me R^4 dhe triazolili i përmendur mund të zëvendësohet në vazhdim me një zëvendësues të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CH_3 dhe ciklopropil;

R^4 është H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, CH_3 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{C}_{(0-1)}\text{alkilC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$,



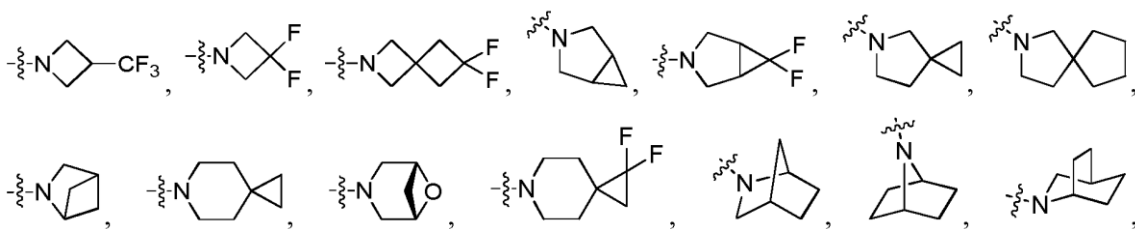
A^1 është H, $\text{C}_{(1-3)}\text{alkil}$, ose $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$;

A^2 është $\text{C}_{(2-4)}\text{alkil}$, CH_2 -ciklopentil, CH_2CH_2 -ciklopropil, $\text{C}_{(3-4)}\text{cikloalkil}$,



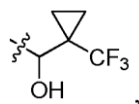
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$, CH_2-CCH , $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$, $\text{CH}_2-\text{CC}-\text{CH}_3$; ku i përmenduri $\text{C}_{(3-4)}\text{cikloalkil}$ është zëvendësuar opsionalisht me një atom fluori dhe i përmenduri $\text{C}_{(2-4)}\text{alkil}$ është zëvendësuar opsionalisht me deri në tre atome fluori;

ose A^1 dhe A^2 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të lidhur për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



tiomorfolinil, piperidinil, pirrolidinil, dhe morfolinil; ku i përmenduri piperidinil, pirrolidinil, dhe morfolinil janë zëvendësuar opsionalisht me CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{C}_{(1-2)}\text{alkil}$, $-\text{CN}$, OH, CH_2OH , ose CH_2F dhe deri në tre zëvendësues shtesë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në CH_3 dhe F;

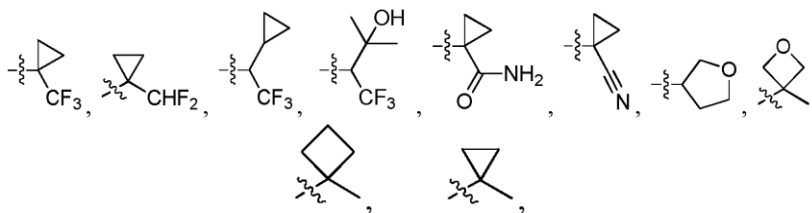
R^5 është $\text{SO}_2\text{NA}_3\text{A}_4$,



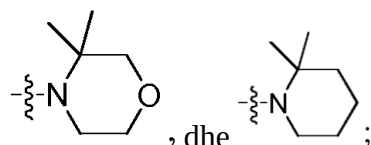
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CF}_3)\text{OH}$, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, ose $\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$;

A^3 është H, CH_3 , ose $\text{C}_{(1-4)}\text{alkil}$;

A^4 është $\text{C}_{(1-6)}\text{alkil}$,

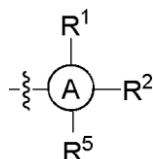


$C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2$ -morfolinil, $C(CH_3)_2CH_2CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)NH_2$, ose $CH_2C(CH_3)_2OH$; ku i përmenduri $C_{(1-6)}$ alkil është zëvendësuar opsionalisht me deri në tre atome fluori; ose A^3 dhe A^4 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të lidhur për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në

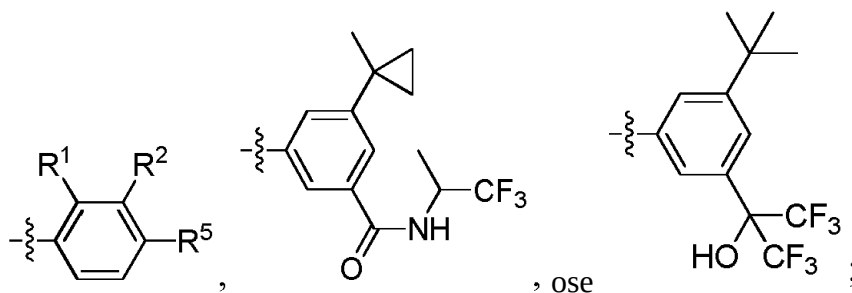


dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme.

5. Komponimi i pretendimit 4, ku:



është

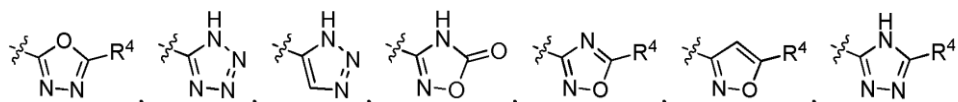


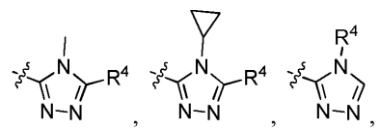
R^1 është H, Cl, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , F, $OCHF_2$, ose OCF_3 ;

R^2 është F, Cl, CHF_2 , CF_3 , CH_3 , ose H; ose R^1 dhe R^2 mund të merren sëbashku me fenilin e tyre të lidhur për të formuar një sistem unazor të ndërfutur të përzgjedhur nga grupi që konsiston në naftalenil, dhe kromanil;

me kusht që R^2 mund të mos jetë H nëse R^1 është H;

R^3 është

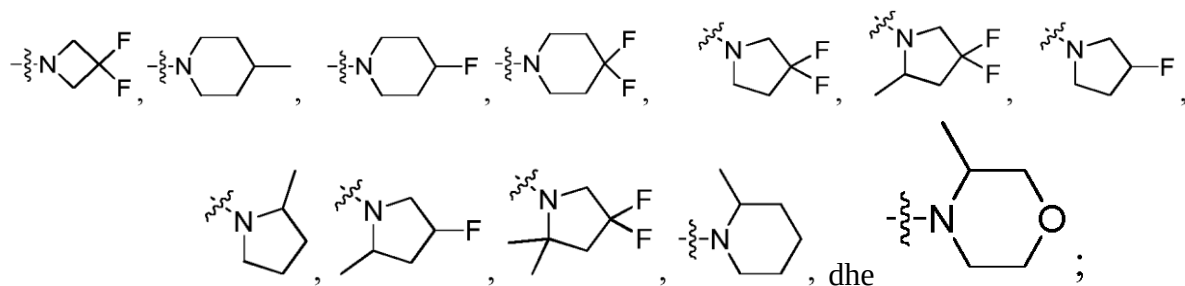




piridil, ose pirimidil, ku i përmenduri piridil ose pirimidil është i zëvendësuar opsionalisht me R^4 ;
 A^1 është CH_3 , CH_2CH_3 ;

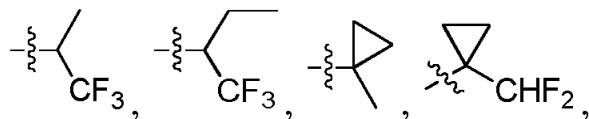
A^2 është $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2CH_3 , ose CH_2CF_3 ;

ose A^1 dhe A^2 mund të merren sëbashku me azotin e tyre të lidhur për të formuar një unazë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



A^3 është H, ose CH_3 ;

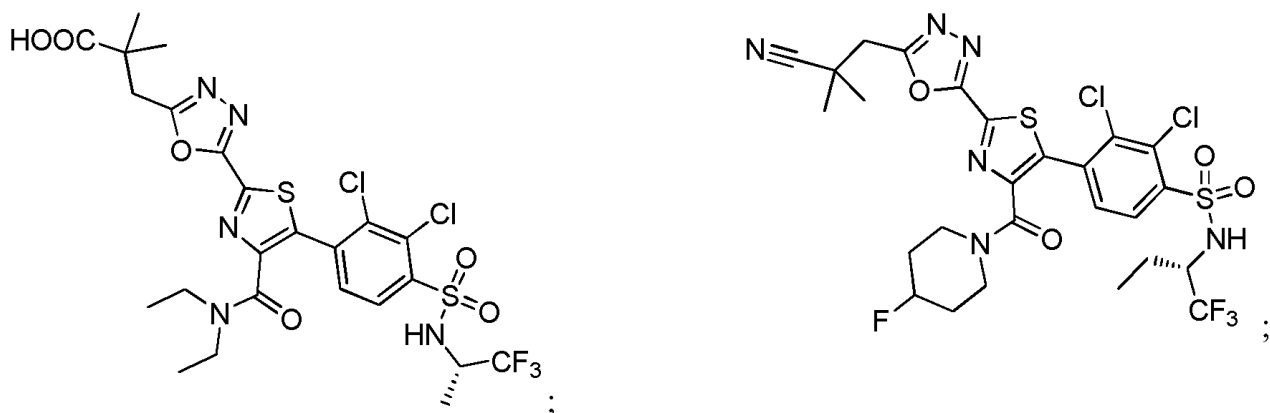
A^4 është

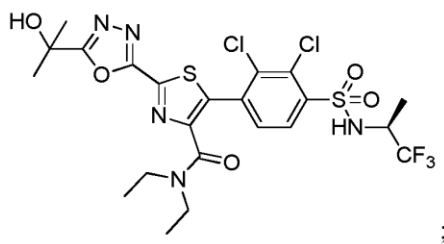
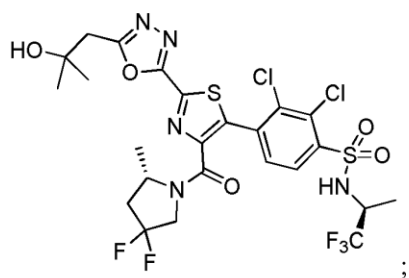
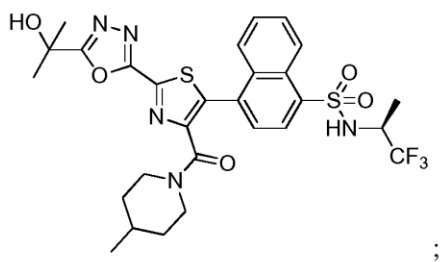
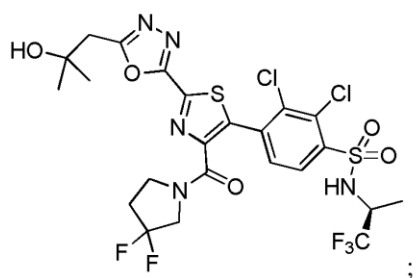
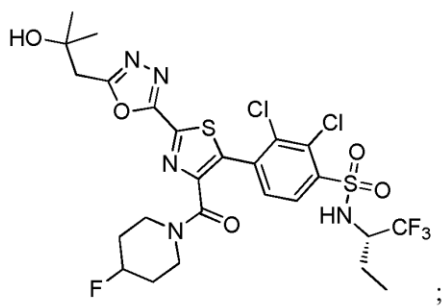
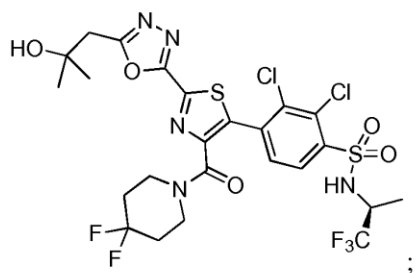
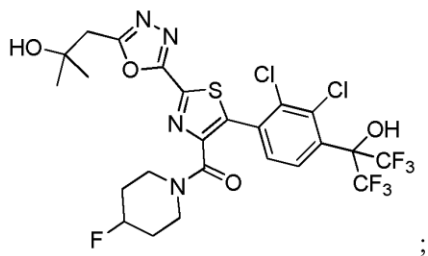
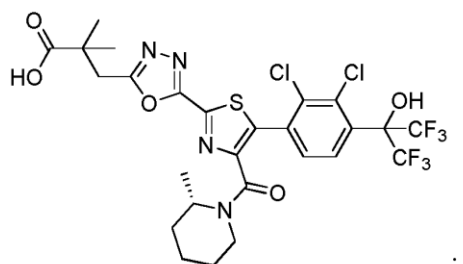
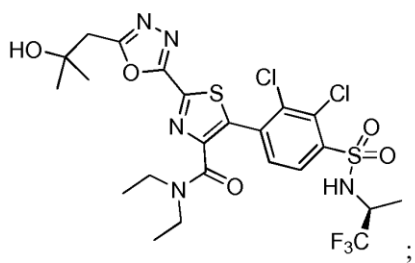
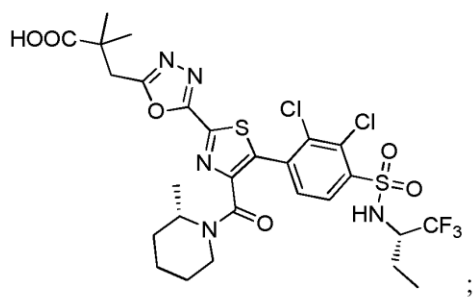


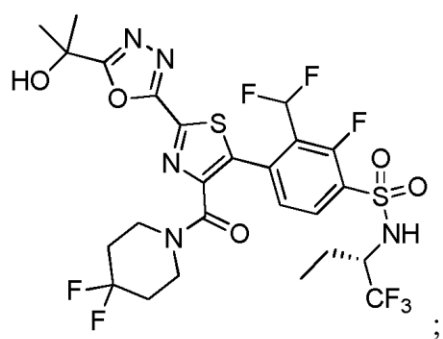
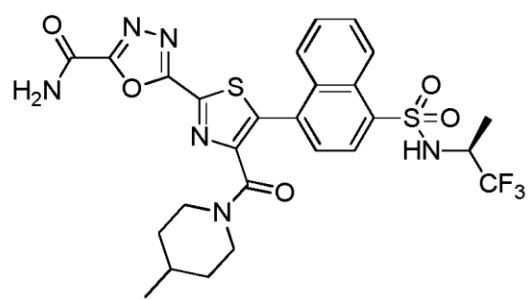
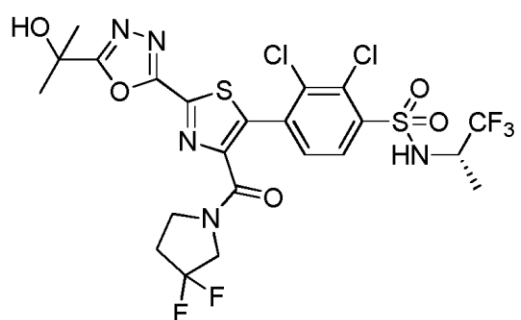
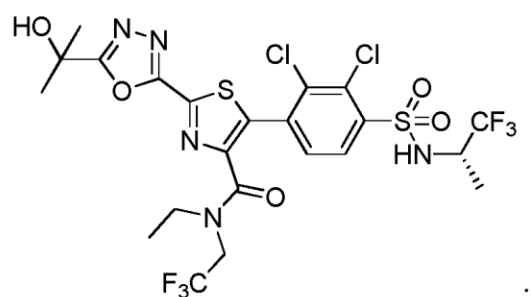
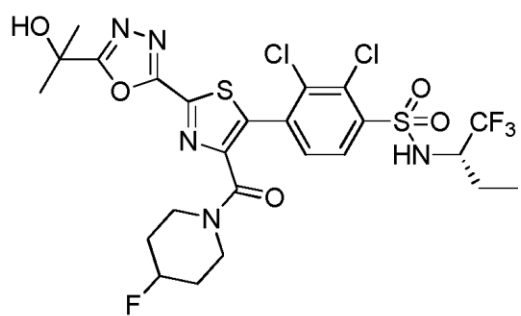
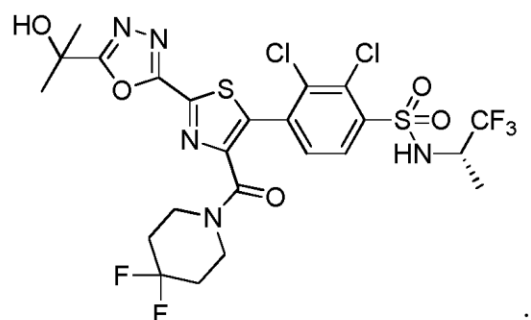
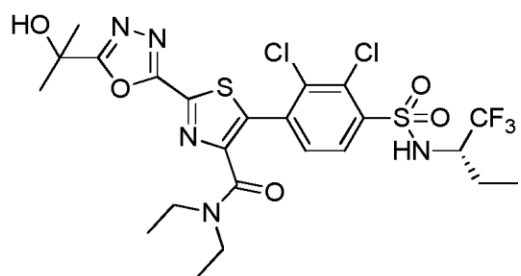
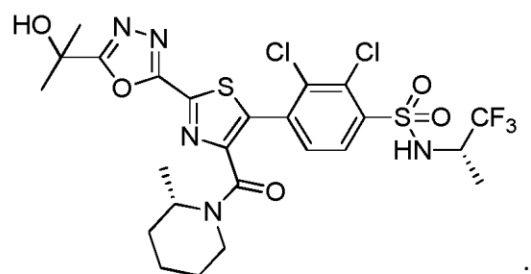
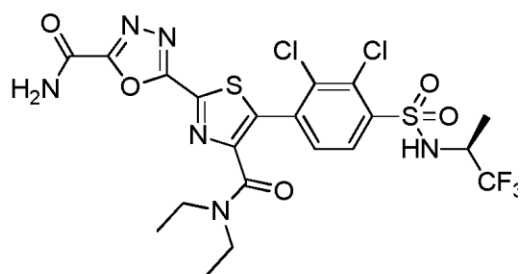
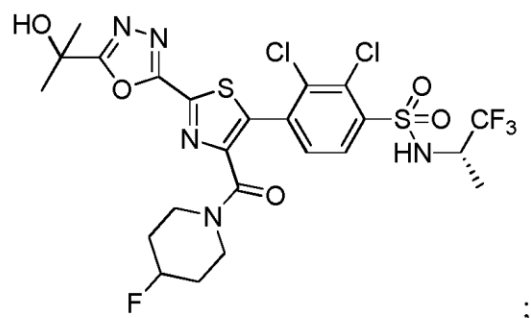
CH_2CF_3 , ose $C(CH_3)_2CF_3$;

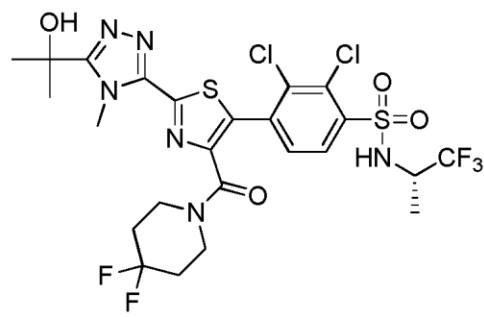
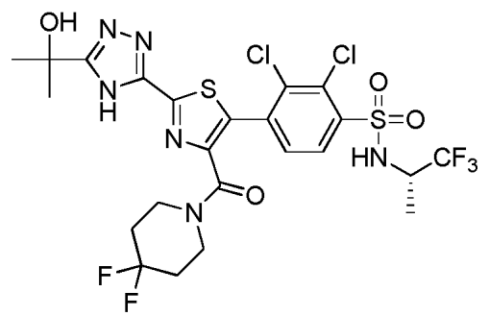
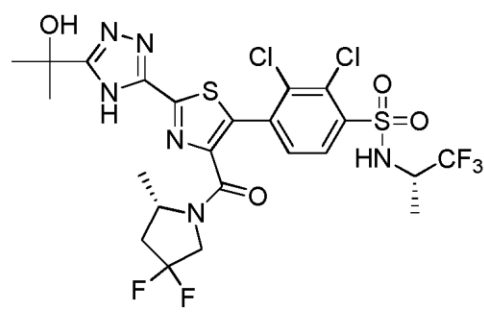
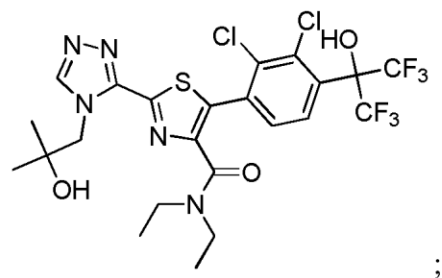
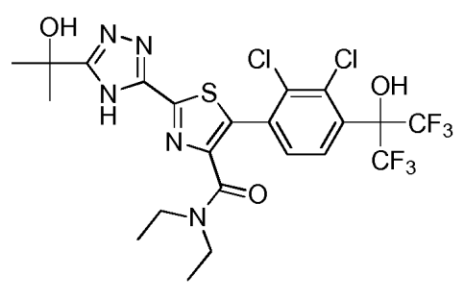
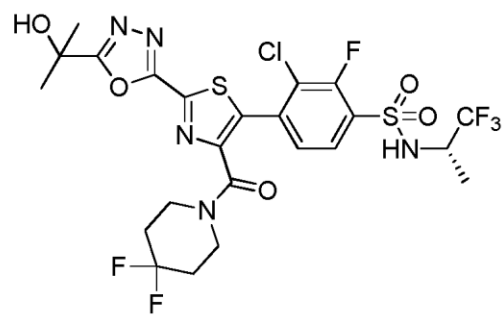
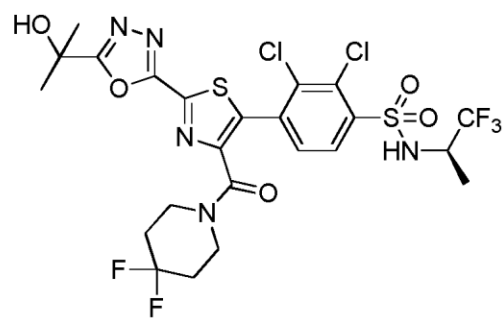
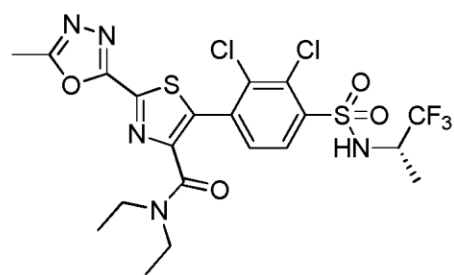
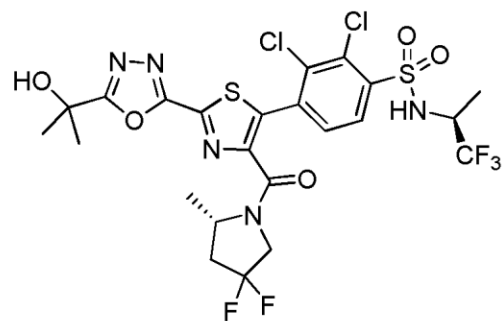
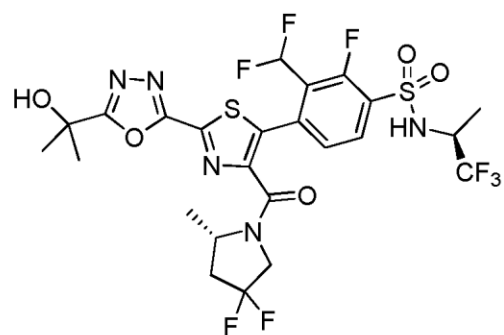
dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme.

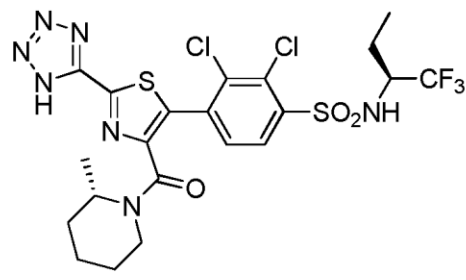
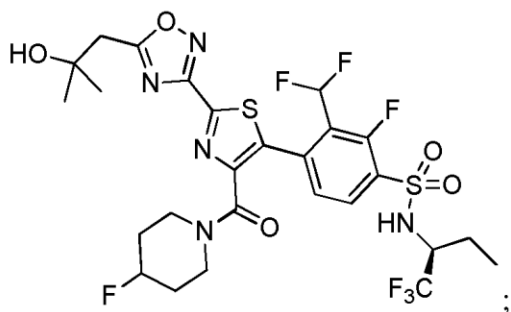
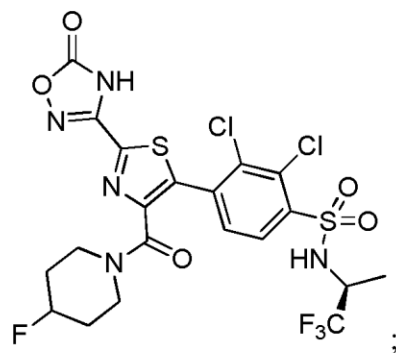
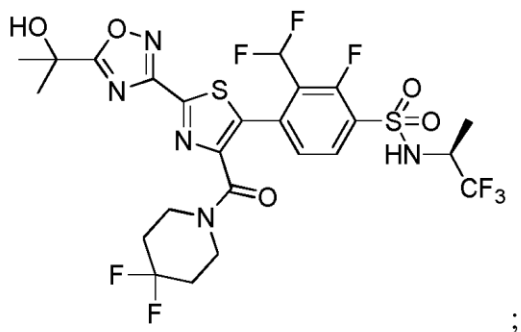
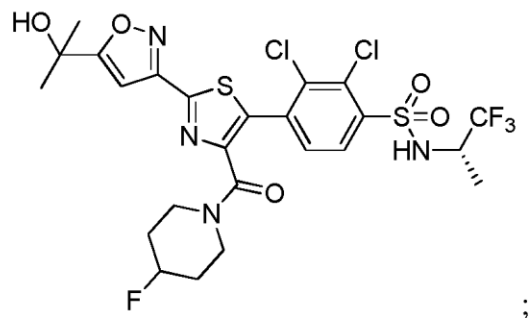
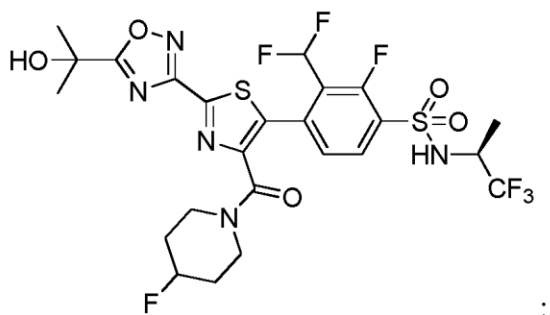
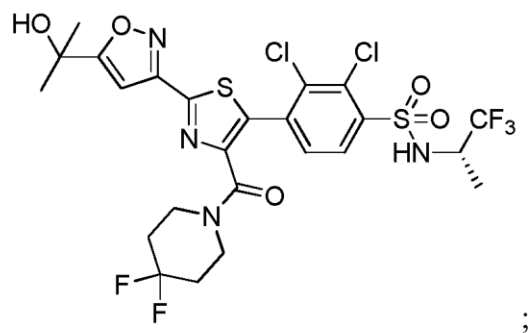
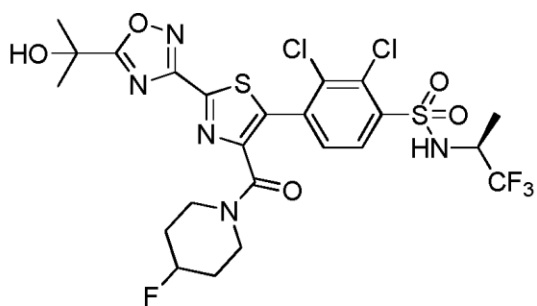
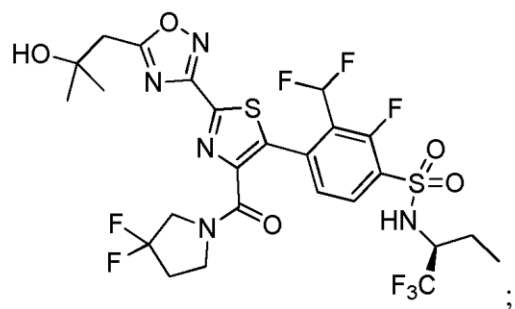
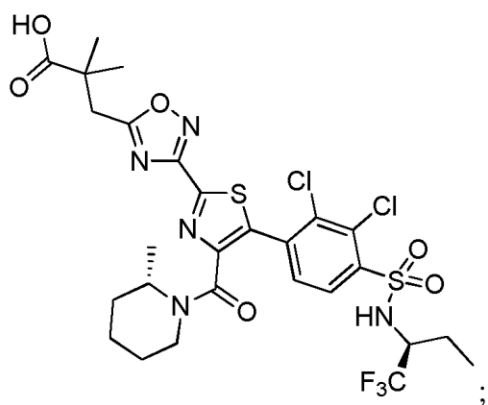
6. Komponimi i pretendimit 5 i përzgjedhur nga grupi që konsiston në:

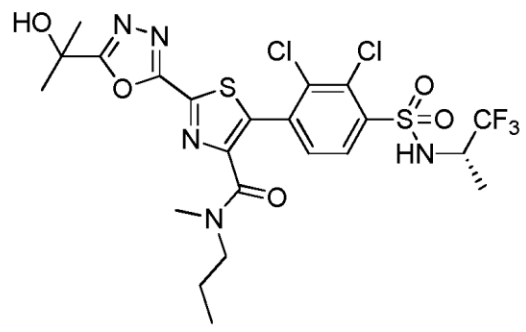
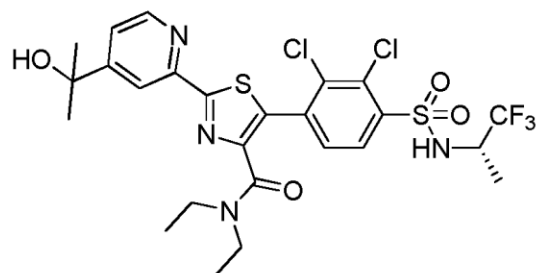
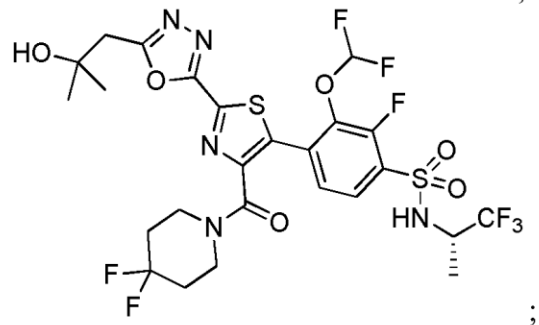
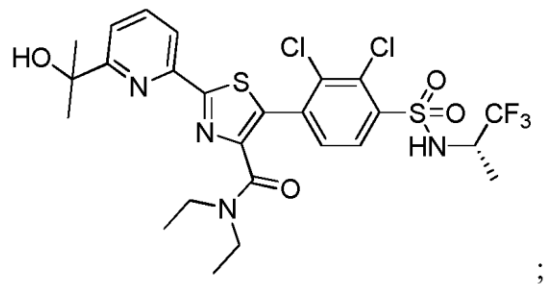
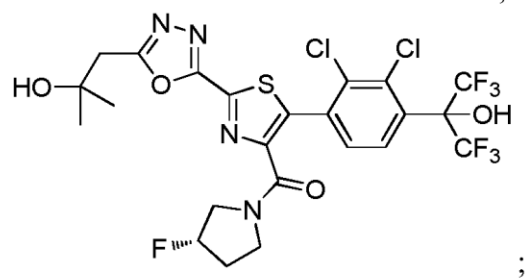
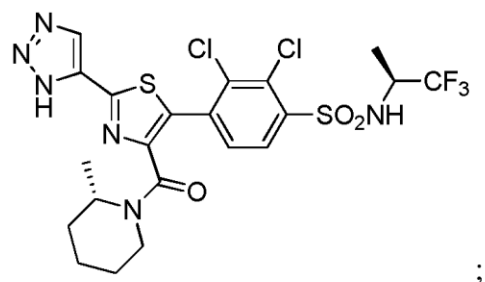
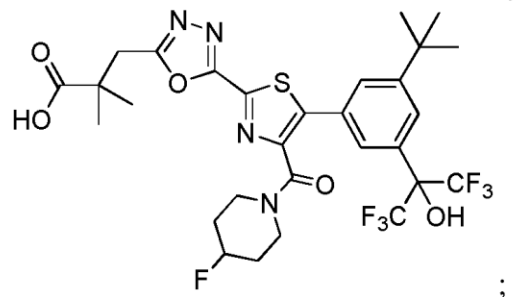
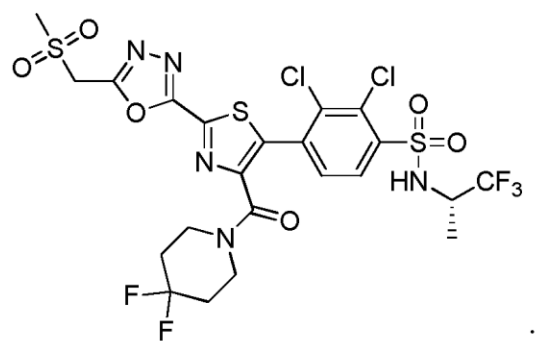
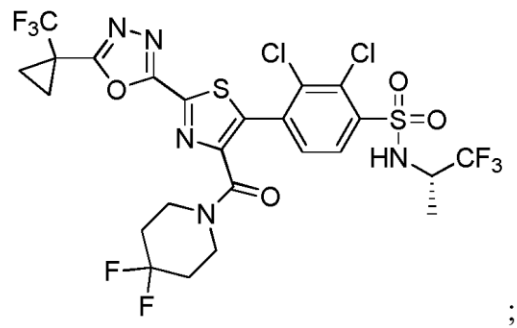
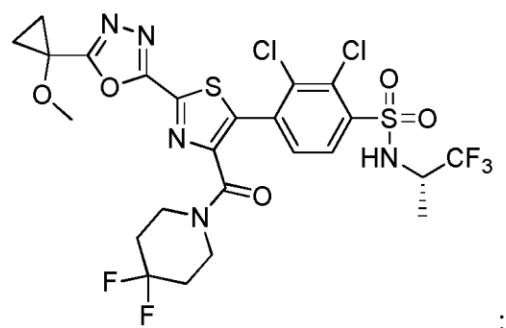


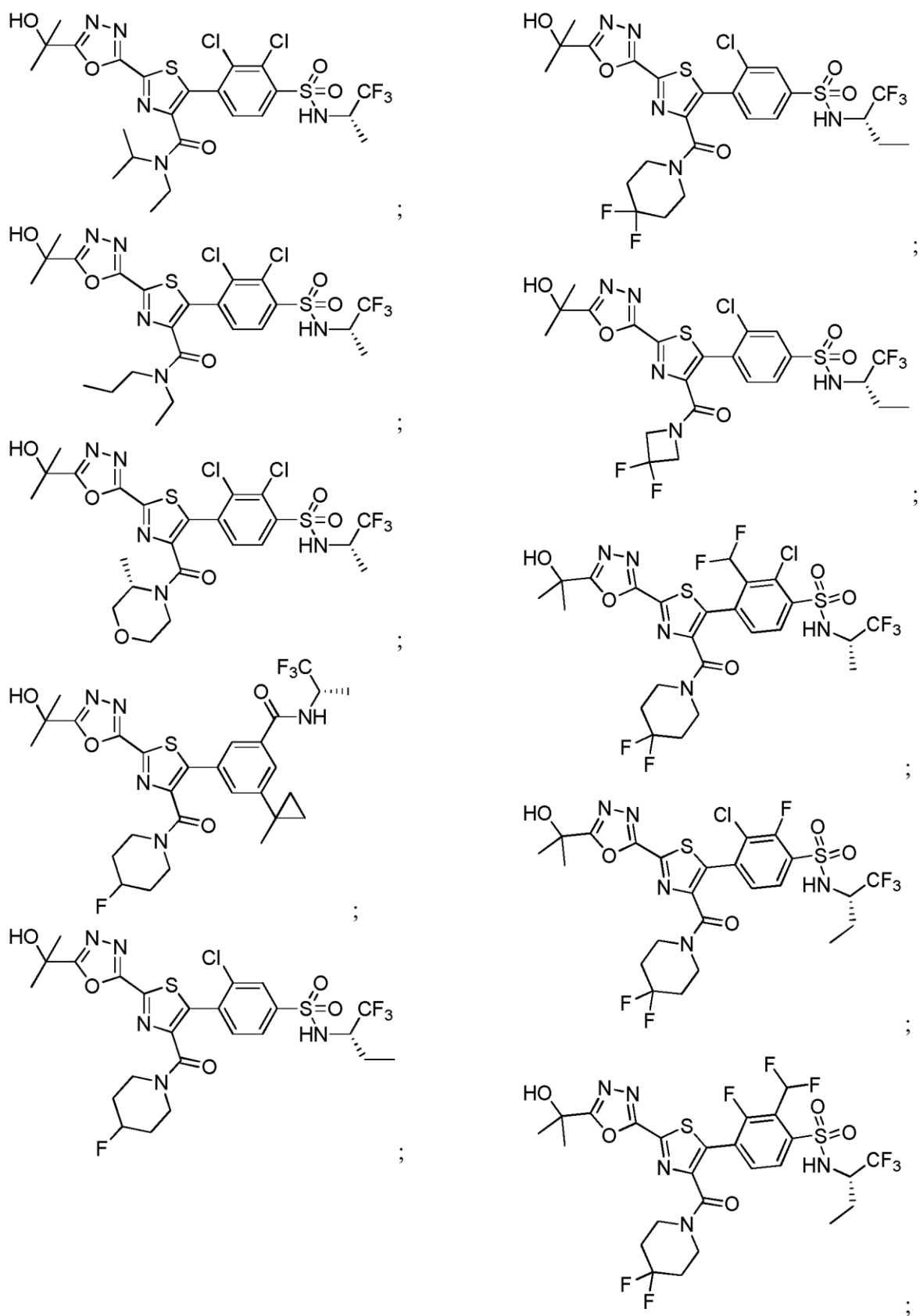


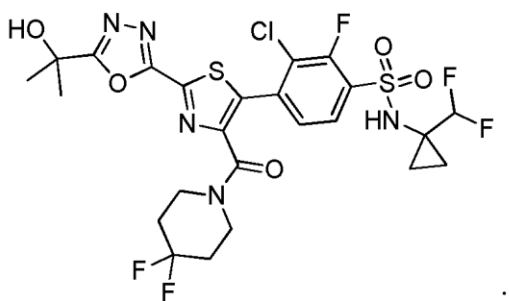




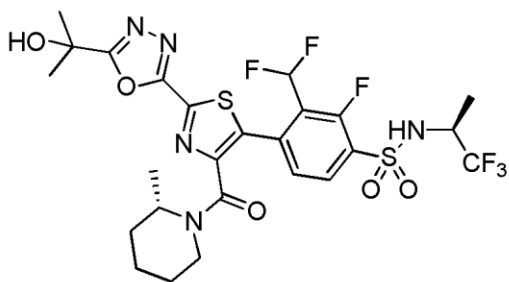




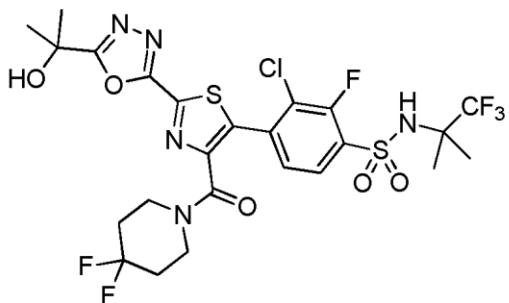




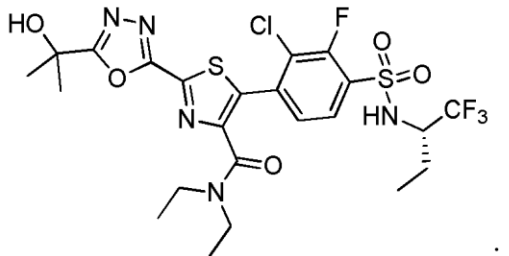
;



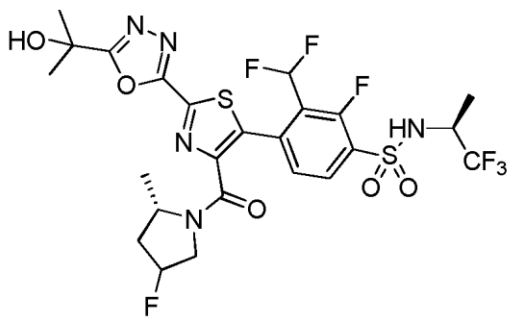
;



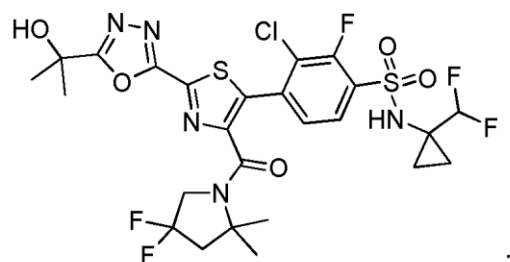
;



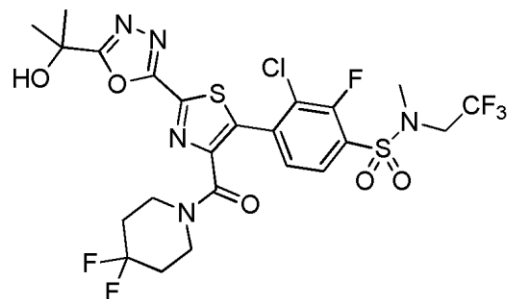
;



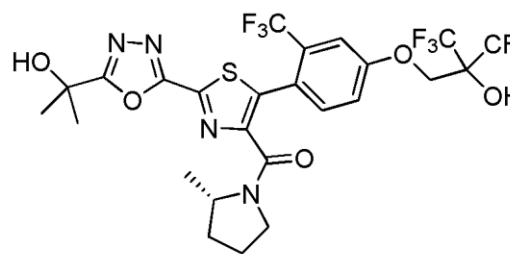
;



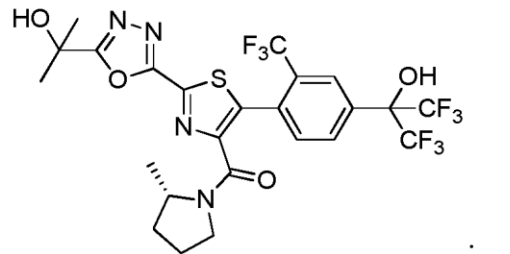
;



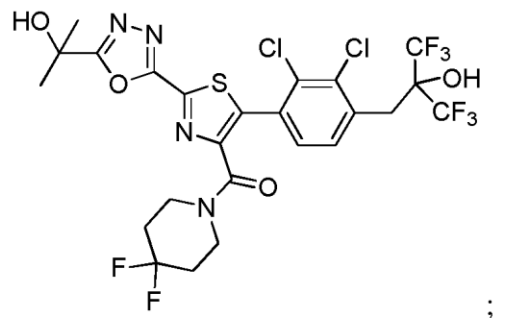
;



;

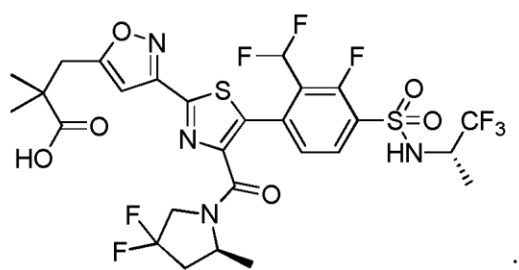


;

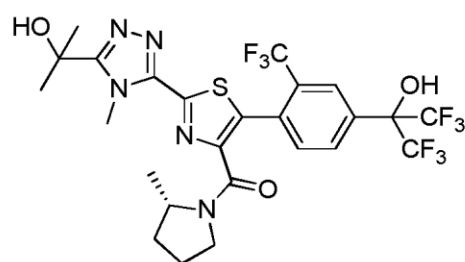


;

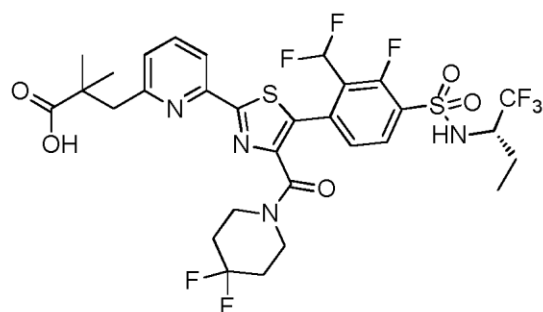




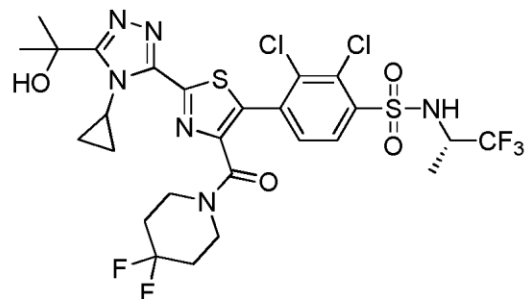
;



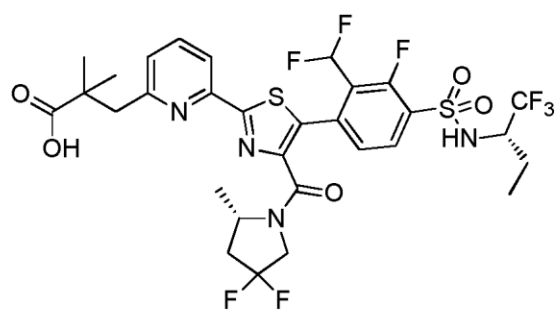
;



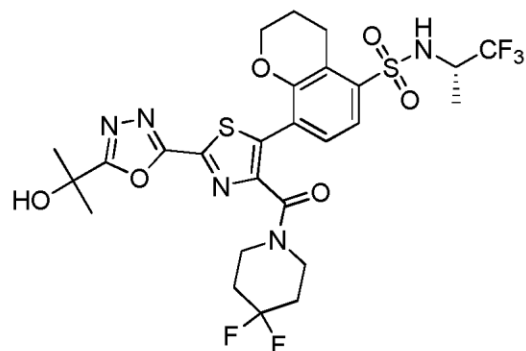
;



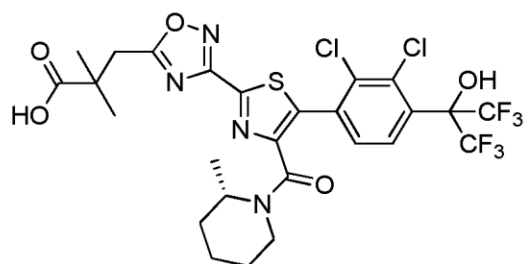
;



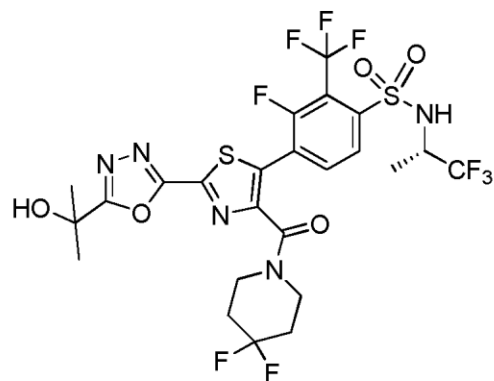
;



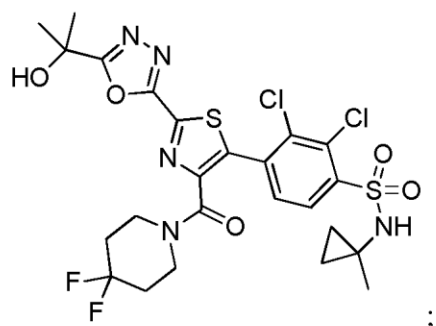
;



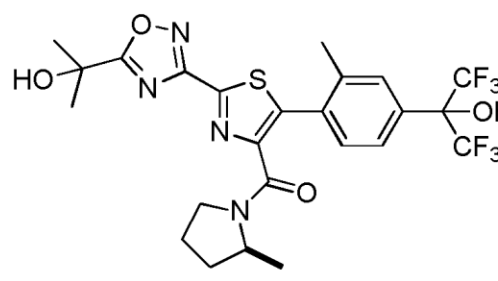
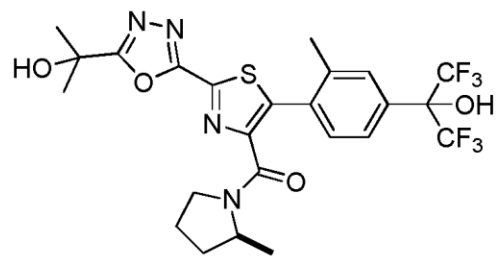
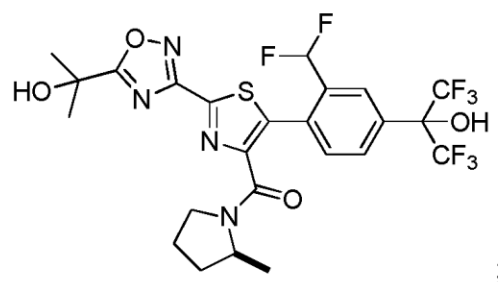
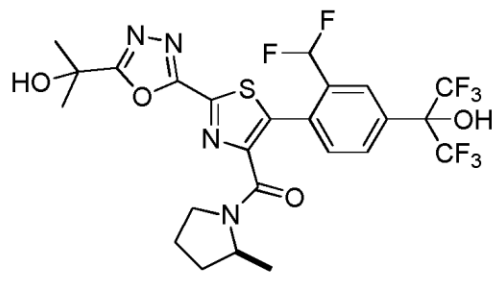
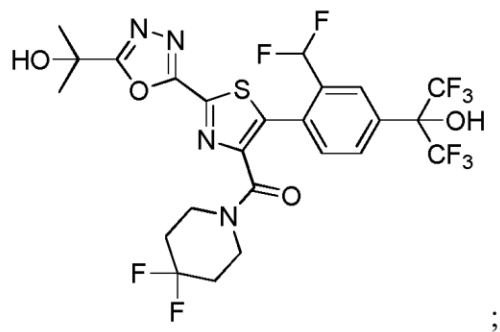
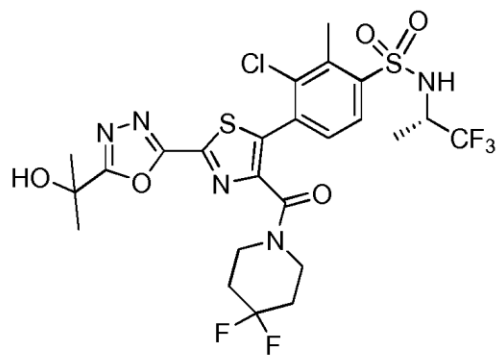
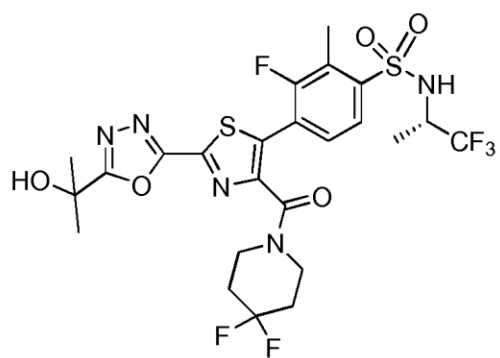
;



;

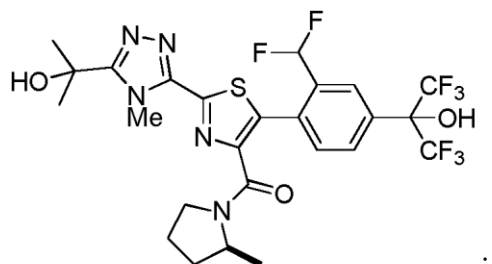


;

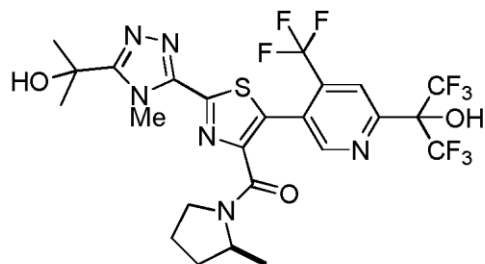


dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme.

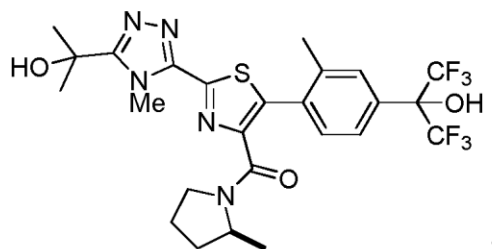
7. Komponimi i pretendimit 4 i përzgjedhur nga grupi që konsiston në:



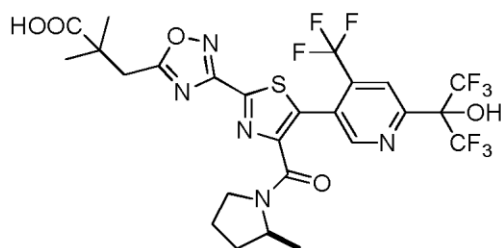
;



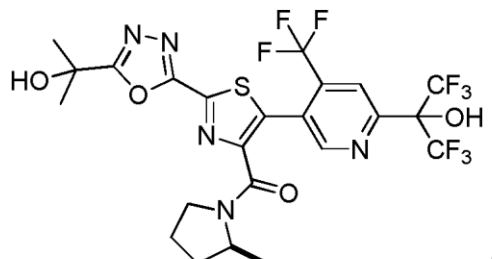
;



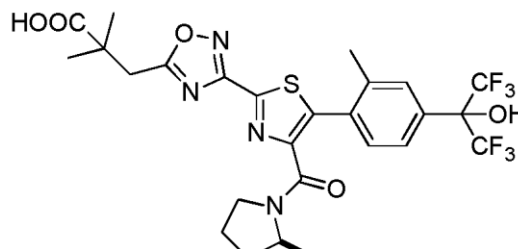
;



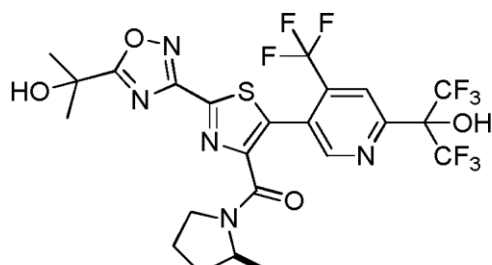
;



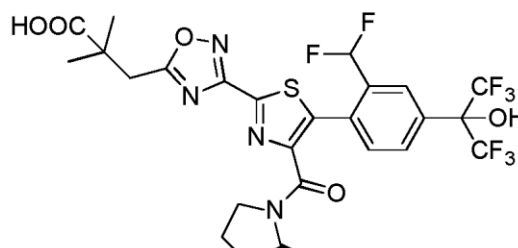
;



;



;



;

dhe kripërat e tij farmaceutikisht të pranueshme.

8. Një përbërje farmaceutike, që përmban një komponim të pretendimit 1 dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm.
9. Një përbërje farmaceutike e formuar nga përzierja e një komponimi të pretendimit 1 dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm.
10. Një proces për të bërë një përbërje farmaceutike që përmban përzierjen e një komponimi të pretendimit 1 dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm.
11. Një komponim i pretendimit 1 për tu përdorur në një metodë për të trajtuar një subjekt që vuan nga ose është diagnostikuar me një sindromë, çrregullim ose sëmundje pezmatuese të ndërmjetësuar nga RORγt.

12. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 11, ku sëmundja është përzgjedhur nga grupi që konsiston në: sëmundjet pezmatuese të zorrëve, artritin reumatoid, psoriazis, çrregullimi pulmonar obstruktiv kronik, artriti psoriatik, spondiliti ankilosing, astma neutrofilike, astma rezistuese ndaj steroideve, skleroza e shumëfishtë, dhe eritematoza lupus sistematike.
13. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 12, ku sëmundja është psoriazis, artriti psoriatik ose artriti reumatoid.
14. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 12, ku sëmundja e zorrës inflamatorë është koliti ulceroz ose sëmundja Crohn.
15. Një komponim i pretendimit 1 ose përbërja ose medikamenti i tij në kombinim me një ose më shumë agjentë anti-inflamatorë ose agjentë imunosupresivë për tu përdorur në një metodë për të trajtuar një subjekt që vuan nga ose që është diagnostikuar me një sindromë, çrregullim ose sëmundje të përzgjedhur nga grupi që konsiston në: artriti reumatoid, dhe psoriazis.

(11) **8802**

(97) EP3257500 / 16/10/2019

(96) 17178613.0 / 24/02/2011

(22) 06/11/2019

(21) AL/P/ 2019/780

(54) **FORMULIME TË APIKSABANIT**

15/01/2020

(30) 308056 P 24/02/2010 US

(71) Pfizer Inc. and Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland Unlimited Company

235 East 42nd Street, New York, NY 10017, US ;Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen, CH

(72) PATEL, Jatin (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ

New Jersey 08543); FROST, Charles (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line

Road, Princeton, NJ New Jersey 08543); JIA, Jingpin (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and

Province Line Road, Princeton, NJ New Jersey 08543); VEMA-VARAPU, Chandra (c/o Bristol-Myers

Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, Princeton, NJ New Jersey 08543)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërje për tableta që përmbajnë grimca apiksabani kristalin me përmasë mesatare grimce më të vogël se 89 µm dhe D₉₀ më të vogël se 89 µm të matur me shpërndarjen (scattering) e dritës lazer, ku përbërja përmban deri 5 mg apiksaban, një tretës ose transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm dhe një surfaktant (lëndë aktive sipërfaqësore), ku surfaktanti është i pranishëm me përqëndrim nga 0.25% deri 2% në peshë dhe shërben si ndihmues lagjeje për lëndën mjekuese të apiksabanit, ku përbërja merret me një proces që përfshin një proces bluarjeje me rrymë ajri për të zvogëluar grincën e apiksabanit deri në përmasën e dëshiruar dhe granulimin e thatë.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1, ku sasia e apiksabanit në tableta është 2.5 mg ose 5 mg ose ndërmjet 2.5 dhe 5 mg.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose 2, që përmban grimca apiksabani kristalin që kanë D₉₀ më të vogël se 85 µm, grimca apiksabani kristalin që kanë D₉₀ më të vogël se 50 µm, grimca apiksabani kristalin që kanë D₉₀ më të vogël se 30 µm, ose grimca apiksabani kristalin që kanë D₉₀ më të vogël se 25 µm të matur

me shpërndarjen e dritës lazer.

4. Një përbërje sipas cilitdo prej pretendimeve 1-3, ku përbërja përmban apiksaban të Formës N-1.
5. Një përbërje sipas cilitdo prej pretendimeve 1-4, që përmban nga 1% deri 2 % në peshë surfaktant.
6. Një përbërje sipas cilitdo prej pretendimeve 1-5, ku përbërja është një tabletë që shfaq veti tretëse të tillë që një sasi ilaçi e barazvlershme me të paktën 77% tretet brënda 30 minutash, ku testi i tretjes kryhet në një mjedis ujqor të buferuar me pH në intervalin 1 deri 7.4 dhe të kontrolluar në 37° C.
7. Një përbërje sipas pretendimit 6, ku
 - (a) rezultati merret si mesatare e 6 tabletave; dhe/ose
 - (b) testi i tretjes kryhet në 900 mL mjedis tretës që përmban 0.05 M fosfat natriumi në pH 6.8 me 0.05% SDS në 37 °C duke përdorur Aparat USP 2 (lopatesh) me shpejtësi rrotullimi 75 rpm dhe kampionët analizohen për apiksaban me HPLC në 280 nm.
8. Një përbërje sipas cilitdo prej pretendimeve 1-6, ku surfaktanti është sulfat lauril natriumi, stearate natriumi, polisorbati 80 ose poloksamer.
9. Një përbërje sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 8, ku përbërja merret me një proces që përfshin hapat:
 - (1) përzierja (blending) e lëndëve të para të kërkuara para granulimit;
 - (2) granulimi i lëndëve të para të hapit (1) duke përdorur një proces granulimi të thatë;
 - (3) përzierja (blending) e granulave të marra në hapin (2) me lëndët e para ekstragranulare;
 - (4) ngjeshja e përzierjes së marrë në hapin (3) në tableta; dhe
 - (5) veshja me cipë të hollë e tabletave të marra në hapin (4).
10. Një përbërje sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9 për përdorim në mjekimin e një çrregullimi tromboembolik.
11. Një proces për prodhimin e tabletave apiksabane me një përbërje që përmban grimca apiksabani kristalin me përmasë mesatare grimce më të vogël se 89 µm dhe D₉₀ më të vogël se 89 µm të matur me shpërndarjen e dritës lazer, ku përbërja përmban deri 5 mg apiksaban, një tretës ose transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm dhe një surfaktant, ku surfaktanti është i pranishëm me përqëndrim nga 0.25% deri 2% në peshë dhe shërben si ndihmues lagjeje për lëndën mjekuese të apiksabanit, ku procesi përfshin hapat:
 - (1) bluarja me rrymë ajri për të zvogëluar grimcën e apiksabanit deri në përmasën e dëshiruar;
 - (2) përzierja (blending) e lëndëve të para para granulimit;
 - (3) granulimi i lëndëve të para të marra në hapin (2) duke përdorur një proces granulimi të thatë;
 - (4) përzierja e granulave të marra në hapin (3) me lëndët e para ekstragranulare;
 - (5) ngjeshja e përzierjes që merret në hapin (4) në tableta; dhe
 - (6) veshja me cipë të hollë e tabletave të marra në hapin (5).
12. Një proces për prodhimin e tabletave apiksabane sipas pretendimit 11, ku procesi përfshin hapat:
 - (1) bluarja me rrymë ajri për të zvogëluar grimcën e apiksabanit deri në përmasën e dëshiruar;
 - (2) përzierja (blending) e lëndëve të para me apiksaban me përmasë grimce të kontrolluar për të formuar një përzierje (mix);
 - (3) shtimi i pjesëve ndërgranulare - një lidhësi, një shpërbërësi dhe të paktën një mbushësi të përzierja (mix) e hapit (2) për të formuar një bashkim (blend);
 - (4) granulimi i materialeve nga hapi (3) duke përdorur një proces granulimi të thatë, ku procesi i granulimit të thatë përfshin:

- delumpimin e një lubrifikuesi ndërgranular duke përdorur një ekran ose mulli (bluarës);
shtimin e një lubrifikuesi ndërgranular te bashkimi (blend) i marrë nga hapi (3) dhe
përzierjen (blending) për të formuar një bashkim (blend) të lubrifikuar;
ngjeshjen e bashkimit (blend) të lubrifikuar në shirita me dendësi në intervalin nga 1.1 deri
1.2 g/cm³ dhe përmasimin e shiritave të ngjeshur duke përdorur një ngjeshës rul, dhe
(5) bashkimin (blending) e granulave të marra në hapin (4) dhe të një shpërbërësi ekstragranular në
një përzierës (blender);
(6) delumpimin e një lubrifikuesi ekstragranular duke përdorur një ekran ose mulli (bluarës) dhe
bashkimin (blending) me granulatat e marra në hapin (5);
(7) ngjeshjen e bashkimit (blend) që merret nga hapi (6) në tableta; dhe
(8) veshjen me cipë të hollë të tabletave të marra në hapin (7).

13. Një proces për prodhimin e tabletave apiksabane sipas pretendimit 11 ose 12, ku sasia e apiksabanit në tableta është 2.5 mg ose 5 mg ose ndërmjet 2.5 dhe 5 mg.

14. Një proces për prodhimin e tabletave apiksabane sipas cilitdo prej pretendimeve 11 deri 13, ku tableta shfaq veti tretëse të tillë që një sasi ilaçi e barazvlershme me të paktën 77% tretet brënda 30 minutash, ku testi i tretjes kryhet në një mjedis ujqor të buferuar me pH në intervalin 1 deri 7.4 dhe të kontrolluar në 37° C.

15. Një proces për prodhimin e tabletave apiksabane sipas pretendimit 14, ku

- (a) rezultati merret si mesatare e 6 tabletave; dhe/ose
- (b) testi i tretjes kryhet në 900 mL mjedis tretës që përmban 0.05 M fosfat natriumi në pH 6.8 me 0.05% SDS në 37 °C duke përdorur Aparat USP 2 (lopatësh) me shpejtësi rrotullimi 75 rpm dhe kampionët analizohen për apiksaban me HPLC në 280 nm.

(11) **8777**

(97) EP3394053 / 20/08/2019

(96) 16823231.2 / 16/12/2016

(22) 08/11/2019

(21) AL/P/ 2019/784

(54) **Derivate te -(4-hidroksi-2-fenil-1,3-tiazol-5-il) metanone si antagoniste TRPM8**

07/01/2020

(30) EPA15201788 21/12/2015 EP

(71) Dompé farmaceutici S.p.A.

Via S. Martino Della Battaglia 12, 20122 Milano, IT

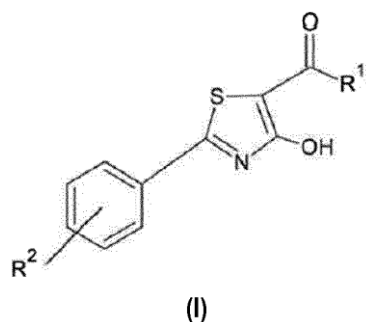
(72) ARAMINI, Andrea (c/o DOMPE' FARMACEUTICI S.P.A. Via Campo di Piles.n.c., I-67100 L'Aquila (AQ)); BIANCHINI, Gianluca (c/o DOMPE' FARMACEUTICI S.P.A. Via Campo di Piles.n.c., I-67100 L'Aquila (AQ)); LILLINI, Samuele (c/o DOMPE' FARMACEUTICI S.P.A. Via Campo di Piles.n.c., I-67100 L'Aquila (AQ))

(74) Raimonda KARAPICI

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

(57)

1. Nje perberes i formules (I):



ku

R^1 është një grup heterociklik alifatik ose aromatik prej 5, 6 ose 7 elementesh i zëvendësuar ose i pazëvendësuar që përmban 1, 2, 3 ose 4 heteroatome të zgjedhur nga N, O dhe S, ku, kur është i zëvendësuar, grupi heterociklik alifatik ose aromatik prej 5, 6 ose 7 elementesh zëvendësohet me një apo me shumë grupe të pavarësisht nga njëri tjetri nga C_1 - C_3 alkil ose cikloalkil, Cl dhe F ose zëvendësohet me R^3 dhe R^4 që të marra së bashku formojnë një pjesë ciklike të saturuar; dhe R^2 është zgjedhur nga hidrogjeni, C_1 - C_2 alkil, F, Cl dhe OH;

dhe kripera të tij të pranueshme farmaceutikisht.

2. Një përberës sipas pretendimit 1, ku R^1 është zgjedhur nga grupi që konsiston në oksazolidinil, oksolanil, pyrrolidinil, oksazinanil, morfolinil, piperidinil, metilpyrrolidinil, pyrrolil, metilpyrrolil, furanil, tiofenil, pyridinil, imidazolil, pyrazolil, oksadiazolil dhe oksazolil.

3. Një përberës sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 ose 2, ku R^1 është zgjedhur nga grupi që konsiston në 1,2-oksazolidin-2-il, 1,3-oksazolidin-3-il, oksolan-2-il, pyrrolidin-1-il, 1,2-oksazinan-2-il, 1,3-oksazinan-3-il, morfolin-4-il, piperidin-1-il, pyrrolidin-2-il, 1-metilpyrrolidin-2-il, 1H-pyrrol-2-il, 1-metil-1H-pyrrol-2-il, furan-2-il, tiofen-2-il, 1H-pyrrol-1-il, pyridin-2-il, pyridin-3-il, pyridin-4-il, 1H-imidazol-1-il dhe 1H-pyrazol-1-il.

4. Një përberës sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku heterociklik alifatik ose aromatik prej 5, 6 ose 7 elementesh është i pazëvendësuar.

5. Një përberës sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku pjesa ciklike e saturuar në fjale është ciklobutane, ciklopentan ose cikloheksan.

6. Një përberës sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku R^2 është F ose OH.

7. Një përberës sipas pretendimit 6, ku R^2 është 3-F ose 2-OH.

8. Një përberës sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku

R^1 është oksazolidinil dhe R^2 është F ose OH,

ose

R^1 është oksolanil dhe R^2 është F ose OH,

ose

R^1 është pyrrolidinil dhe R^2 është F ose OH,

ose

R^1 është oksazinanil dhe R^2 është F ose OH,

ose

R¹ është mosefolinil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është piperidinil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është metilpyrrolidinil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është pyrrolil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është metilpyrrolil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është furanil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është tiofenil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është pyridinil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është imidazolil dhe R² është F ose OH,
 ose
 R¹ është pyrazolil dhe R² është F ose OH.

9. Nje perberes sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 8 i zgjedhur nga:

- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazolidin-2-il)metanone (1)
- [4-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazolidin-2-il)metanone (2)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oksazolidin-3-il)metanone (3)
- [4-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oksazolidin-3-il)metanone (4)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](oksolan-2-il)metanone (5)
- [4-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il](oksolan-2-il)metanone (6)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](pyrrolidin-1-il)metanone (7)
- [4-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazinan-2-il)metanone (8)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazinan-2-il)metanone (9)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1,3-oksazinan-3-il)metanone (10)
- [4-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,3-oksazinan-3-il)metanone (11)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanone (12)
- [4-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il](morfolin-4-il)metanone (13)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](piperidin-1-il)metanone (14)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](pyrrolidin-2-il)metanone (15)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1-metilpyrrolidin-2-il)metanone (16)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1H-pyrrol-2-il)metanone (17)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-pyrrol-2-il)metanone (18)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](furan-2-il)metanone (19)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](tiofen-2-il)metanone (20)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1H-pyrrol-1-il)metanone (21)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](pyridin-2-il)metanone (22)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](pyridin-3-il)metanone (23)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](pyridin-4-il)metanone (24)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1H-imidazol-1-il)metanone (25)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1H-pyrazol-1-il)metanone (26)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazepan-2-il)metanone (27)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](5-oksa-6-azaspiro[2.4]heptan-6-il) metanone (28)
- [2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](5-metil-1,2-oksazolidin-2-il)metanone (29)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](heksahidro-2H-ciklopenta [d][1,2] oksazol-2-il) metanone (30)

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1H-1,2,3-triazol-1-il)metanone (31) dhe

[2-(3-fluorofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1-metil-1H-tetrazol-5-il)metanone (32).

10. Nje perberes sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 9 i zgjedhur nga:

[2-(3-florofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazolidin-2-il)metanone (1)

[4-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazolidin-2-il)metanone (2)

[4-hidroksi-2-(2-hidroksifenil)-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazinan-2-il)metanone (8) dhe

[2-(3-florofenil)-4-hidroksi-1,3-tiazol-5-il](1,2-oksazinan-2-il)metanone (9).

11. Nje perberes sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 10, per prdorim ne parandalimin dhe/ose trajtimin te nje semundjeje te zgjedhur nga grupi qe konsiston ne dhimbje, kruarje, semundje e irritimit te zorreve, te ftohte i nxitur nga dhe/ose crregullime respiratore, ishemia, neurodegjenerimi, damblaja, crregullime urologjike, crregullime psikiatrike dhe crregullime te kornese te shoqeruara me shqetesime ne prodhimin e loteve dhe/ose kapsitjen e syve.

12. Nje perberes sipas pretendimit 11, ku semundja e permendur eshte zgjedhur nga dhimbje kronike, dhimbje nga kanseri, dhimbje neuropatike, duke perfshire alodinine e te ftohtit, dhimbjen pas operacionit, neuralgjine, neuropatine, perfshire neuropatine diabetike, fibromialgine, algjezine, dhimbje e shoqeruar me demtimin e nervave, migrenen, dhimbjen e kokes, dhimbje e shoreruar me osteoartritin dhe artritin reumatoid, kruarja, semundjen e irritimit te zorreve, sindromi i dhimbjeve te fshikezes se urines, cistiti interstitial, mbiaktiviteti detrusor, mos kontrolli i urinimit, mbiaktiviteti detrusor neurogjenik, mbiaktiviteti detrusor idiopatik, hiperplasia prostatke beninje, crregullime te traktit urinar te ulet dhe simptoma te traktit urinar te ulet, ankthi, depresioni dhe hipertensioni pulmonar nga frymemarrja ose i nxitur nga i ftohti, COPD, azma, semundja e tharjes dhe e lotimit te syve.

13. Nje perberje farmaceutike qe permban si ingredient aktiv te pakten nje perberes sipas ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 10 e kombinuar me eksipiente dhe/ose tretes te pranueshem farmaceutikisht.

(11) **8778**

(97) EP2996473 / 20/08/2019

(96) 14800848.5 / 17/05/2014

(22) 08/11/2019

(21) AL/P/ 2019/785

(54) **Perberje dhe metoda per te aktivizuar " Stimuluesin e geneve interferon"- ne varesi te sinjalizimit**

07/01/2020

(30) USP201361825005 17/05/2013 US and USP201361902125 08/11/2013 US

(71) The Regents of the University of California and Aduro Biotech, Inc.

1111 Franklin Street, 12th Floor, Oakland, CA 94607, US ;740 Heinz Avenue, Berkeley, CA 94710, US

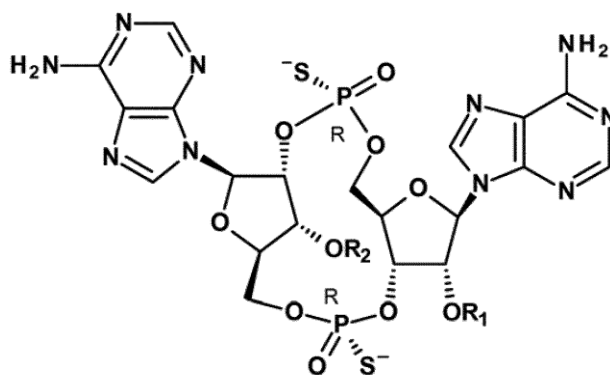
(72) DUBENSKY, Thomas, W., Jr. (25 Tanglewood Road, Berkeley, California 94705); KANNE, David, B. (5 Flying Cloud Course, Corte Madera, CA 94925); LEONG, Meredith, Lai Ling (6615 Saroni Drive, Oakland, CA 94611); GLICKMAN, Laura, Hix (36 Rydal Court, Oakland, California 94611); VANCE, Russell, E. (1010 Peralta Avenue, Albany, CA 94706) ;LEMMENS, Edward, Emile (34 Iron Horse Lane, Walnut Creek, California 94597)

(74) Raimonda KARAPICI

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

(57)

1. Nje perberes i formules:



ku R_1 and R_2 jane seicili H, ose nje kripe e pranueshme farmaceutikisht.

2. Nje perberje qe permбан nje perberes sipas pretendimit 1 dhe nje eksipient i pranueshem farmaceutikisht.

3. Nje perberje sipas pretendimit 2, qe permбан nje mjet shperndares i cili permireson kapjen qelizore dhe/ose qendrueshmerine e perberesit.

4. Nje perberje sipas pretendimit 3, ku mjeti shperndares perfshin nje apo me shume agjente te zgjedhur nga grupi qe konsiston ne lipide, kiste mulilamerale te lidhura kryq ne dy shtresa, poli(D,L-laktik-koglikolik acid) me baze[PLGA] ose nano grimca apo mikrogramca me baze poli anhydride te biodegradueshme, dhe shtresa te dyfishta lipide-te suportuara grimca nanoporoze.

5. Nje perberje sipas cdonjerit prej pretendimeve 2 deri ne 4, qe permбан me tej nje antagonist CTLA-4, nje agonist TLR, lipid A monofosforil CpG, , dhe/ose nje qelize tumorale te paaktivizuaran e cila shfaq dhe sekreton nje apo me shume citokina qe stimulojne nxitjen qelizore dentrike, rekrutimin dhe/ose maturimin.

6. Nje perberje sipas pretendimit 5, ku qeliza tumorale e paaktivizuar shfaq dhe sekreton ligand GM-CSF, CCL20, CCL3, IL-12p70 ose FLT-3.

7. Nje perberje sipas cdonjerit prej pretendimeve 2 deri ne 4, qe permбан me tej nje apo me shume antigene te zgjedhura me qellim nxitjen e nje reagimi imun ndaj antigenit kur perberja administrohet tek nje individ.

8. Nje perberes sipas pretendimit 1 ose nje perberje sipas cdonjerit nga pretendimet 2 deri ne 7 per tu perdorur ne nje metode trajtimi.

9. Nje perberes sipas pretendimit 1 ose nje perberje sipas cdonjerit nga pretendimet 2 deri ne 7 per tu perdorur ne nje metode trajtimi tek nje individ qe vuan nga kanseri.

10. Nje perberes ose perberje per perdorim sipas pretendimit 9 ne nje metode trajtimi tek nje individ qe vuan nga kanseri i zgjedur nga grupi qe konsiston ne:

nje kanser kolorektal, nje kanser i mushkerise, nje kanser i trurit, nje kanser i melcise, nje kanser i stomakut, nje sarkoma, nje leucemi, nje limfoma, nje mielome e shumefishte, nje kanser ovarian, nje

kanser i uterit, nje kanser i gjirit, nje melanome, nje kanser i prostates, nje karcinome pakreatike, nje karcinome renale, kanser i kokes dhe i qafes, dhe kanser cervical.

11. Nje perberes ose perberje per perdorim sipas cdonjerit prej pretendimeve 9 deri ne 10 ne nje metode trajtimi, ku trajtimi i permendur perfshin:

nxitjen e nje reagimi imun tek nje individ;

nxitjen e prodhimit te interferon tipi I i varur-STING tek nje individ;

administrimin e perberesit ose perberjes ne fjale tek nje individ, ku individ i paraqet nje antigen kanser, perpara ose gjate nje terapie primare te administruar per te larguar ose vrare qelizat kanseroze qe shfaqin antigenin kanser tek individ;

administrimin parenteralisht tek individ i te perberesit ose perberjes ne fjale, ku individ vuan nga kanseri; ose

administrimin e perberesit ose perberjes ne fjale sebashku me nje apo me shume antitropa terapeutike te cilet nxisin citoksicitetin qelizor te varur nga antitropi me qellim stimulimin tek individ i te cilet citoksicitetin qelizor te varur nga antitropi.

12. Nje perberes ose perberje per perdorim sipas pretendimit 11, ku perberesi apo perberja administrohet pas terapise primare.

13. Nje perberes ose perberje per perdorim ose sipas pretendimit 11 ose sipas pretendimit 12, ku terapia primare perfshin heqjen kirurgjikale te qelizave kanseroze nga nje gjitar, terapine me rrezatim per te vrare qelizat kanseroze tek gjitari, ose terapine kirurgjikale dhe rrezatuese sebashku.

14. Nje perberes ose perberje per perdorim sipas pretendimit 11, ku administrimi parenteral eshte nen lekure, intramuskular, ose intradermal, dhe opsionalisht behet direkt brenda mases se tumorit.

15. Nje perberes ose perberje per perdorim ose sipas cdonjerit prej pretendimeve 11 deri ne 14, ku metoda perfshin me tutje administrimin tek nje gjitar te nje apo me shume te nje antagonist CTLA-4, nje antagonist varg PD-1, nje agonist TLR, ose nje apo me shume antitropa terapeutike.

FIG. 1

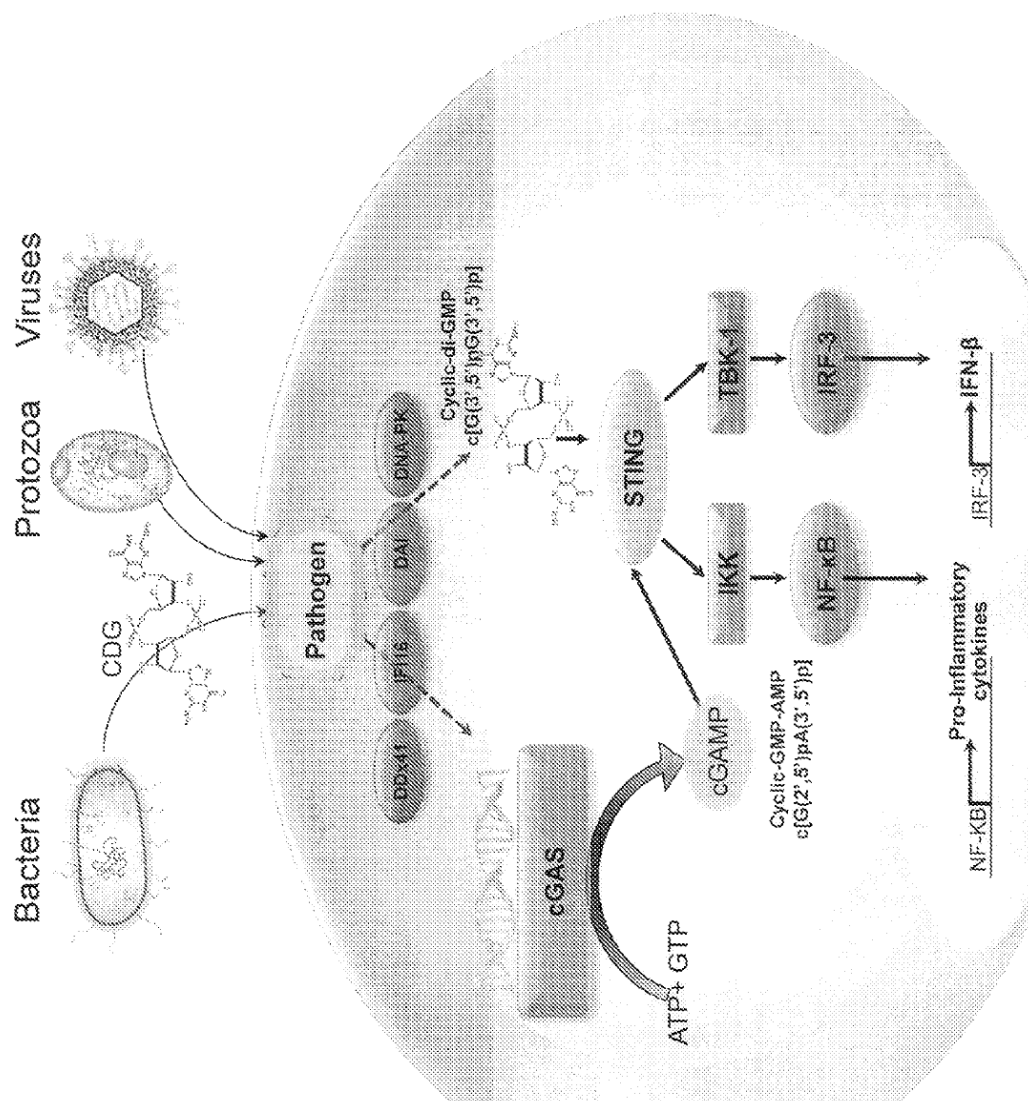


FIG. 2A

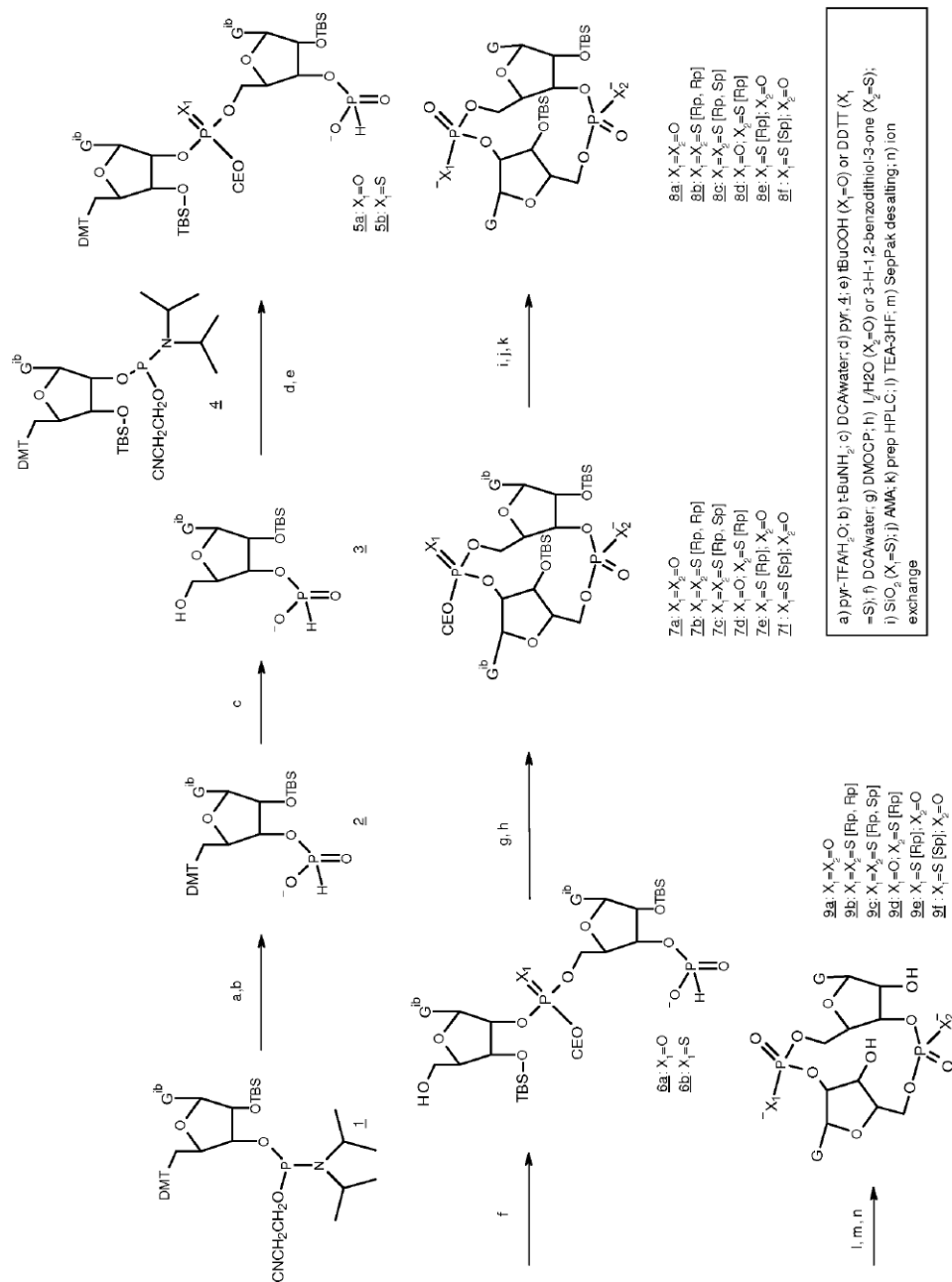


FIG. 2B

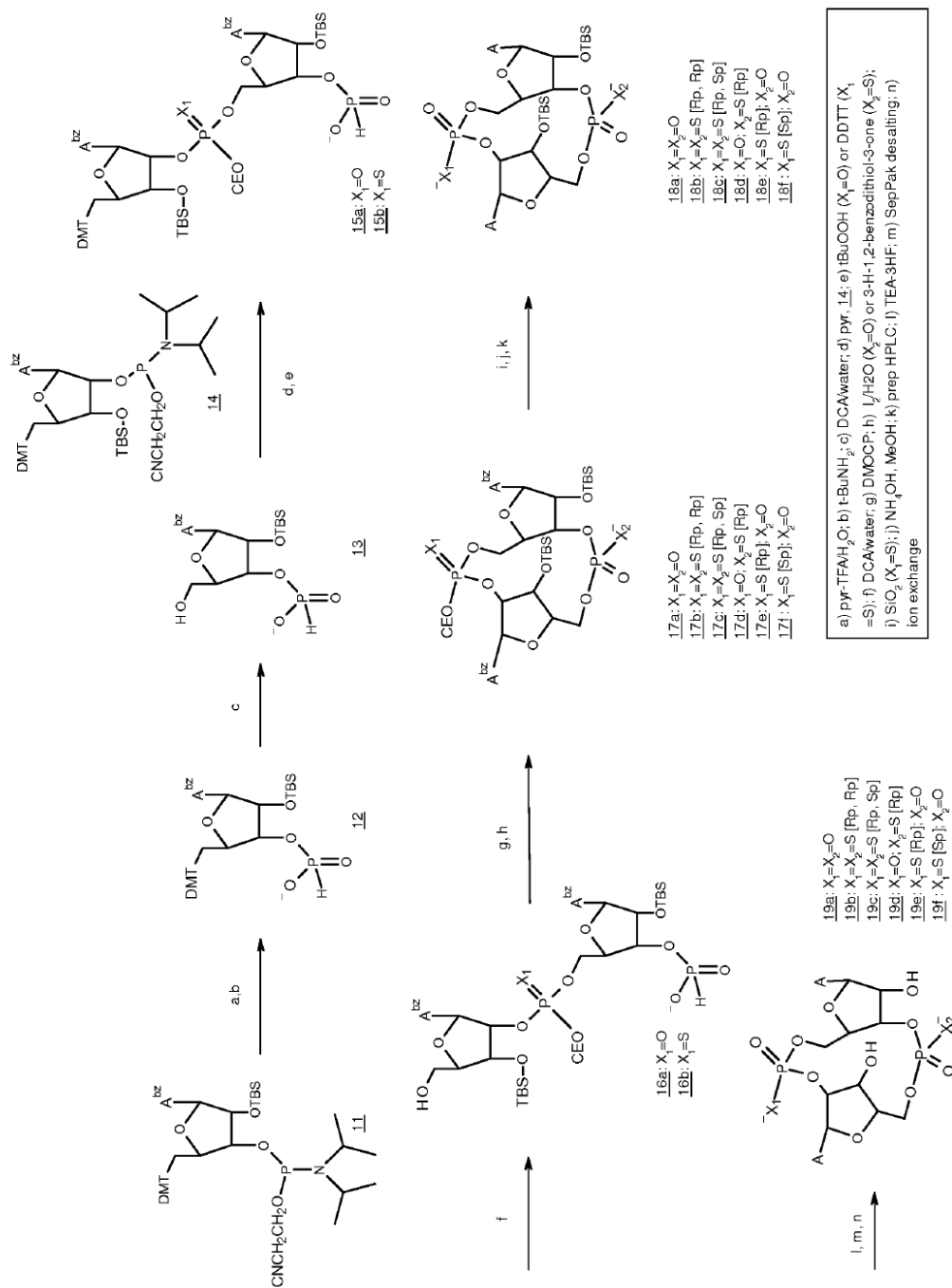
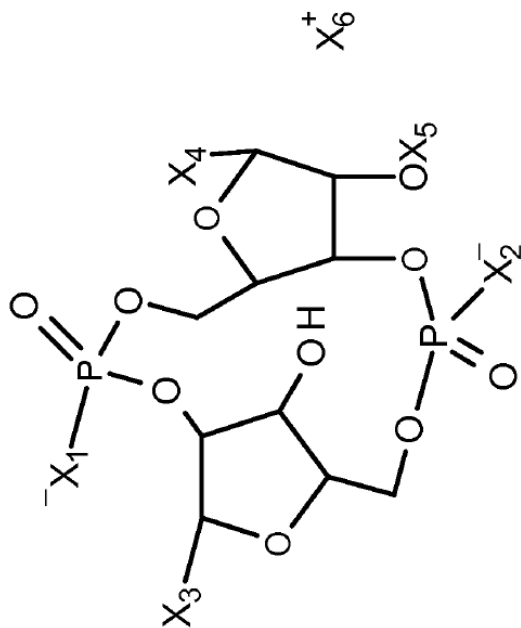


FIG. 2C



- 10) $X_1 = X_2 = O$; $X_3 = G$; $X_4 = G$; $X_5 = CO(CH_2)_{12}CH_3$; $X_6 = 2TEAH$
 20) $X_1 = X_2 = S$ [Rp, Rp]; $X_3 = G$; $X_4 = A$; $X_5 = H$; $X_6 = 2TEAH$
 21) $X_1 = X_2 = S$ [Rp, Rp]; $X_3 = A$; $X_4 = A$; $X_5 = H$; $X_6 = 2Na$
 22) $X_1 = X_2 = S$ [Rp, Rp]; $X_3 = A$; $X_4 = A$; $X_5 = H$; $X_6 = 2NH_4$
 23) $X_1 = X_2 = O$; $X_3 = G$; $X_4 = A$; $X_5 = H$; $X_6 = 2TEAH$

FIG. 3A

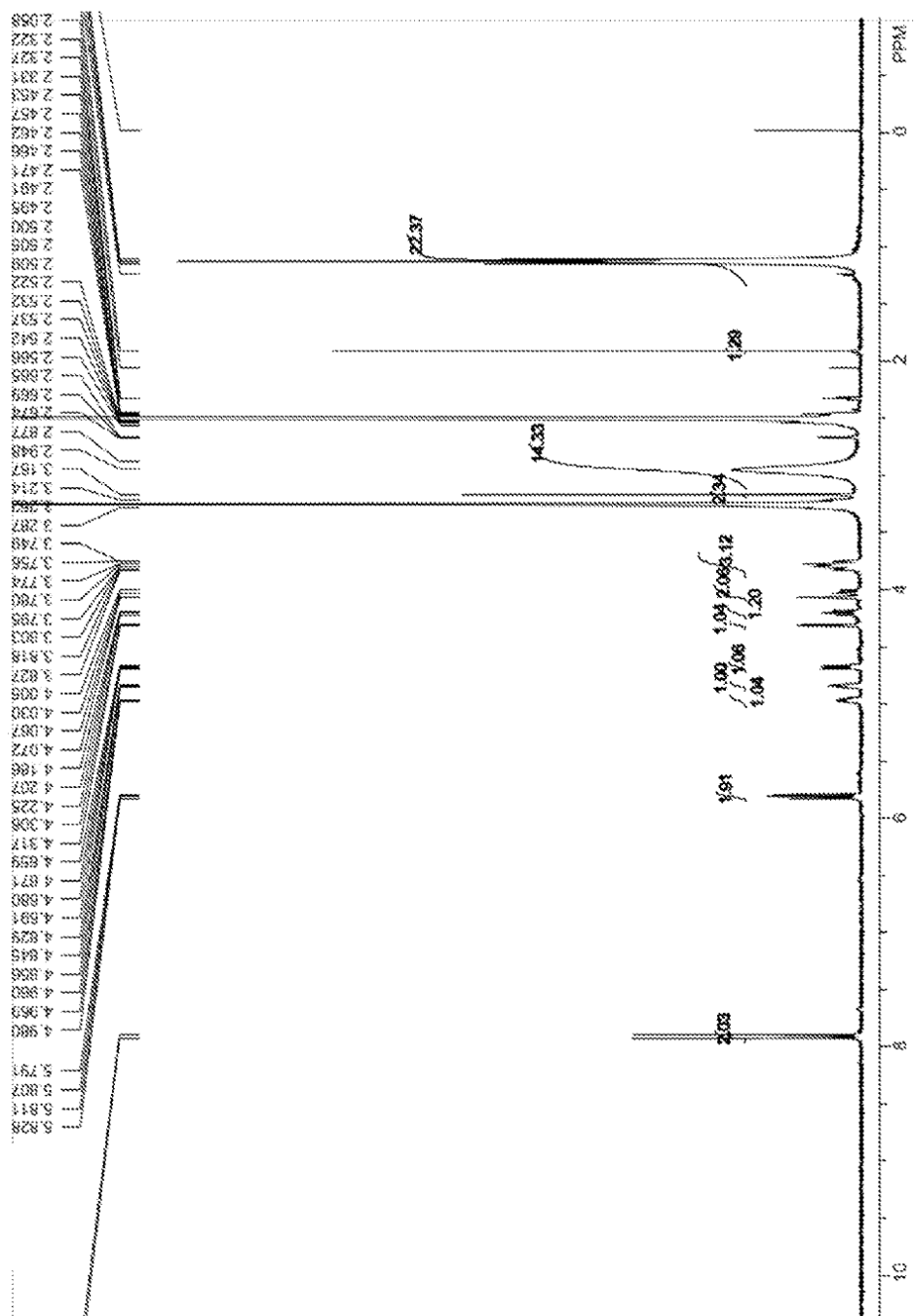
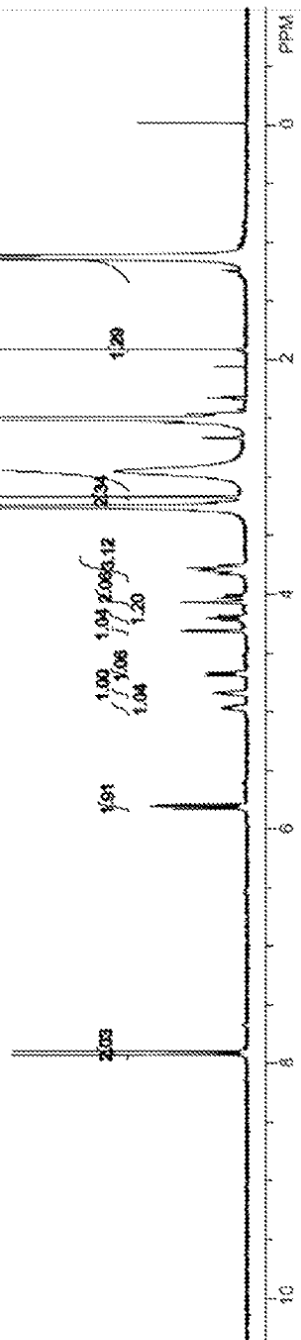


FIG. 3B



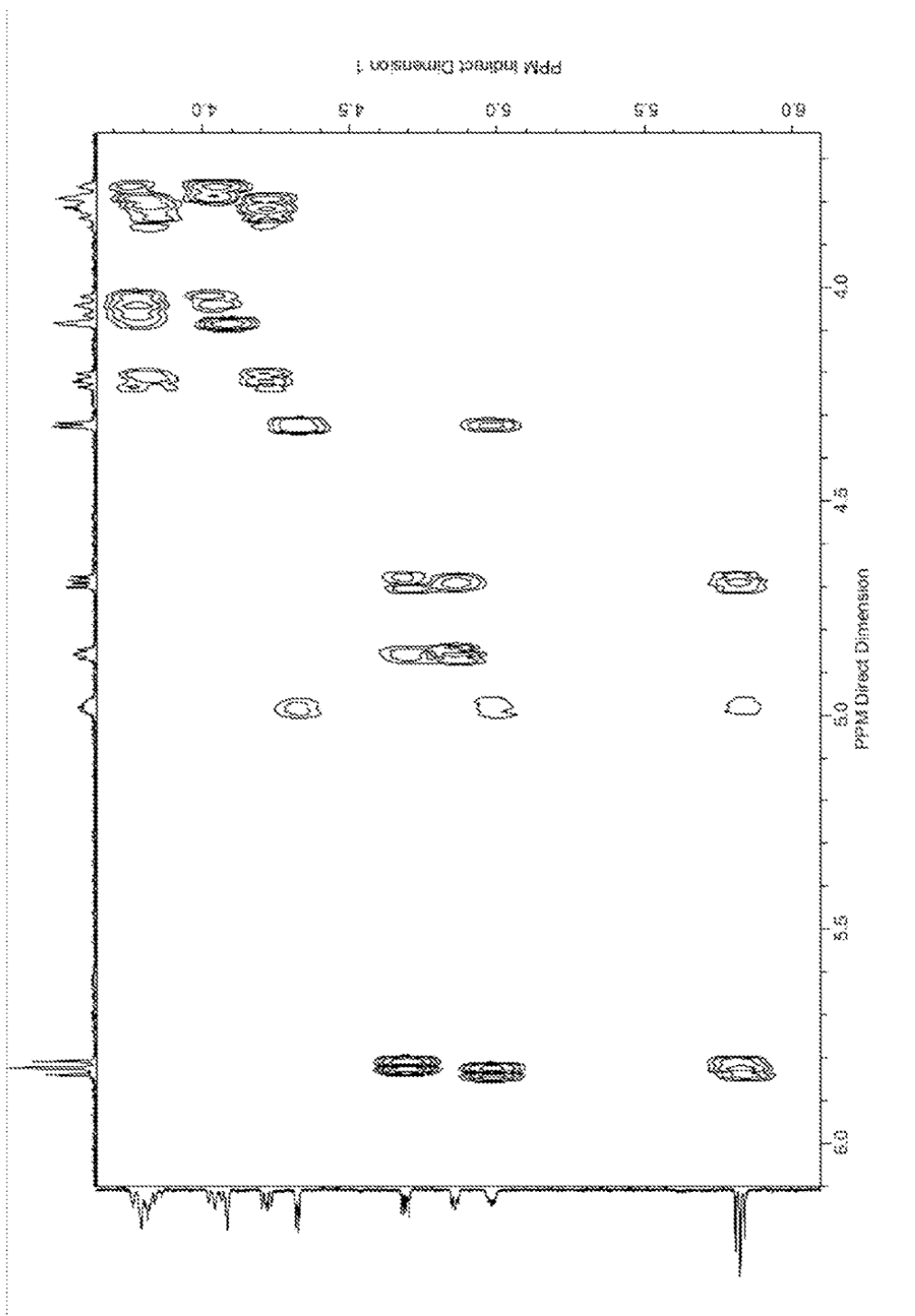


FIG. 3C

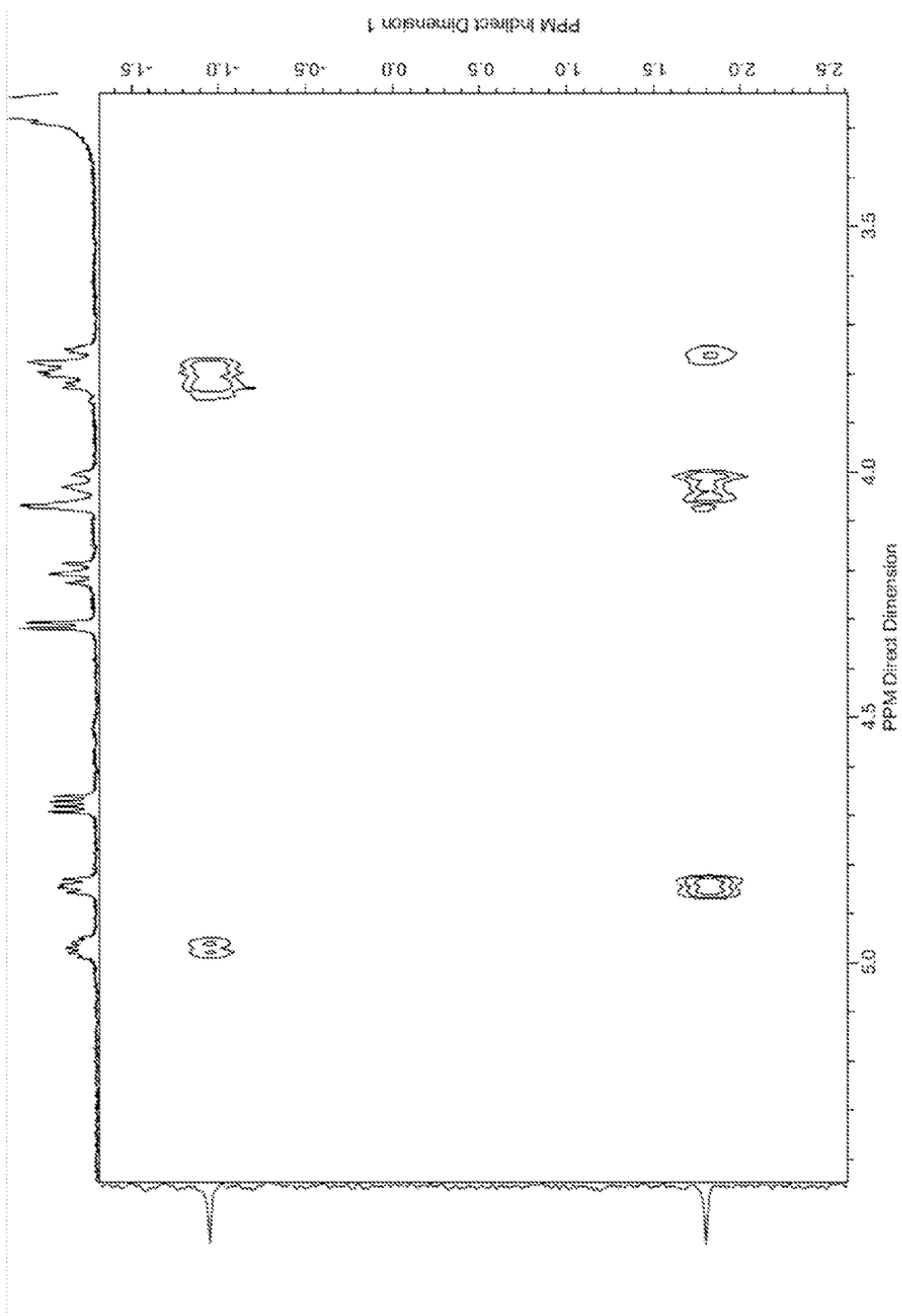
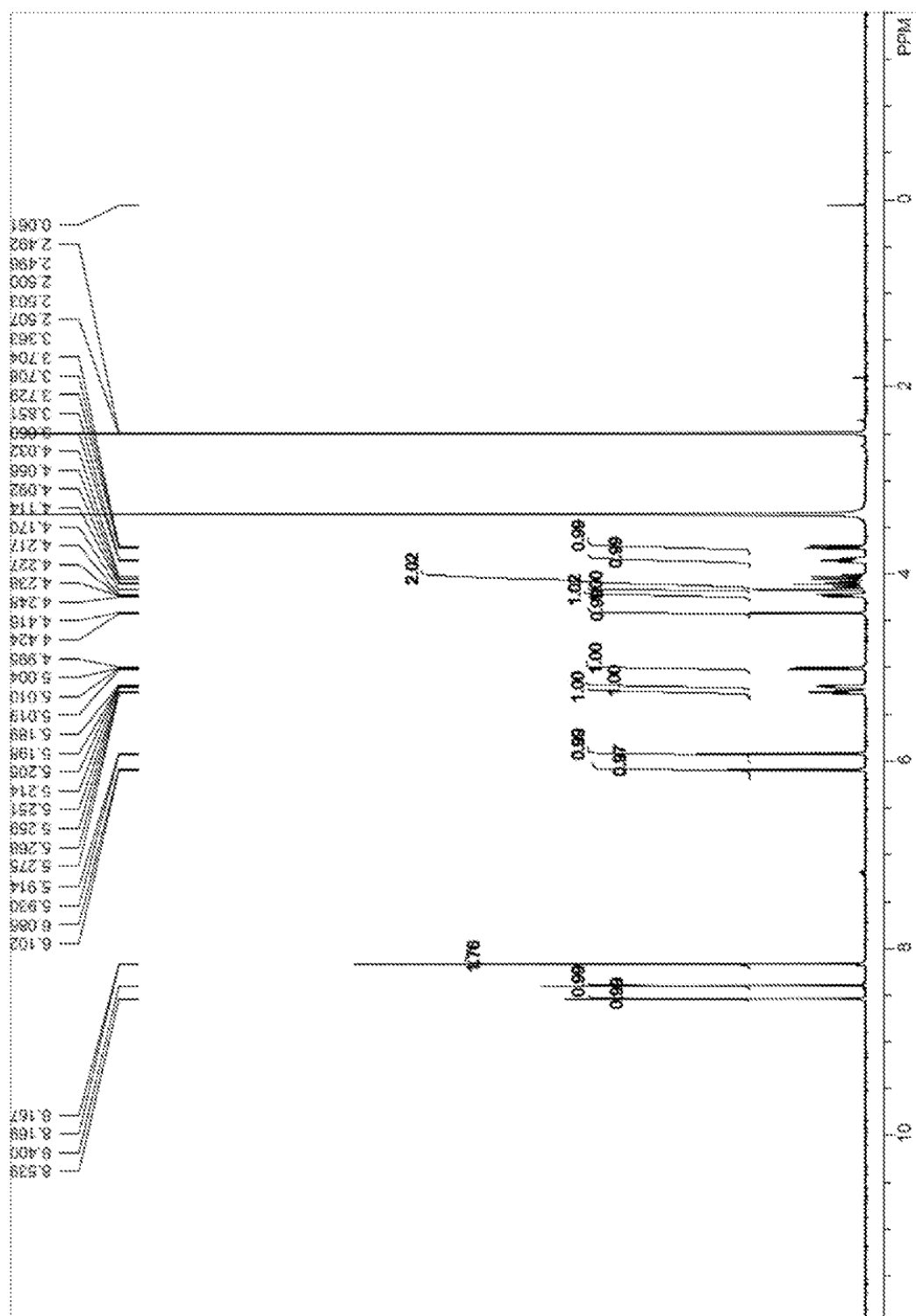


FIG. 3D



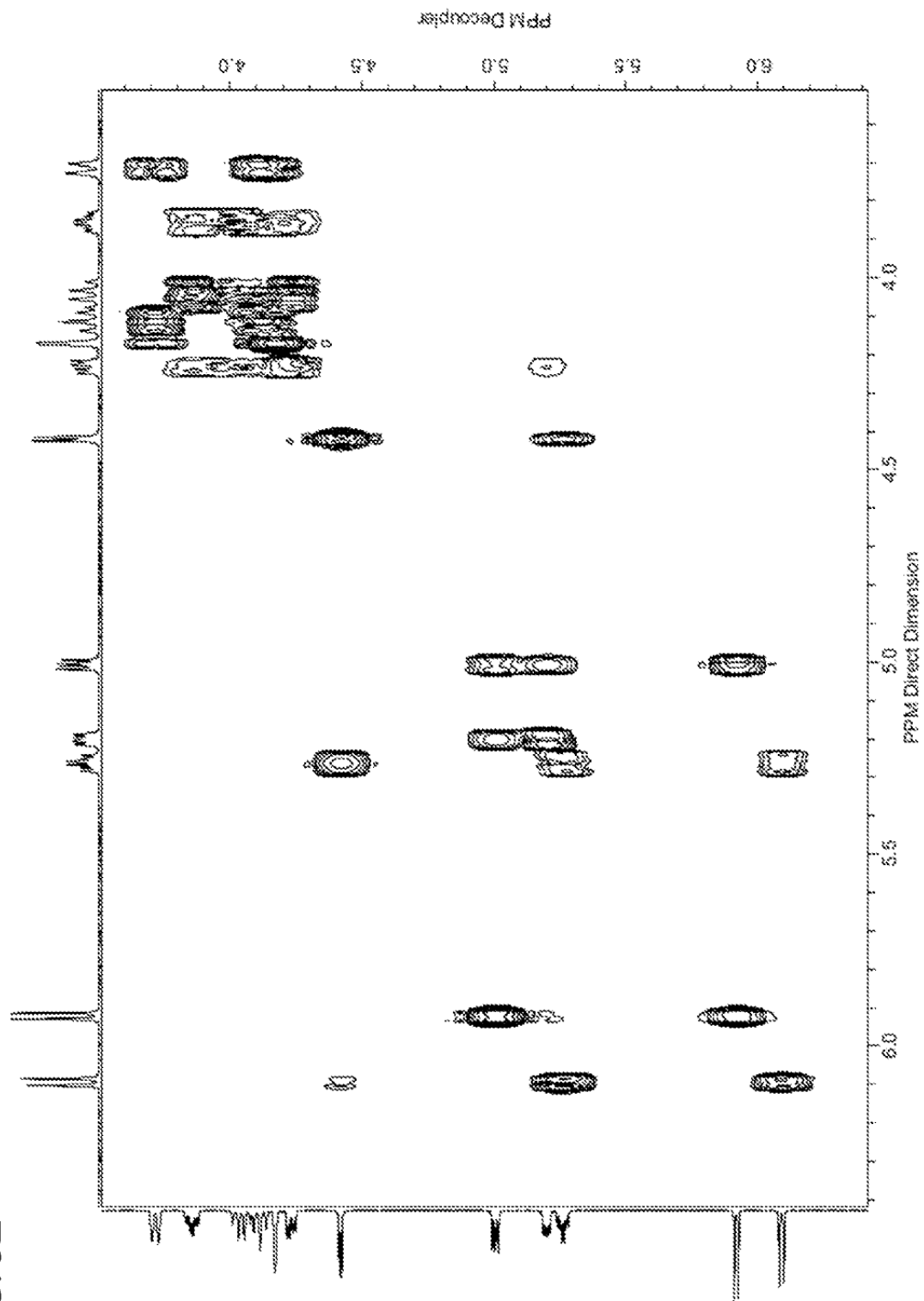


FIG. 3F

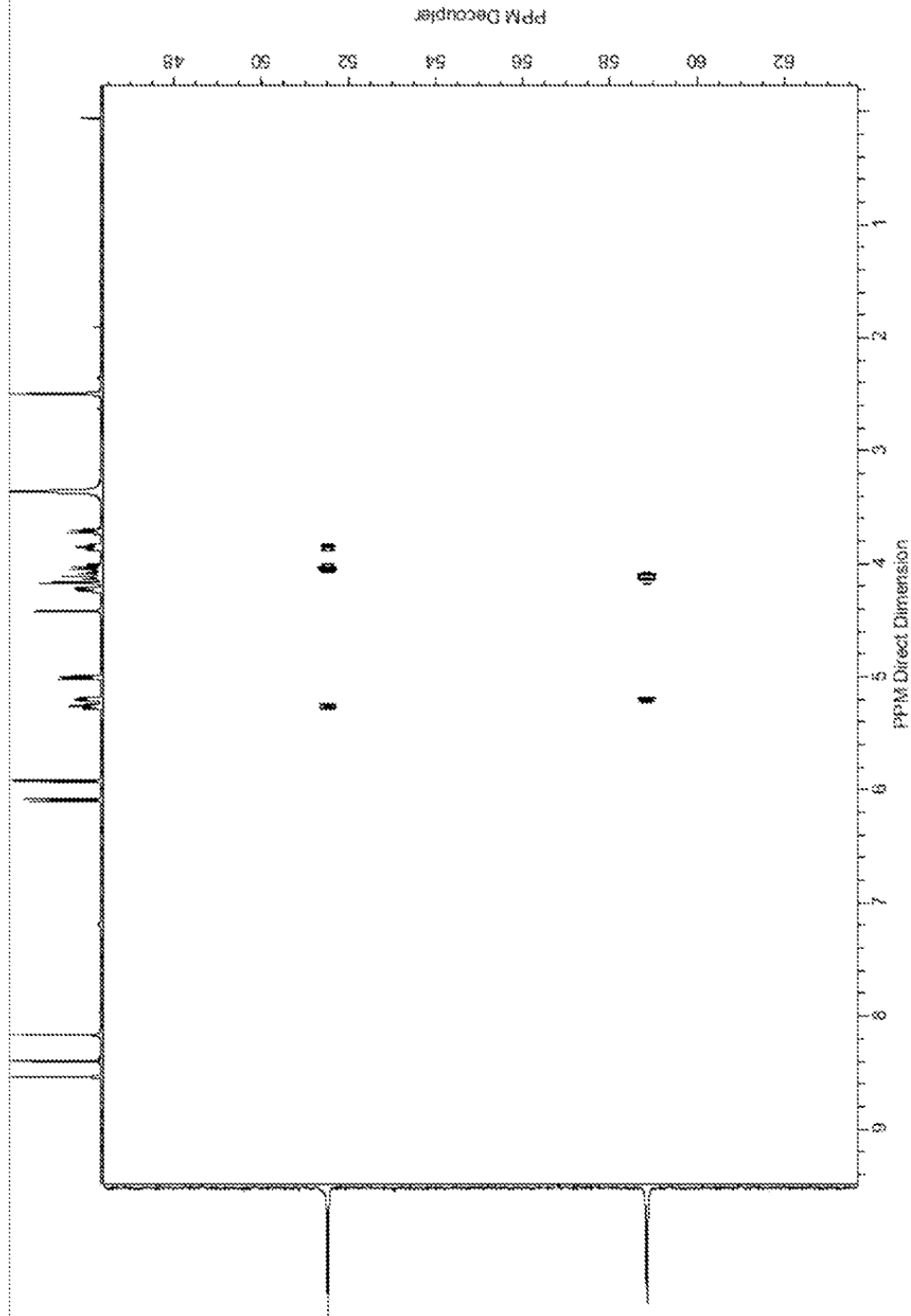


FIG. 3G

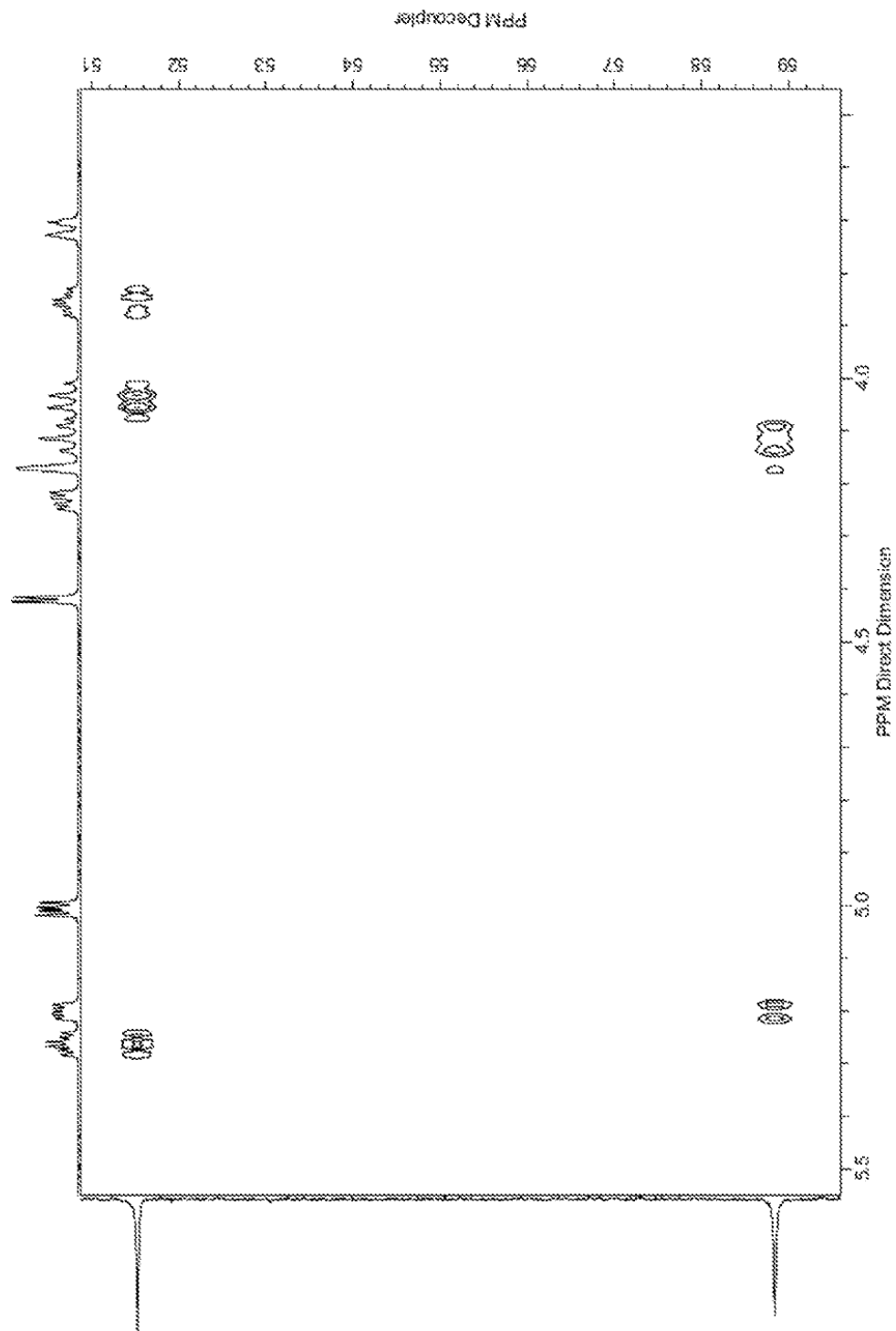
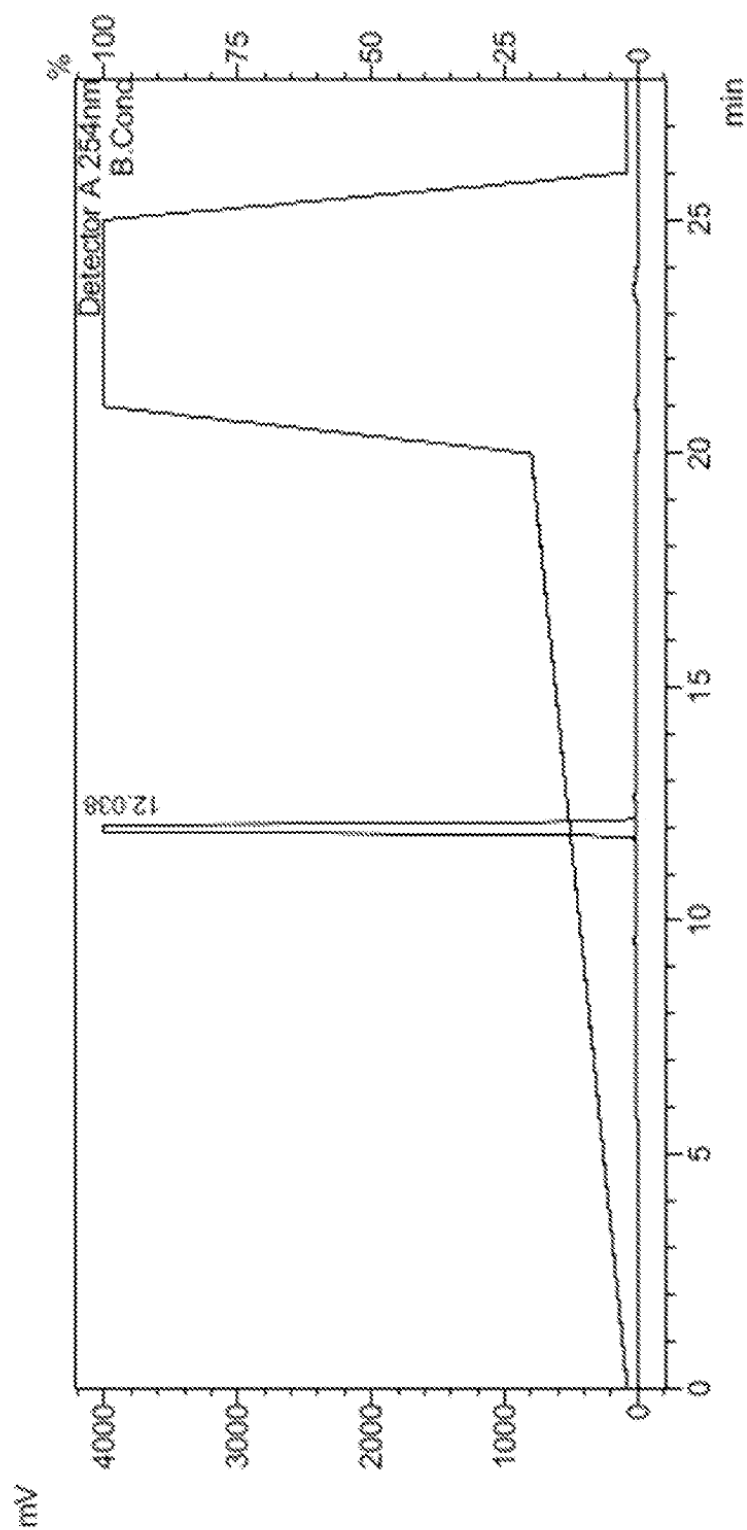


FIG. 3H

**<Peak Table>**

Detector A 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	12.038	57113226	100.000
Total		57113226	100.000

FIG.4

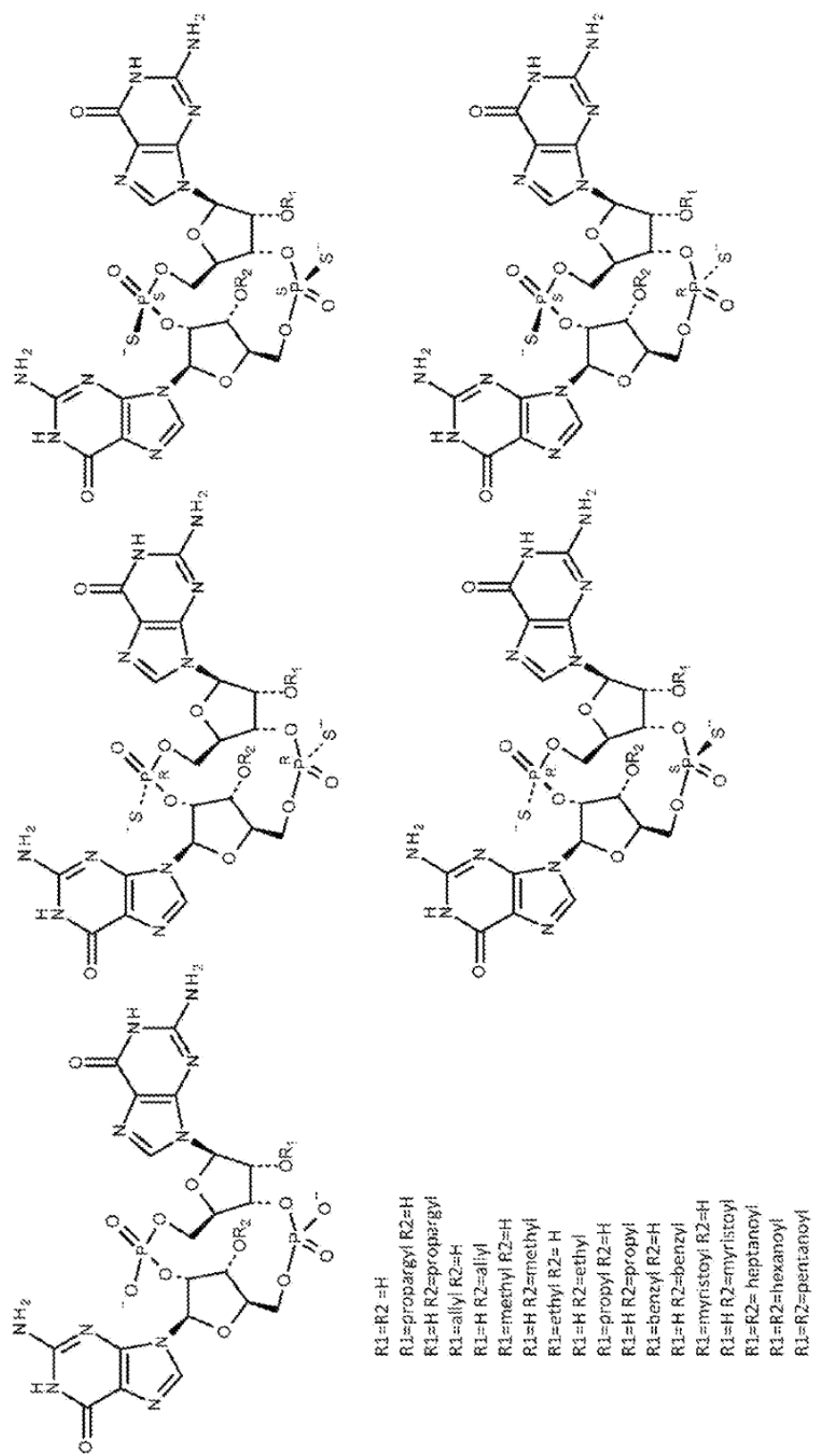


FIG. 5

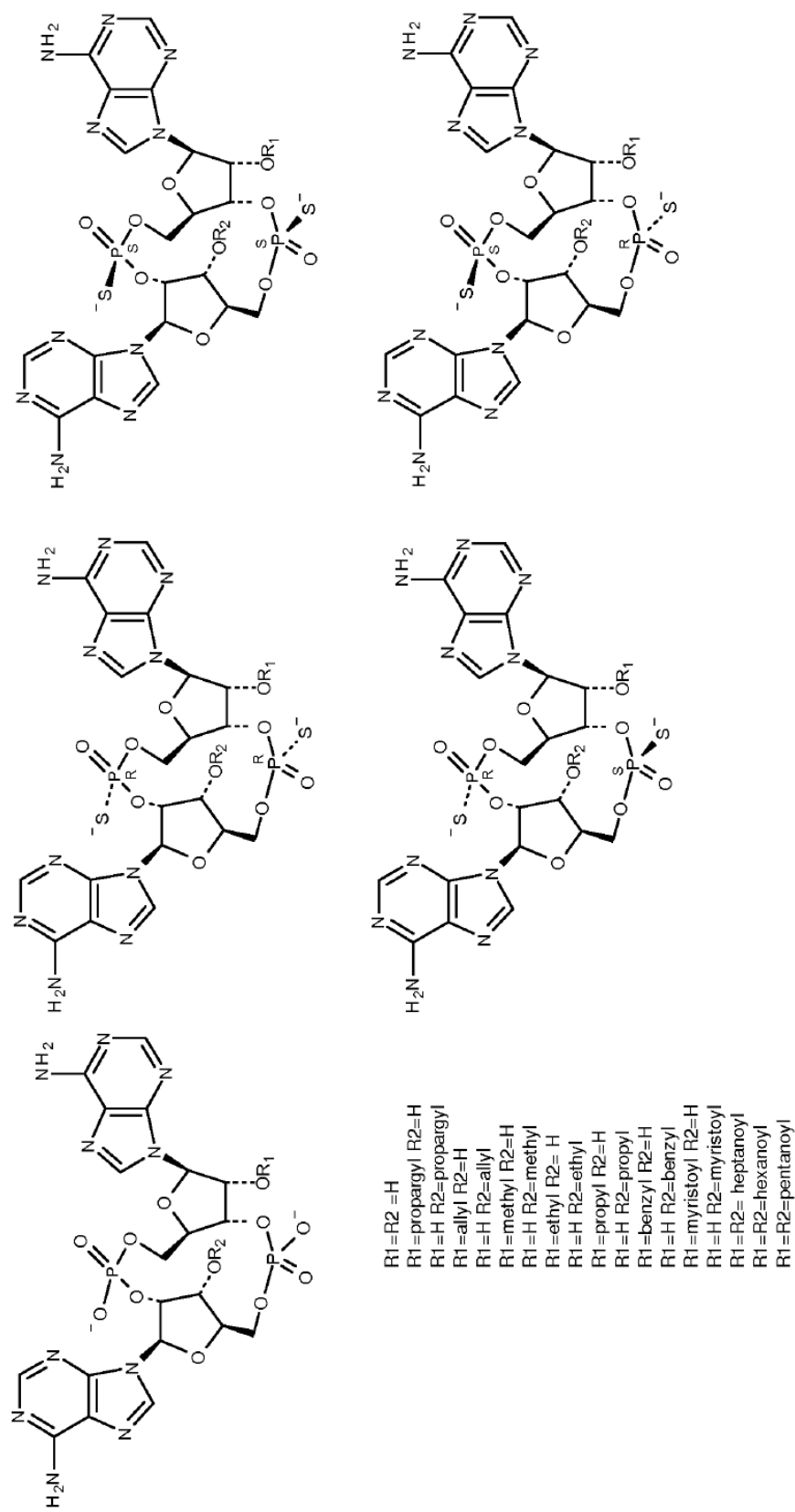


FIG. 6

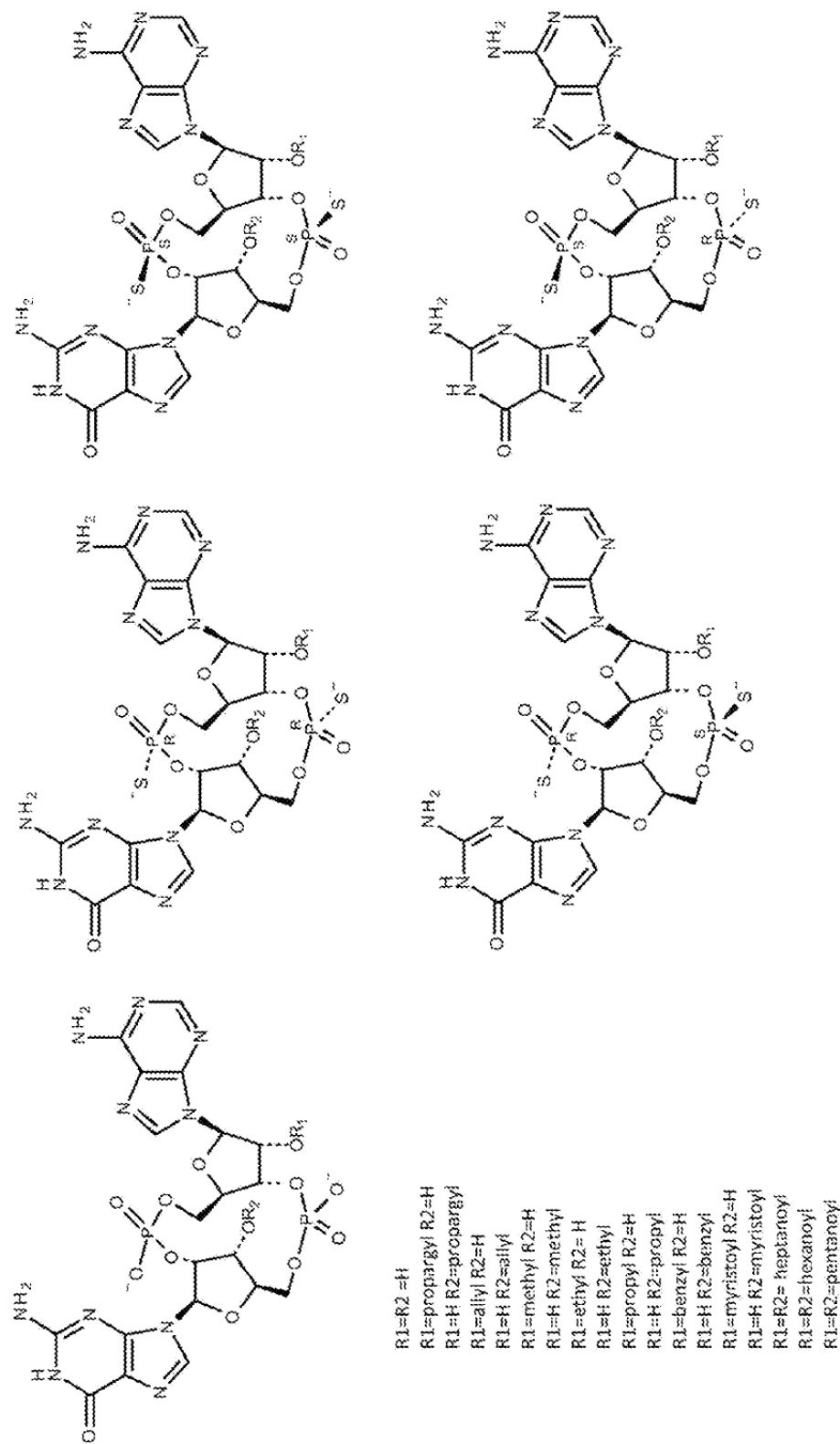


FIG. 7

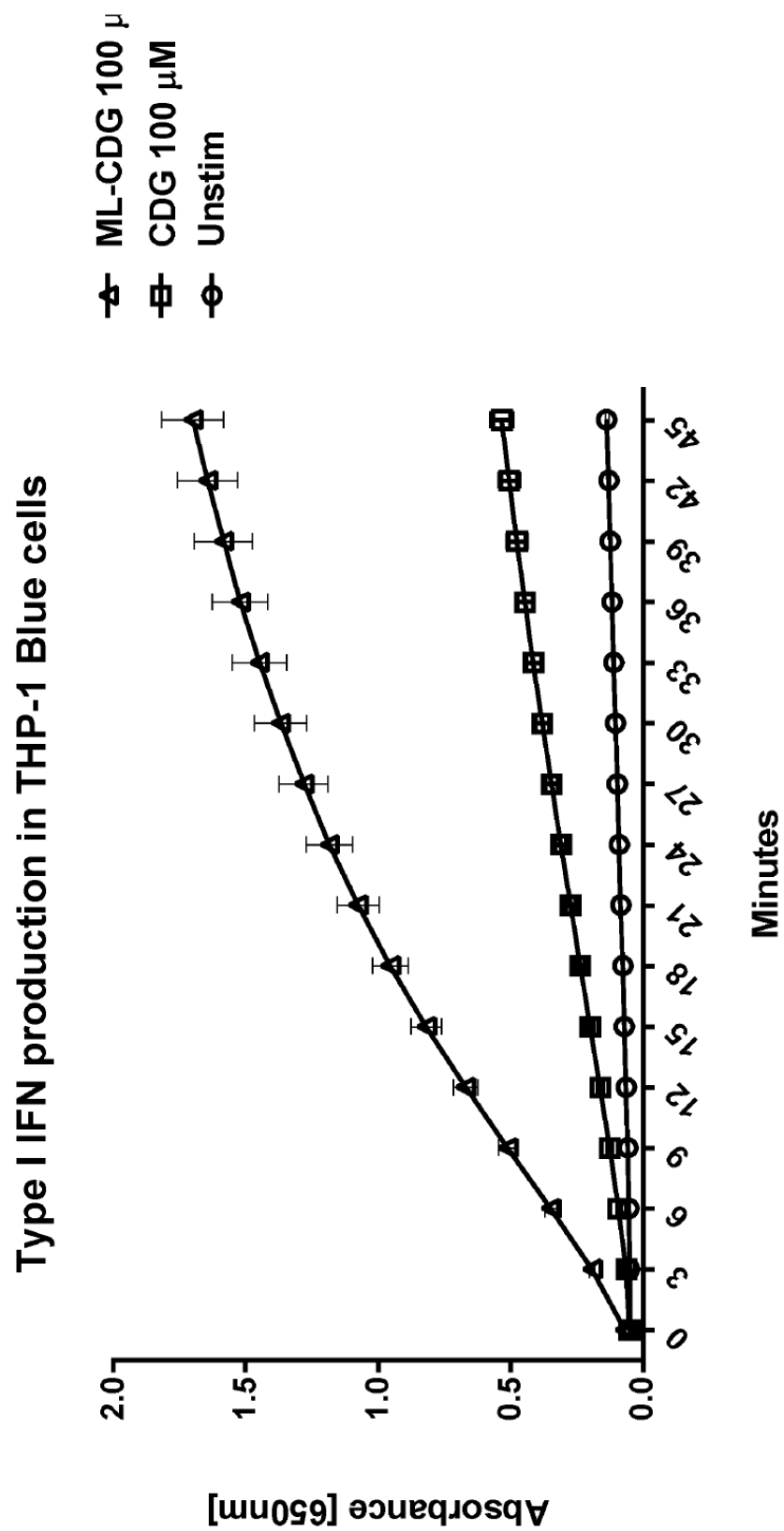


FIG. 8

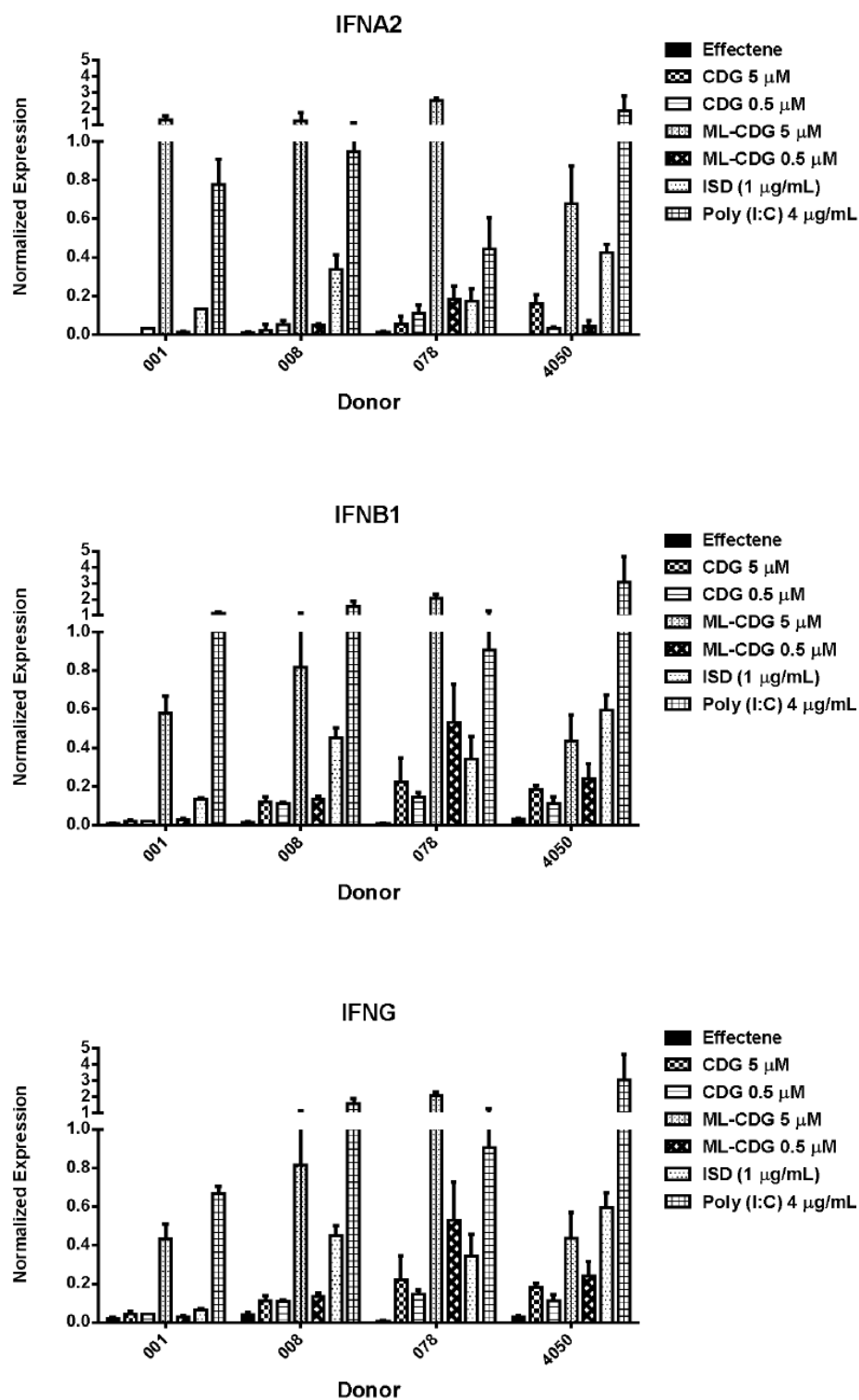


FIG. 9(a)

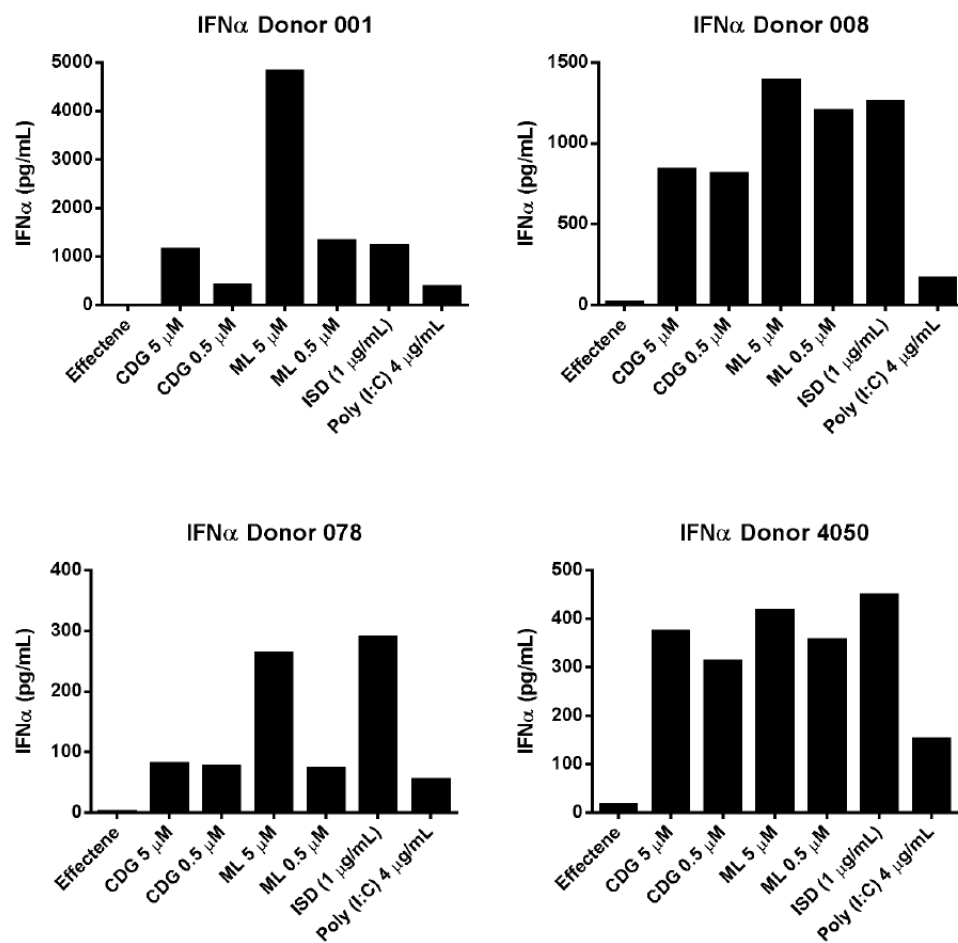


FIG. 9(b)

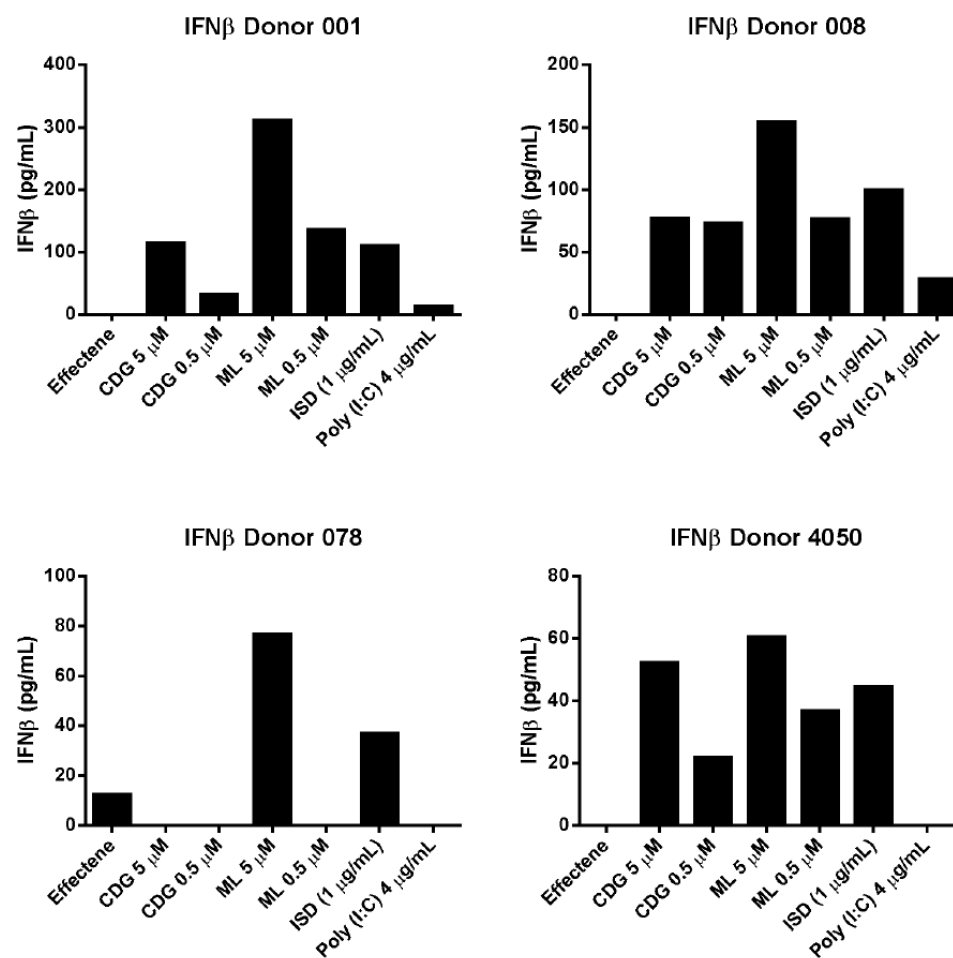


FIG. 9(c)

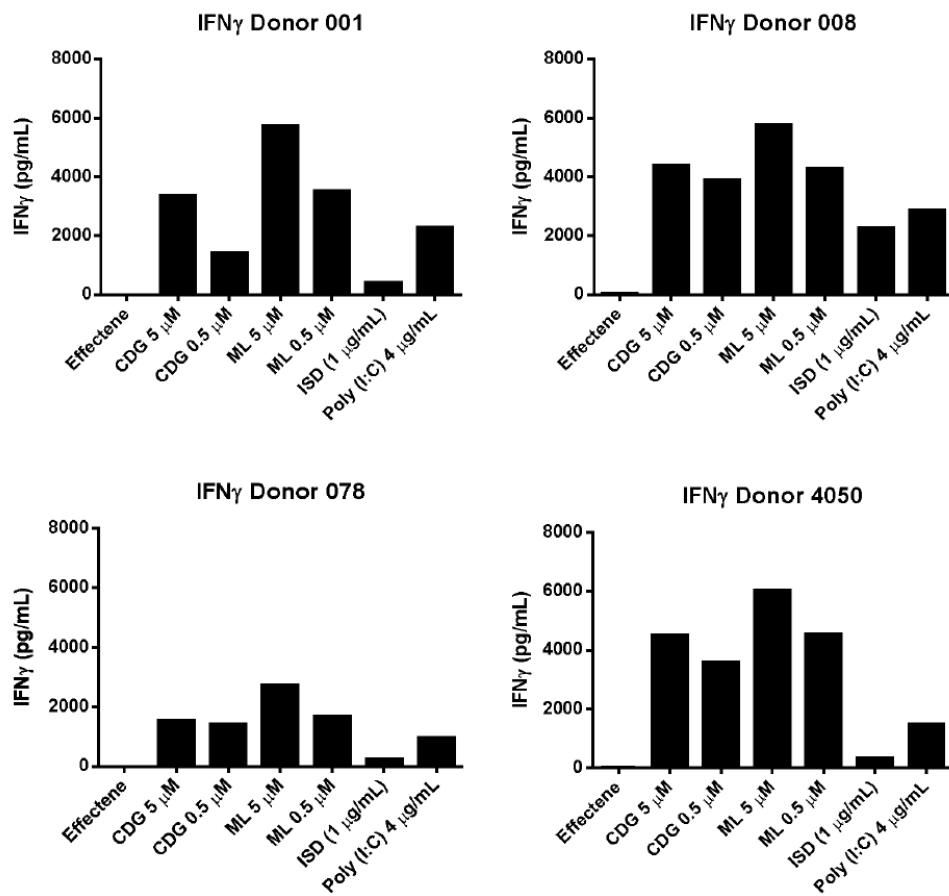


FIG. 10

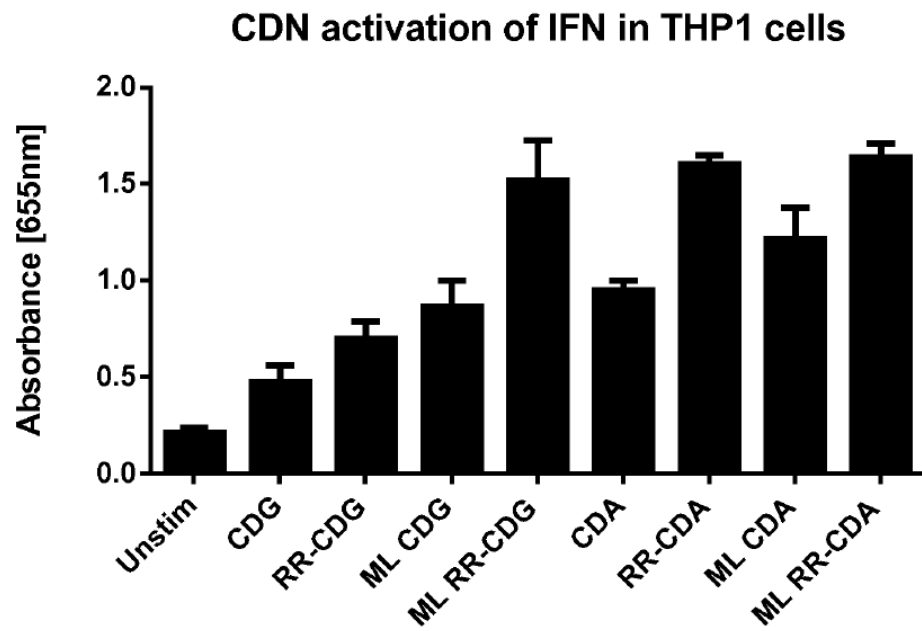


FIG. 11A

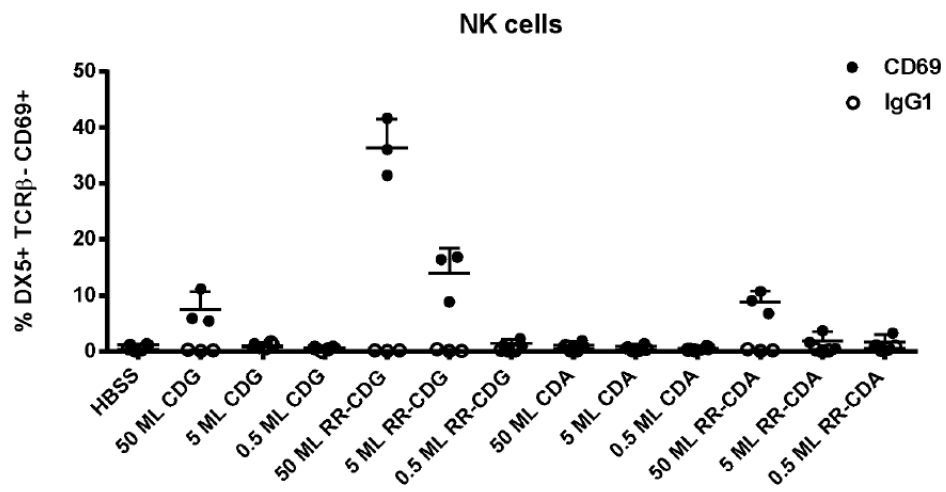


FIG. 11B

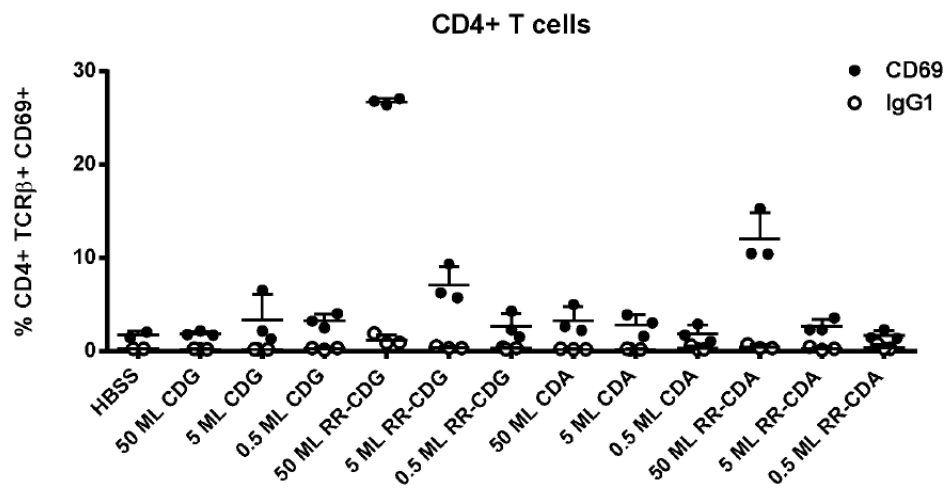


FIG. 11C

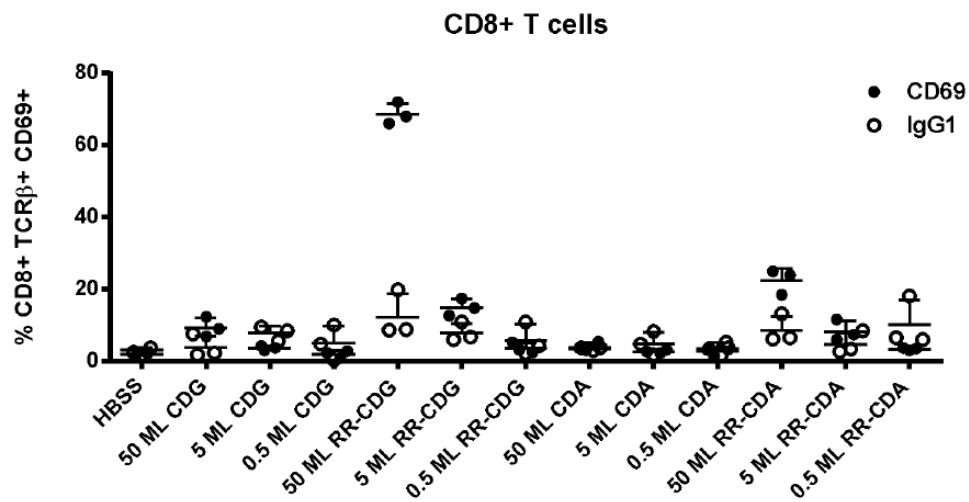


FIG. 12

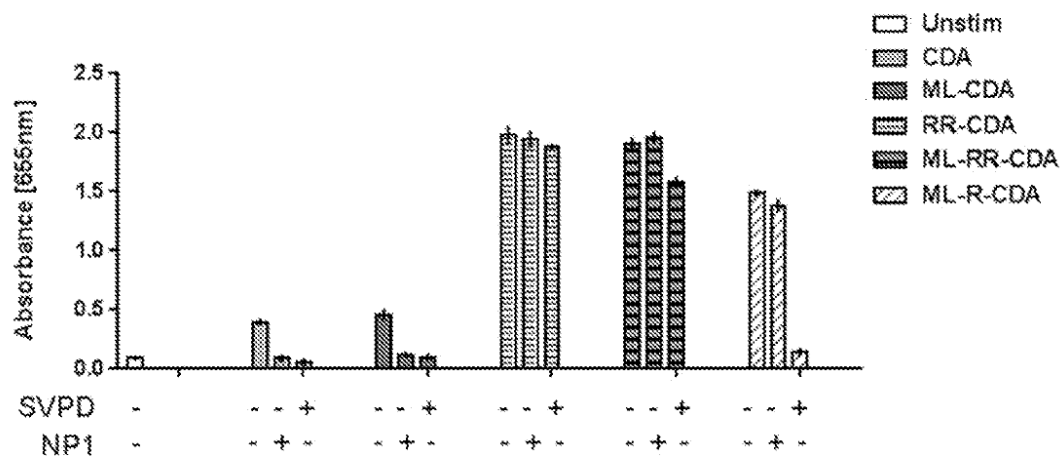


FIG. 13

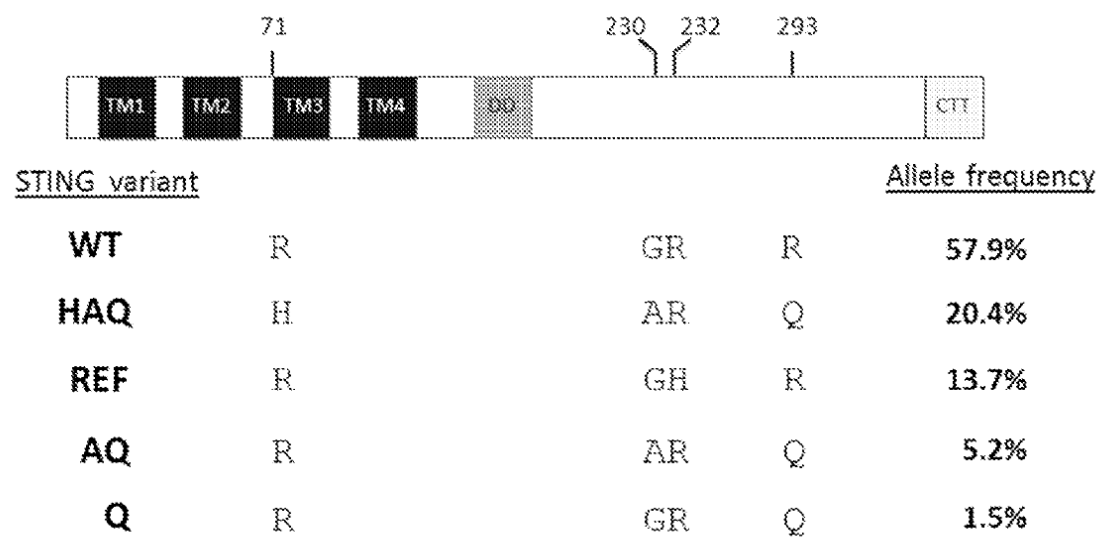


FIG. 14

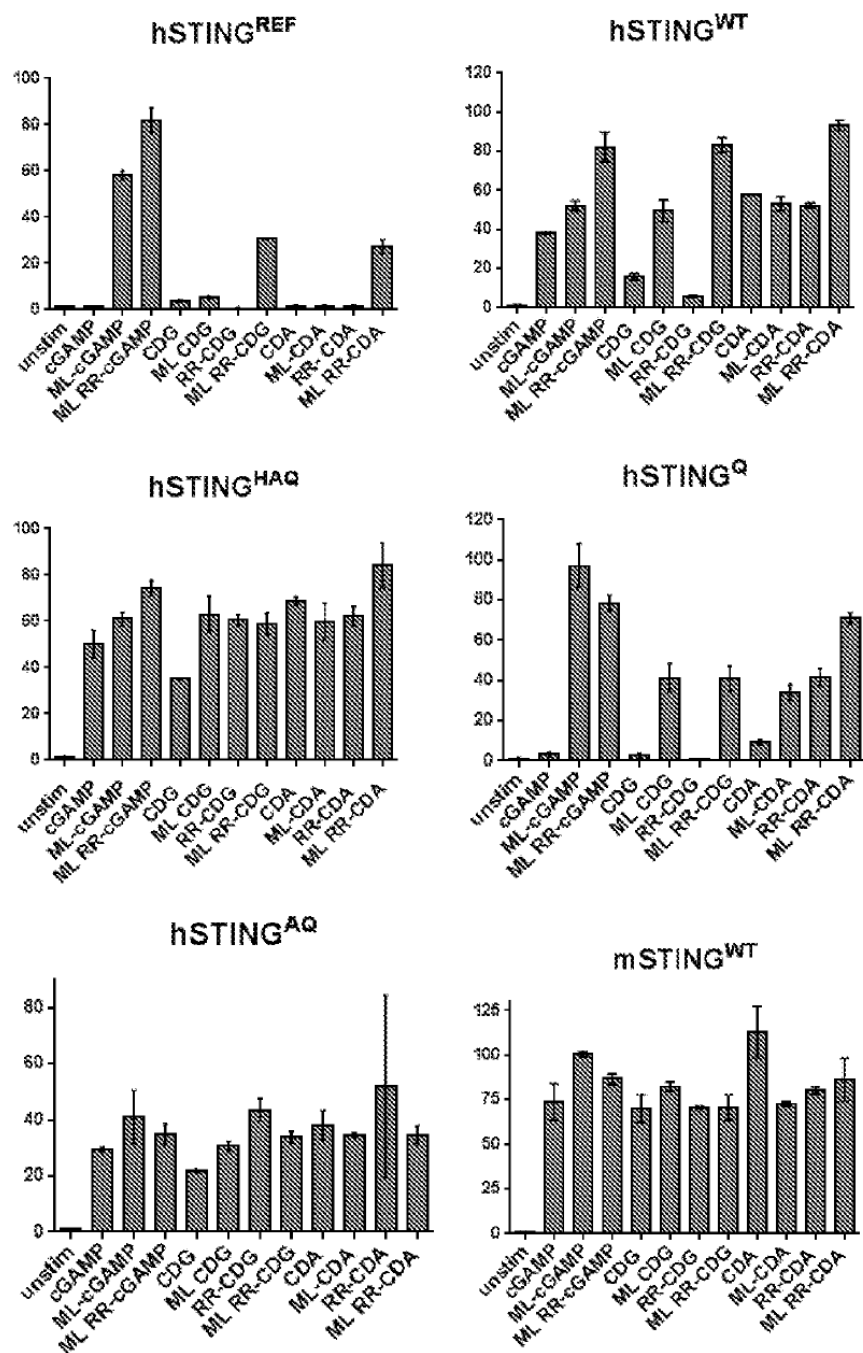


FIG. 15

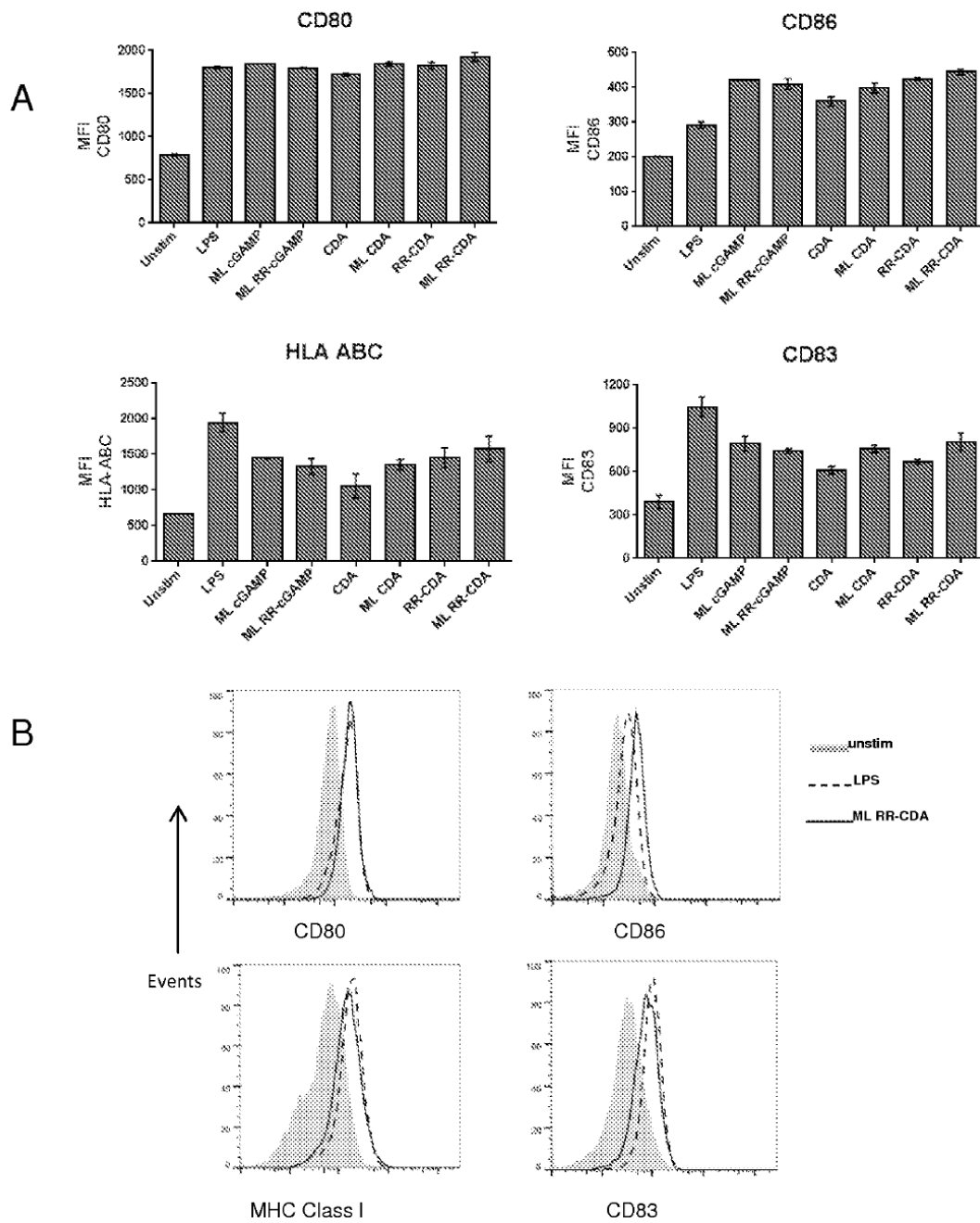


FIG. 16

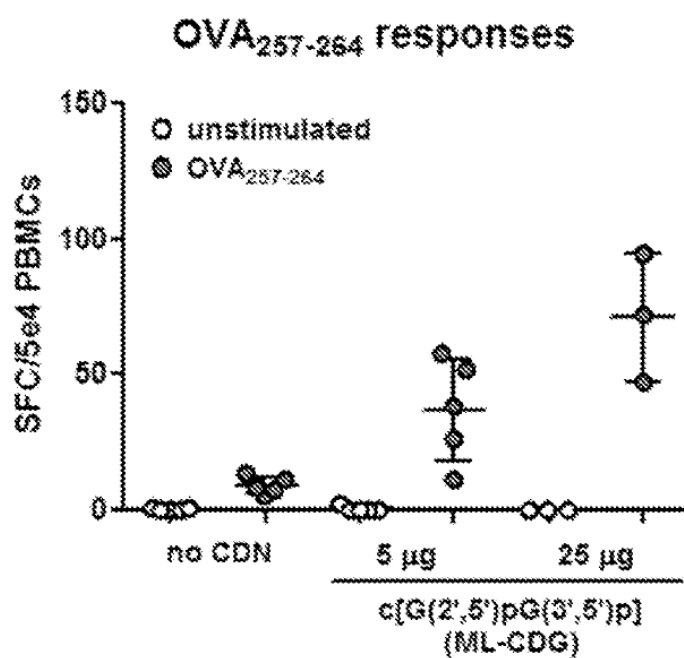


FIG. 17

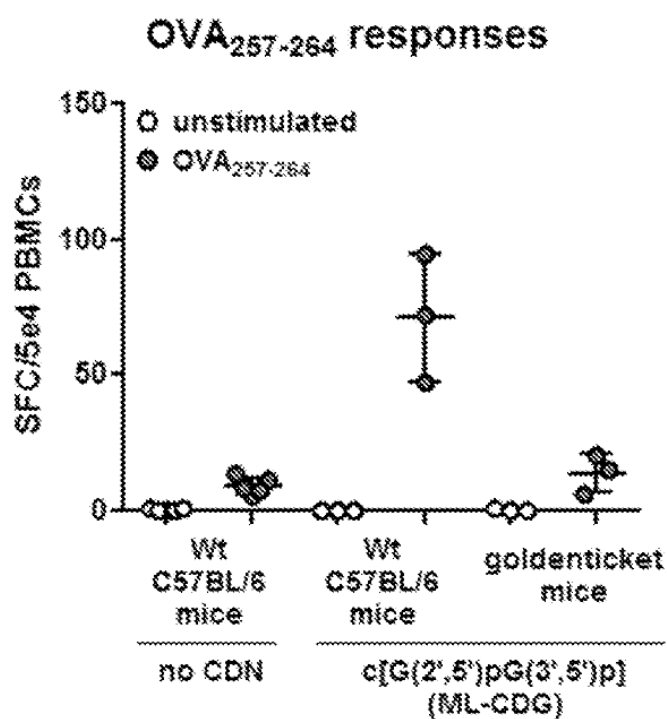


FIG. 18

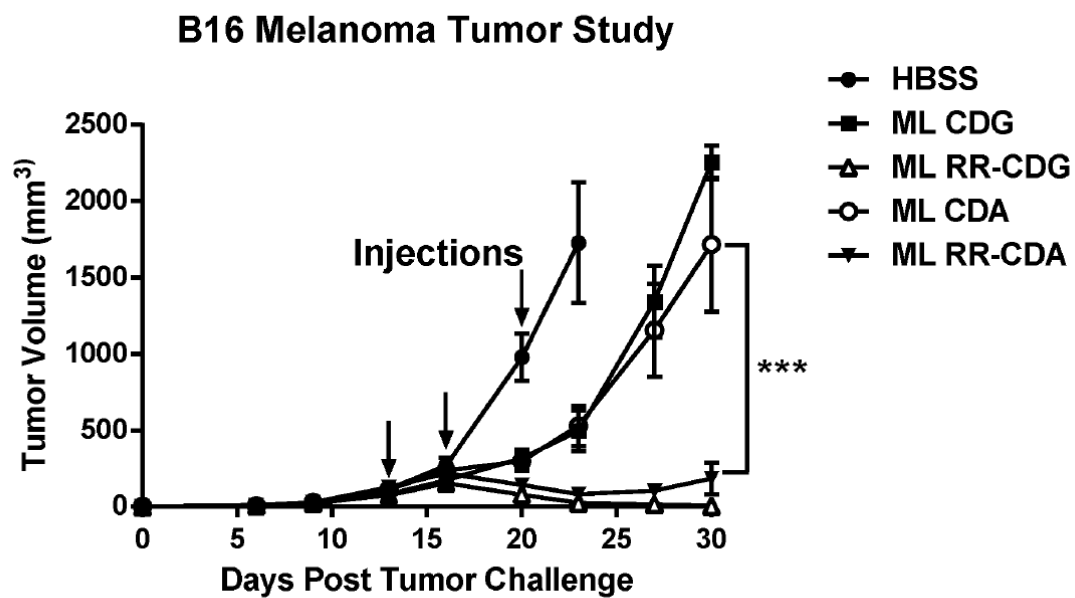


FIG. 19A

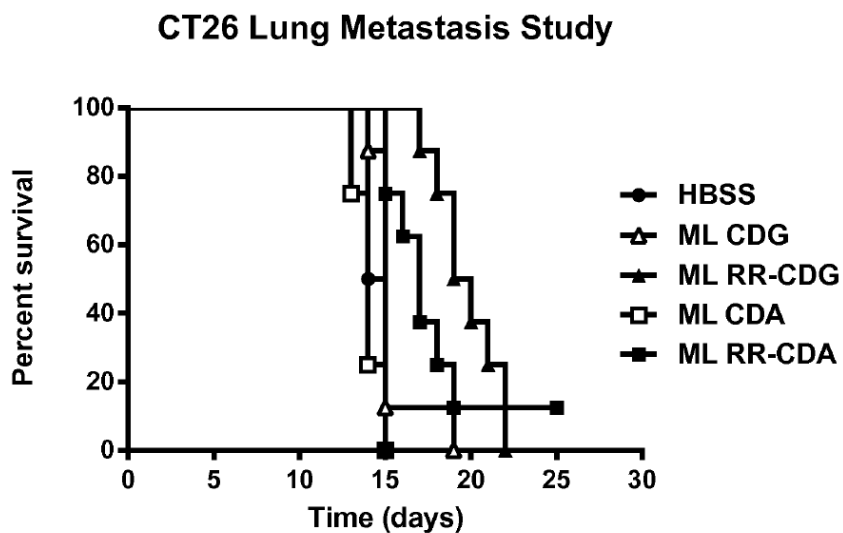


FIG. 19B

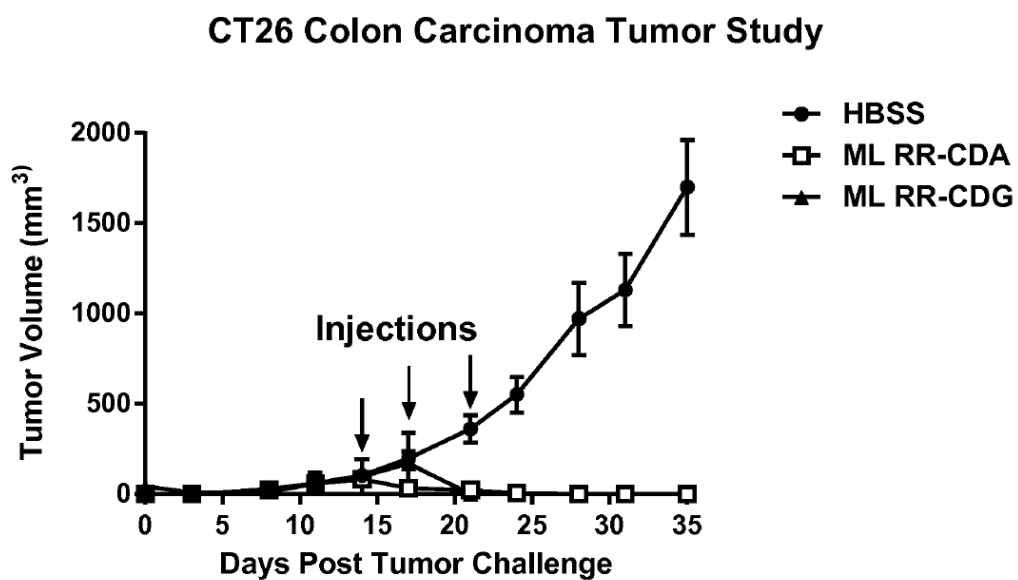


FIG. 19C

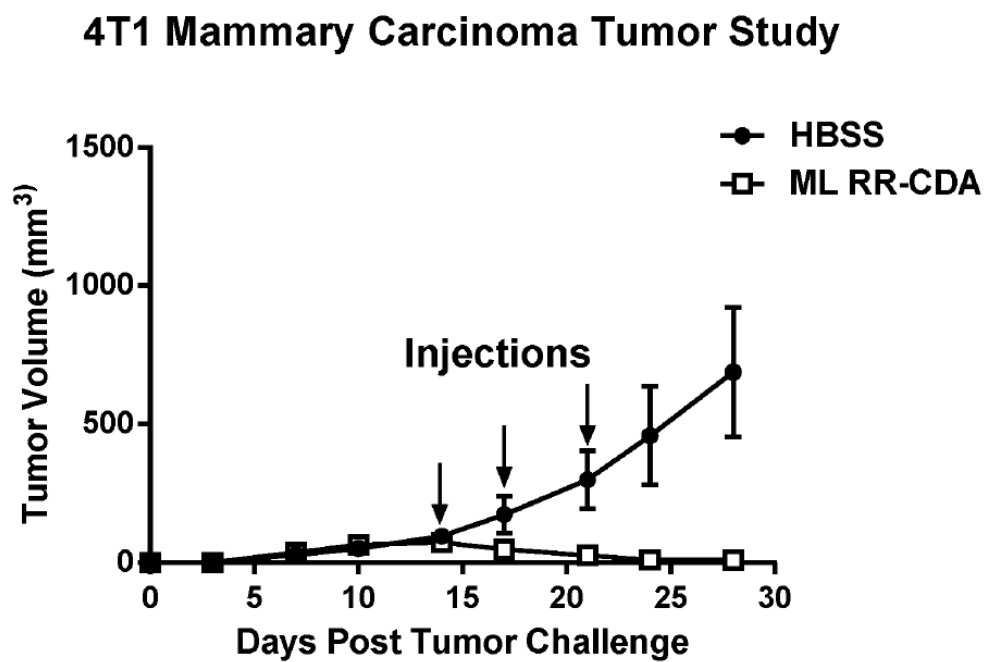


FIG. 20A

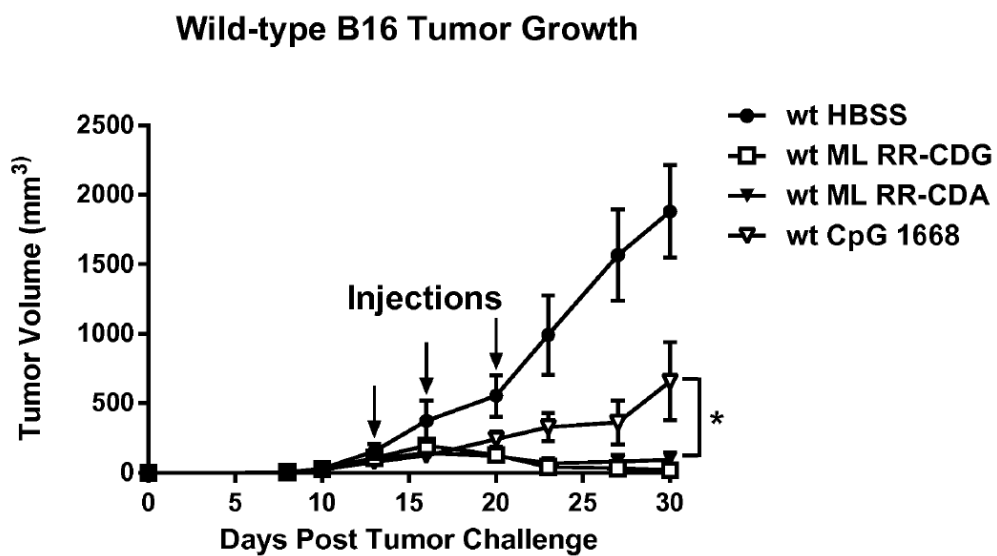


FIG. 20B

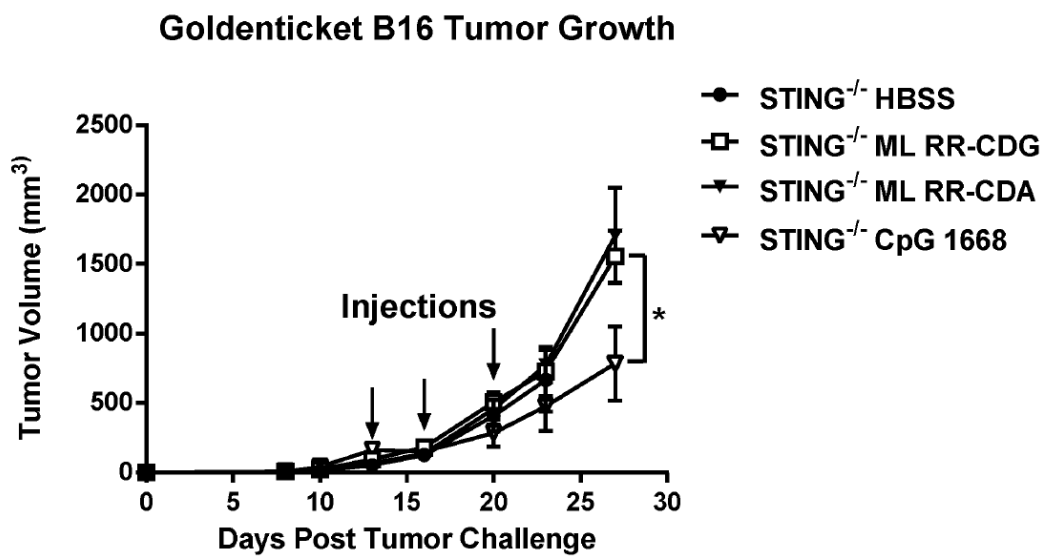


FIG. 21A

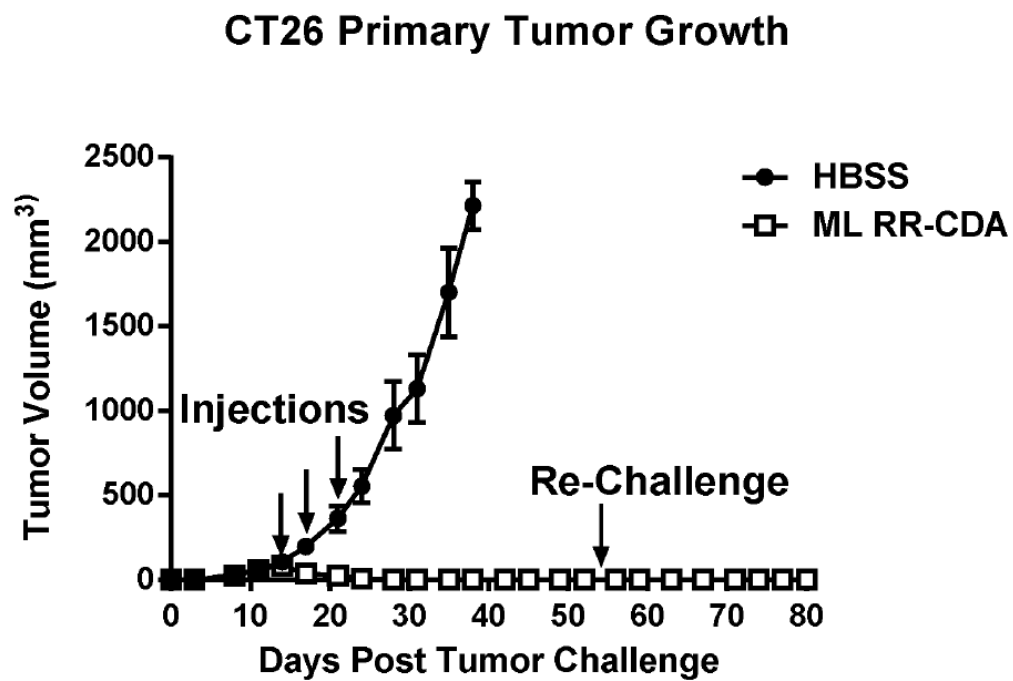


FIG. 21B

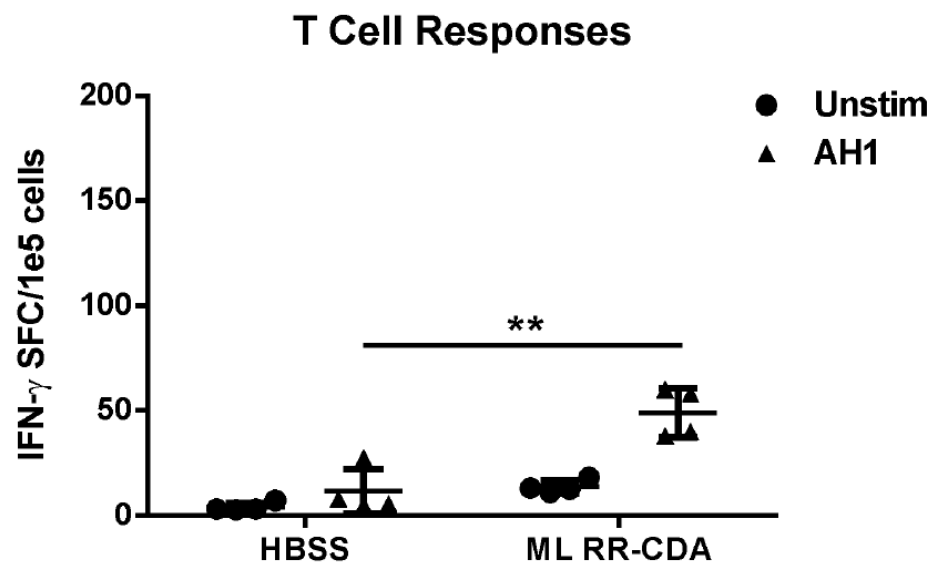


FIG. 21C

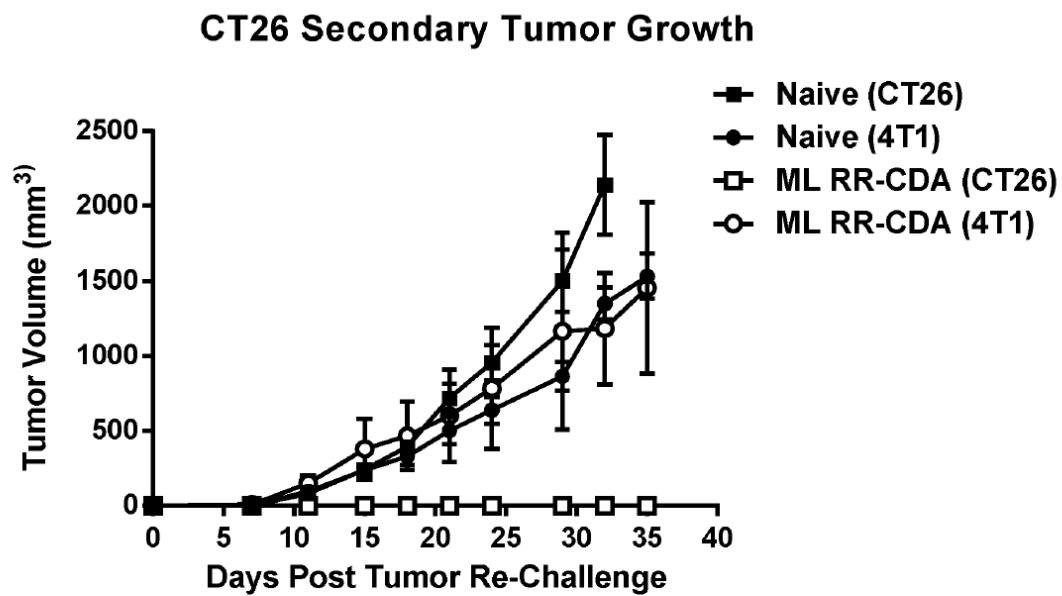


FIG. 22A

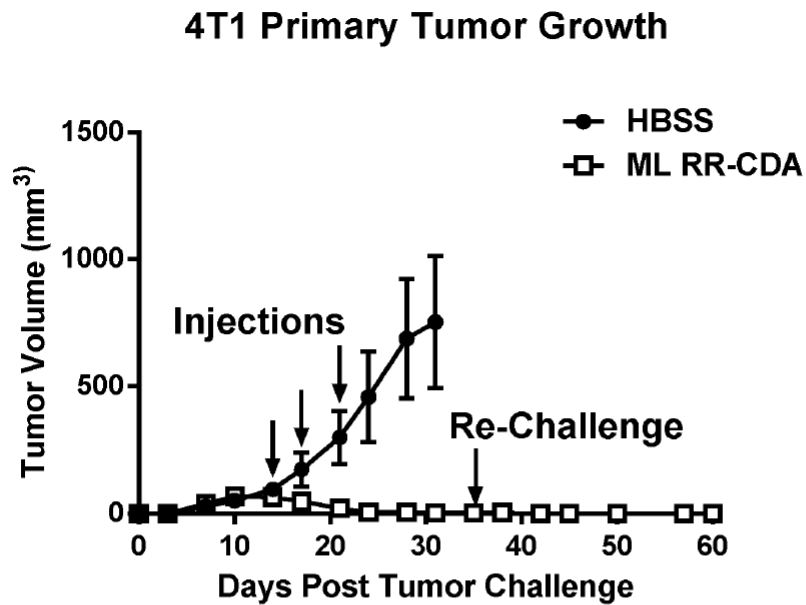


FIG. 22B

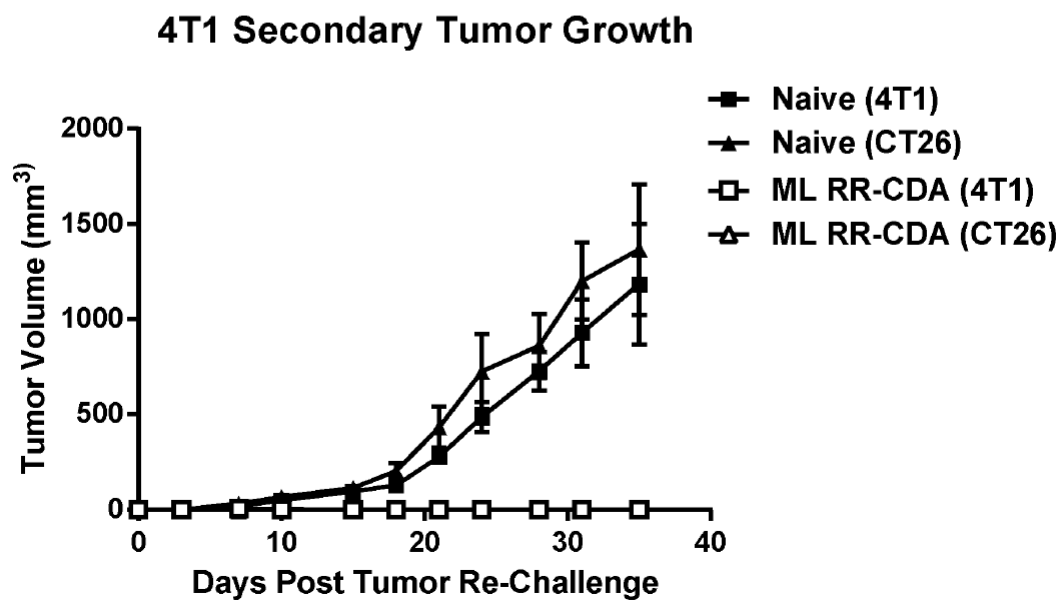


FIG. 23A

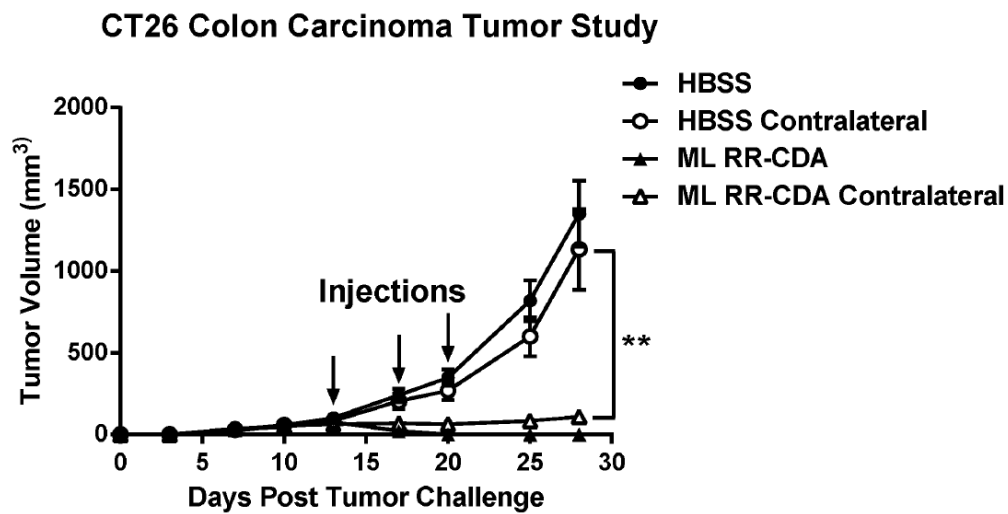


FIG. 23B

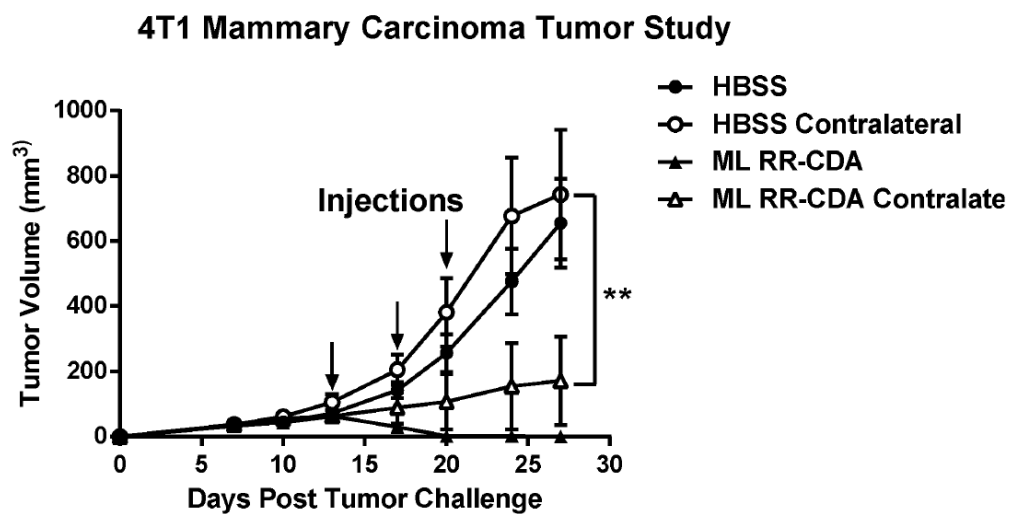


FIG. 24A

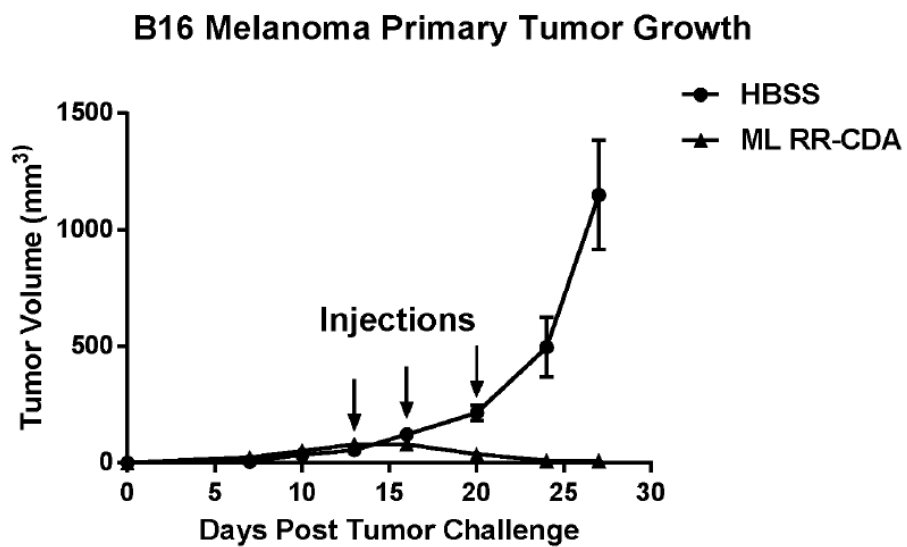


FIG. 24B

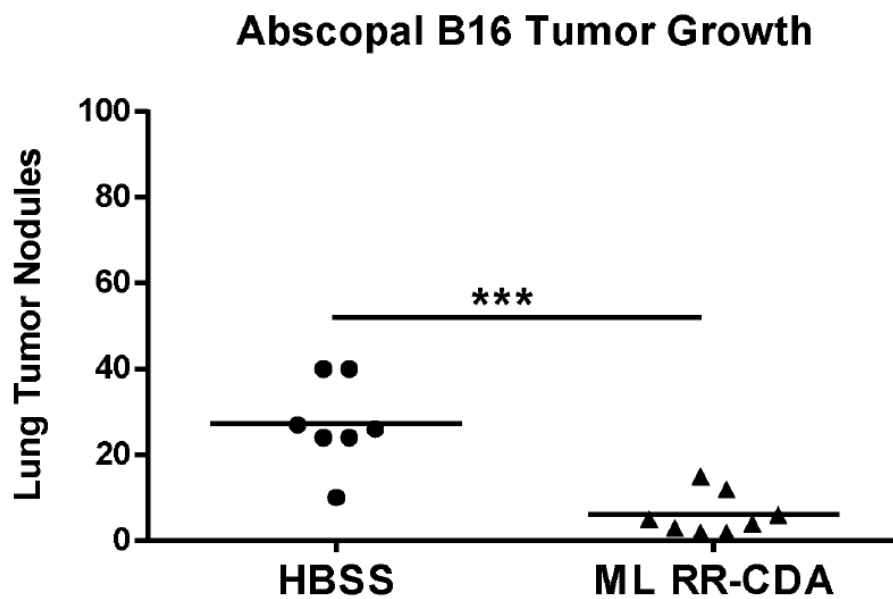


FIG. 24C

HBSS



ML RR-CDA



(11) **8806**

(97) EP3415092 / 09/10/2019

(96) 17186353.3 / 15/08/2017

(22) 08/11/2019

(21) AL/P/ 2019/786

(54) **INJEKTOR**

15/01/2020

(30) 2017118871 16/06/2017 JP

(71) Asahi Polyslider Company, Limited

3-3, Nakanoshima 3-chome Kita-ku Osaka-shi, Osaka 530-0005, JP

(72) IMORI, Hirokazu (c/o ASAHI POLYSLIDER COMPANY, LIMITED860-2, Maniwa-shi, Misaki Okayama 719-3226)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një injektor (500) për lëshimin e një gjilpërë (400) për të bërë një shpuarje, injektor (500) që përmban: një mbërthyes (220) të aftë të lëshojë një gjilpërë (400) në një drejtim të shpuarjes, gjilpërë (400) që është e bashkëngjitur mbërthyesit (220); një strehues injektorit (200) që rrethon mbërthyesin (220); dhe një kapë injektorit (100) e aftë për t'u bashkuar dhe shkëputur në lidhje me strehuesin e injektorit (200), ku kapa e injektorit (100) ka një porcion të ngritur të parë (190) tek një faqe e brendshme e kapës, **që karakterizohet në atë që**

strehuesi i injektorit (200) ka një palë anësh (250) në një faqe të jashtme të strehuesit, dhe gjithashtu një porcion të ngritur të dytë (270) tek një zonë e thelluar (260) që gjendet brenda anëve (250a, 250b).

2. Injektor (500) sipas pretendimit 1, ku secila prej anëve (250a, 250b) shtrihet përgjatë drejtimit të shpuarjes.

3. Injektor (500) sipas pretendimit 1 ose 2, ku porcioni i ngritur i parë (190) është i aftë të futet me saktësi tek zona e thelluar (260).

4. Injektor (500) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 3, ku, kur kapa e injektorit (100) bashkohet me strehuesin e injektorit (200), porcioni i ngritur i parë (190) është i aftë të rrëshqasë në zonën e thelluar (260), e ndjekur nga një zhvendosje e porcionit të ngritur të parë (190) mbi porcionin e ngritur të dytë (270).

5. Injektor (500) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 4, ku një faqe e sipërme e porcionit të ngritur të dytë (270) përbëhet të paktën nga një sipërfaqe e pjerrët (272) tek një pjesë e ballore e saj dhe një sipërfaqe e rrëpirtë (274) në një pjesë fundore të saj.

6. Injektor (500) sipas pretendimit 5, ku, kur kapa e injektorit (100) është e bashkëngjitur me strehuesin e injektorit (200), porcioni i ngritur i parë (190) pozicionohet brenda palës së anëve (250) dhe në një fundor të sipërfaqes së rrëpirtë (274) të porcionit të ngritur të dytë (270).

7. Injektor (500) sipas pretendimit 6, ku duke zbatuar një forcë për ndarjen e kapës së injektorit (100) dhe strehuesit të injektorit (200) nga njëri tjetri passjell angazhimin e porcionit të ngritur të parë (190) tek sipërfaqja e rrëpirtë (274), dhe duke parandaluar në këtë mënyrë shpërndarjen e kapës së injektorit (100) nga strehuesi i injektorit (200).

8. Injektor (500) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 7, ku, kur kapa e injektorit (100) e bashkëngjitur me strehuesin e injektorit (200) rrotullohet rreth një aksi të injektorit (500) në lidhje me strehuesin e injektorit (200), porcioni i ngritur i parë (190) i kapës së injektorit (100) është i aftë të zhvendoset mbi njërin prej anëve (250a) të strehuesit të injektorit (200).

9. Injektor (500) sipas pretendimit 8 kur varet tek pretendimi 7, ku zhvendosja e porcionit të ngritur të parë (190) mbi njërin prej anëve (250a) nuk passjell më angazhimin e porcionit të ngritur të parë (190) në lidhje me sipërfaqen e rrëpirtë (274), dhe duke mundësuar në këtë mënyrë kapën e injektorit (100) të shpërndahet nga strehuesi i injektorit (200).

10. Injektor (500) sipas pretendimit 8 ose 9, ku sipërfaqja e brendshme e kapës së injektorit (100) dhe sipërfaqja e jashtme e strehuesit të injektorit (200) janë të aftë të bëjnë një kontakt lokal me njëri tjetrin, dhe në këtë mënyrë rrotullimi i kapës së injektorit (100) në lidhje me strehuesin e injektorit (200) kufizohet brenda një diapazoni të paracaktuar.

11. Injektor (500) sipas secilit prej pretendimeve 8 deri 10, ku kapa e injektorit (100) ka një drejtim të kthyesëm në kah të kundërt të rrotullimit.

12. Injektor (500) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 11, ku strehuesi i injektorit (200) paraqitet me një porcion qafe (215) të konfiguruar të ketë një dimension të reduktuar të një porcioni fundor ballor (210) të strehuesit të injektorit (200), dhe ku anët (250a, 250b) gjenden të vendosura në një faqe të jashtme (215A) të porcionit qafë (215).

13. Injektor (500) sipas pretendimit 12, ku kapa e injektorit (100) më tej përmban një mur të kurbëzuar (180) brenda një muri të jashtëm (130) të kapës (100), dhe ku, kur kapa e injektorit (100) është e bashkëngjitur me strehuesin e injektorit (200), porcioni i qafës (215) së strehuesit të injektorit (200) pozicionohet brenda murit të kurbëzuar (180).

14. Injektor (500) sipas pretendimit 13 kur varet tek pretendimi 8, ku jë faqe e brendshme e murit të kurbëzuar (180) dhe faqja e jashtme (215A) e porcionit qafë (215) janë të afta të rrëshqasin ndaj njëra tjetrës kur rrotullohet kapa e injektorit (100).

15. Injektor (500) sipas secilit prej pretendimeve 12 deri 14, ku të paktën njëri prej kapës së injektorit (100) dhe strehuesi i injektorit (200) është i deformueshëm në mënyrë elastike, dhe duke ndihmuar në këtë mënyrë bashkimin dhe shkëputjen e kapës së injektorit (100).

16. Injektor (500) sipas pretendimit 15 kur varet tek pretendimi 12, ku porcioni qafë (215) ka një prerje parciale (218), dhe duke mundësuar në këtë mënyrë porcionin qafë (215) të deformohet në mënyrë elastike.

(11) **8807**

(97) EP3154516 / 04/09/2019

(96) 15734080.3 / 14/06/2015

(22) 08/11/2019

(21) AL/P/ 2019/787

(54) **DESMOPRESINE E STABILIZUAR**

15/01/2020

(30) 20140073067 16/06/2014 KR

(71) Ferring B.V.

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL

(72) LEE, Bong Sang (104-170148 Pyeongui-gil, Uiwang-siGyeonggi-do); PARK, Su-Jun (Suji-gu206-10510 Dongcheon-ro63-gil, Yongin-siGyeonggi-do 448-504); HAN, Jiyeong (101-3033Nammok12-gilDong-gu, Ulsan 682-800); KIL, Myeongcheol (11-50813Seodong-ro21-gil, Iksan-siJeollabuk-do 570-741); KIM, Min Seop (105-1603248 Hancheon-roDongdaemun-gu, Seoul 130-782)

(74) Vladimir NIKAI

Bul. Gj.Fishta Pall.1 Jeshil pranë Shallvareve, Kati 6, Ap. 16, Tiranë

(57)

1. Përbërje farmaceutike në formën e një filmi që shpërbëhet në gojë që përmban një përbërës aktiv dhe një agjent stabilizues ku përbërësi aktiv është desmopresina ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku agjenti stabilizues është të paktën një gomë dhe ku raporti i peshës së desmopresinës ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj dhe gomës (gomave) varion nga 3:1 në 1:10.

2. Përberje farmaceutike sipas pretendimit 1 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e urinimit të pavullnetshëm natën ose poliurisë natën.

3. Përbërje farmaceutike sipas pretendimit 1 ose përbërja për përdorim sipas pretendimit 2, e cila është e stabilizuar ndaj denaturimit.

4. Përbërje farmaceutike sipas pretendimit 3, e cila është e stabilizuar ndaj denaturimit termik.

5. Përbërje farmaceutike sipas pretendimit 4, e cila është e stabilizuar ndaj denaturimit termik gjatë tharjes.
6. Perberje farmaceutike sipas pretendimit 4, e cila është e stabilizuar kundër denaturimit termik gjatë shpërndarjes, stokimit dhe/ose ruajtjes nën kushte normale.
7. Perberje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku krija farmaceutikisht e pranueshme është acetat desmopresine.
8. Përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku goma është gomë ksantan.
9. Përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku raporti i peshës së desmopresinës ose i një krije farmaceutikisht të pranueshme të saj dhe gomës (gomave) varion nga 1:1 në 1:2.
10. Përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përbërja përmban rreth 0.1 deri në 0.5 përqind në peshë desmopresinë ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, dhe rreth 0.05 deri në 5 përqind në peshë gomë (goma).
11. Përbërje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku filmi që shpërbëhet në gojë ka një trashësi prej 80 mm ose më pak.
12. Përdorimi i një ose më shumë gomave për të rritur qëndrueshmërinë e një përbërjeje farmaceutike në formën e një filmi që shpërbëhet në gojë që përmban desmopresinë ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj si një përbërës aktiv kundër denaturimit, ku raporti i peshës së desmopresinës ose një krije farmaceutikisht të pranueshme të saj dhe gomës (gomave) shkon nga 3:1 deri në 1:10.
13. Përdorimi sipas pretendimit 12, ku përbërja farmaceutike është e stabilizuar ndaj denaturimit termik.
14. Përdorimi sipas pretendimit 13, ku përbërja farmaceutike është e stabilizuar ndaj denaturimit termik gjatë tharjes në një temperaturë prej rreth 80°C për rreth 30 minuta ose gjatë të paktën 6 javëve shpërndarjeje, stokimi dhe/ose ruajtjeje nën kushte normale.
15. Një metodë për përgatitjen e një përbërjeje farmaceutike sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 11, që përfshin shtimin e së paku një gome në një solucion që përmban desmopresinë ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj si një përbërës aktiv dhe ujë si tretës të vetëm, përhapjen e solucionit në një mbështetëse dhe tharjen e solucionit të përhapur për të përgatitur një film që shpërbëhet në gojë.
16. Metodë sipas pretendimit 15, ku tharja kryhet në një temperaturë prej 100°C ose më pak.
17. Metodë sipas pretendimit 16, ku tharja kryhet në një temperaturë prej rreth 80°C.

(11) **8809**

(97) EP3383746 / 28/08/2019

(96) 16806056.4 / 02/12/2016

(22) 11/11/2019

(21) AL/P/ 2019/788

(54) **PAJISJE VULOSJEJE**

15/01/2020

(30) 15197524 02/12/2015 EP

(71) Swedish Match North Europe AB

, 118 85 Stockholm, SE

(72) PERSSON, Tony (Sämsholm Bröderna 85, SE-524 93 Herrljunga)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje vulosjeje (1, 101, 201) për vulosjen e një materiali paketimi (7, 107) që mbyll një material mbushës (29) për të siguruar produkte të përtypjes së duhanit në gojë të ndara në porcione (43), pajisja e vulosjes e përmendur (1, 101, 201) që përmban një cekic (3, 103, 203) me një sipërfaqe të parë të operimit (11, 111, 211) dhe një sonotrodë (5, 105, 205) me një sipërfaqe të dytë të operimit (13, 113, 213) cekici i përmendur (3, 103, 203) dhe sonotroda (5, 105, 205) që janë vendosur për të lejuar kalimin e materialit të paketimit të përmendur (7, 107) ndërmjet tyre, sipërfaqja e dytë e operimit e përmendur (13, 113, 213) është e vendosur përballë sipërfaqes së parë të operimit të përmendur (11, 111, 211) gjatë operimit të pajisjes së vulosjes së përmendur (1, 101, 201), sipërfaqja e përmendur (11, 111, 211) dhe e dyta e përmendur (13, 113, 213) janë vendosur për të bashkua një porcion të parë (7a, 107a) të materialit të paketimit të përmendur (7, 107) në një porcion të dytë (7b, 107b) të materialit të paketimit të përmendur (7, 107),

e karakterizuar në atë që

të paktën një nga sipërfaqet e operimit të parë ose të dytë të përmendur (11, 111, 211; 13, 113) përmban një sipërfaqe të parë të bashkimit (11a, 111a) që përcakton një plan të parë zgjatues dhe një sipërfaqe të dytë të saldimit (11b, 111b) që përcakton një plan të dytë zgjatues, i cili ka një orientim të ndryshëm nga plan i parë i zgjatimit të përmendur (11a, 111a), sipërfaqet e përmendura të saldimit të parë dhe të dytë (11a, 111a; 11b, 111b) janë përkufizuar pjesërisht nga një skaj prerjeje (15, 115, 215) që kanë një drejtim zgjatimi përgjatë sipërfaqeve të saldimit të parë dhe të dytë (11a, 111a; 11b, 111b), i tillë që prerja e sipërme e përmendur (15, 115, 215) ndan sipërfaqen e parë të saldimit (11a, 111a) nga sipërfaqja e dytë e saldimit (11b, 111b), ku sipërfaqet e operimit të parë dhe të dytë të përmendur (11, 111, 211; 13, 113) janë konfiguruar për bashkimin dhe prerjen e njëkohshme të materialit të paketuar të përmendur (7, 107) dhe ku sipërfaqet e saldimit të parë dhe të dytë të përmendur (11a, 111a; 11b, 111b) janë përshtatur për të siguruar saldimitin e përmendur dhe cepi i prerjes së përmendur (15, 115, 215) është përshtatur për të siguruar prerjen e sipërme, dhe ku plani i parë i zgjatimit të parë të përmendur dhe / ose plani i dytë i zgjatimit të përmendur, formon një kënd (α , β) në intervalin nga 72° deri 90° në lidhje me një drejtim kryesor (A) të cekicit të përmendur (3, 103, 203) dhe / ose sonotroda (5, 105, 205) që përmban sipërfaqet e përmendura të saldimit të parë dhe të dytë (11a, 111a; 11b, 111b), drejtimi kryesor i përmendur (A) është pingul me një drejtim të zgjatur të skajit të prerjes së sipërme të përmendur (15, 115, 215).

2. Pajisja e vulosjes (1, 101, 201) sipas pretendimit 1, ku sipërfaqja e parë e saldimit të përmendur (11a, 111a) dhe / ose sipërfaqja e dytë e saldimit (11b, 111b) përmban, ose përbëhet nga, një sipërfaqe planare, sipërfaqja e rrafshit të përmendur kufizohet në njërën anë nga skaji prerës i përmendur (15, 115, 215)

3. Pajisja e vulosjes (1, 101, 201) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshëm, ku këndi i përmendur (α , β) i formuar nga plani i parë i zgjatimit të përmendur dhe / ose plani i dytë i zgjatjes së përmendur në lidhje me drejtimin kryesor të përmendur (A) të cekicit të përmendur (3, 103, 203) dhe / ose sonotroda (5, 105, 205) që përmban sipërfaqet e sipërme dhe të dytë të saldimit (11a, 111a; 11b, 111b), drejtimi kryesor i përmendur (A) është pingul me një zgjatim drejtimi i skajit të prerjes së përmendur (15, 115, 215), është në intervalin nga 72° deri 89° , në mënyrë më të preferueshme nga 75° deri në 88° dhe edhe më të preferueshme nga 80° deri në 85° .

4. Pajisja e vulosjes (1, 101, 201) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku madhësitë e këndeve të përmendur (α , β) të sipërfaqeve të saldimit të parë dhe të dytë të përmendur (11a, 111a; 11b, 111b) janë të barabarta.

5. Pajisja e vulosjes (101, 201) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme,

ku të paktën një prej sonotrodave të përmendura (105, 205) ose cekici (103, 203) përmban ose përbëhet nga një disk, një sipërfaqe periferike e diskut të përmendur që përmban ose përbën sipërfaqet e operimit të parë dhe të dytë të përmendur (111, 113; 211, 213), në mënyrë të preferueshme secila prej sonotrodave të përmendura (5, 105, 205) dhe cekici i përmendur (3, 103, 203) përmban, ose përbëhet nga një disk.

6. Pajisja e vulosjes (101) sipas pretendimit 5, ku sipërfaqja e parë e saldimit të përmendur (111a), sipërfaqja e dytë e saldimit (111b) dhe skaji i prerë i përmendur (115) zgjatet përgjatë një perimetri të diskut të përmendur, në mënyrë të preferueshme përgjatë gjithë perimetrit të diskut të përmendur.

7. Pajisja e vulosjes (1) sipas secilit prej pretendimeve 1-4, ku të paktën një prej sonotrodave të përmendura (5) ose cekici i përmendur (3) është përshtatur për t'u zhvendosur në një mënyrë reciproke në lidhje me sonotrodën tjetër të përmendur (5) ose cekicin e përmendur (3), në mënyrë të preferueshme secili prej sonotrodave të sipërpërmendura (5) dhe cekici i përmendur (3) që përshtatet për t'u zhvendosur në drejtime të kundërta reciproke.

8. Pajisja e vulosjes (1) sipas pretendimit 7, ku së paku një prej sonotrodave të përmendura (5) dhe cekici i përmendur (3) më tej është përshtatur për t'u zhvendosur së bashku me materialin e paketimit të përmendur (7) në një drejtim pingul me atë deertimin e përmendur të zgjatjes së skajit të prerjes së përmendur (15) gjatë kryerjes së prerjes dhe saldimit të njëkohshëm.

9. Një rregullim (19) për prodhimin e produkteve të përtypjes së duhanit në gojë të ndara në porcione (43), rregullim i përmendur (19) përmban

- një njësi të parë të ushqyerjes (23) për furnizimin e një rrjeteje avancues (25) të materialit paketues (7, 107),
- një njësi e dytë e ushqyerjes (27) për furnizimin e një materiali mbushës (29) në rrjetën avancues të përmendur (25),
- një njësi mbyllëse (31) për rregullimin e rrjetës të përmendur (25) të materialit paketues për të mbyllur materialin e mbushur të përmendur (29), njësia mbyllëse e përmendur (31) është e vendosur para ose pas njësisë së dytë të ushqyerjes së përmendur (27),
- të paktën një pajisje vulosjeje (1, 101, 201) sipas secilit prej pretendimeve 1-8 të rregulluar për vulosjen e materialit të paketimit të përmendur (7, 107), duke bërë të paktën një vulë (6, 41, 45, 46, 102) të produkteve të përtypjes së duhanit në gojë të ndara në porcione (43).

10. Rregullimi (19) sipas pretendimit 9, ku njësia mbyllëse të përmendur (31) përbën ose përmban një njësi formuese për formimin e një rrjete tubular (32, 132) të materialit paketues të përmendur (7, 107).

11. Rregullimi (19) sipas pretendimit 9 ose 10 që përmban

- një pajisje të parë vulosjeje (1, 101) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme për sigurimin e produkteve të përtypjes së duhanit në gojë të ndara në porcione (43) me një vulë gjatësore (102), dhe / ose
- një pajisje e dytë vulosjeje (1, 201) sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme për sigurimin e produkteve të përtypjes së duhanit në gojë të ndara në porcione të përmendur (43) me një vulë tërthore (6, 41, 45, 46).

12. Rregullimi (19) sipas pretendimit 9, 10 ose 11, ku rregullimi i përmendur (19) përmban një njësi tërheqëse (47) të vendosur në pjesën fundore të të paktën një pajisjeje vulosjeje të përmendur (1, 101) sipas secilit prej pretendimeve 1 -9, në mënyrë të preferueshme në një distancë (z) nga pajisja vulosjeje e përmendur (1, 101) që korrespondon në mënyrë thelbësore me një zgjatim të njërit prej produkteve të

përtpjes së duhanit në gojë të ndara në porcione të përmendur (43) në një drejtim pingul me drejtimin e zgjatur të përmendur të skajit prerës të përmendur (15) të pajisjes së vulosjes të përmendur (1, 101).

13. Një metodë për paketimin e produkteve të përtpjes së duhanit në gojë të ndara në porcione, metoda e përmendur përmban

- furnizimin dhe avancimin e një rrjete (25) të materialit të paketimit (7, 107), rrjeta e përmendur (25) e materialit paketues (7, 107), duke përparuar në një drejtim të zhvendosjes (DT),
- furnizimi i një materiali mbushës (29) në rrjetën e përmendur të avancuar (25) të materialit paketues (7, 107),
- rregullimi i rrjetës së avancuar (25) të materialit paketues (7, 107) për mbylljen e materialit mbushës të përmendur (29), rregullimi i përmendur kryhet para ose pas furnizimit të materialit mbushës të përmendur (29),
- kalimi i rrjetës së përmendur (25, 32, 132) në një hendek (9, 109) i formuar nga një sonotrodë (5, 105, 205) dhe një cekic (3, 103, 203) i një pajisjeje vulosjeje sipas secilit prej pretendimeve 1-8,

e karakterizuar në atë që

metoda gjithashtu përmban

- duke salduar në mënyrë të njëkohshme dhe skajin e prerjes së rrjetës së përmendur (25, 32, 132) të materialit paketues (7, 107) me anë të pajisjes së vulosjes së përmendur sipas secilit prej pretendimeve 1-8, ku prerja e përmendur kryhet në atë mënyrë që prerja të jetë e vendosur në një zonë e salduar, prerja e përmendur është vendosur në një rajon qendror të pjesëve të salduara (7a, 7b; 107a, 107b) të materialit paketues të përmendur, ku rajoni qendror i përmendur përfshin qendrën +/- 40% të gjerësisë totale të pjesëve të salduara të përmendur (7a, 7b; 107a, 107b).

14. Metoda sipas pretendimit 13 ku rrjeta e avancuar (25) i materialit paketues (7, 107) i përmendur është rregulluar për të formuar një rrjetë tubash (32, 132) për të mbyllur materialin e mbushur të përmendur (29).

15. Metoda sipas pretendimit 13 ose 14 ku prerja dhe saldimi i njëkohshëm i përmendur kryhet përgjatë, ose në mënyrë thelbësore përgjatë, një drejtimi zhvendosjeje (DT) të rrjetës së përmendur (25, 32, 132) të materialit paketues (7, 107).

16. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 13, 14 ose 15, ku prerja dhe saldimi i njëkohshëm të përmendur kryhet përgjatë, ose në mënyrë thelbësore përgjatë, një drejtimi që është pingul me drejtimin e përmendur të zhvendosjes (DT) të rrjetës së përmendur (25, 32, 132) të materialit paketues (7, 107).

17. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 13-16, ku sonotroda e përmendur (5) dhe / ose cekici i përmendur (3) zhvendoset në drejtimin e përmendur të zhvendosjes (DT) së bashku me rrjetën e përmendur (25, 32) të materialit paketues (7) gjatë kryerjes së saldimit dhe prerjes së përmendur.

18. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 13-17 që përmban më tej tërheqjen e rrjetës së përmendur (25, 32) të paktën në drejtimin e përmendur të zhvendosjes (DT), tërheqja e përmendur kryhet në pjesën e poshtme të saldimit dhe prerjes së përmendur, në mënyrë të preferueshme në një distancë (z) nga saldimi dhe prerjet e përmendur që korrespondojnë me zgjatimin e produktit të përtpjes së duhanit në gojë të ndara në porcione (43) në drejtimin e përmendur të zhvendosjes (DT).

(97) EP3096792 / 24/09/2019

(96) 15703743.3 / 23/01/2015

(22) 12/11/2019

(21) AL/P/ 2019/792

(54) TRAJTIM I KANCERIT DUKE PËRDORUR NJË ANTAGONIST TË RECEPTORIT TË FAKTORIT TË RITJES (IGF) SI INSULINA NË KOMBINIM ME EKZEMESTANIN DHE EVEROLIMUSIN

07/01/2020

(30) 14152416 24/01/2014 EP

(71) Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) BOGENRIEDER, Thomas (BOEHRINGER INGELHEIM GMBH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein); WEYER-CZERNILOFSKY, Ulrike (BOEHRINGER INGELHEIM GMBH Corporate Patents Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania LTD, Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. Një antagonist i receptorit të faktorit të ritjes (IGF) për tu përdorur në trajtimin e pacientëve me kancer gjiri në kombinim me ekzemestanin dhe everolimusin, ku antagonisti i receptorit IGF është një antittrup kundër të dyve IGF-1 dhe IGF-2 dhe ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO:11 (HCDR1), SEQ ID NO:12 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 13 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 14 (LCDR1), SEQ ID NO: 15 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 16 (LCDR3), ose një antittrup që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 21 (HCDR1), SEQ ID NO: 22 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 23 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 24 (LCDR1), SEQ ID NO: 25 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 26 (LCDR3), ose një antittrup që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 32 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 33 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 34 (LCDR1), SEQ ID NO: 35 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 36 (LCDR3), ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 17 dhe një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë të SEQ ID NO: 18, ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 27 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 28, ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 37 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 38, ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 41 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 42, ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 43 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 44, ose një antittrup që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 19 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 20, ose një antittrup që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 29 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 30, ose një antittrup që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 39 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 40.
2. Antagonisti i receptorit IGF për përdorimin e pretendimit 1 ku kanceri i gjirit është kancer gjiri lokalisht i përparuar ose metastatik.
3. Antagonisti i receptorit IGF për përdorimin e pretendimit 1 ose 2 ku antitrupi ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 39 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 40.
4. Antagonisti i receptorit IGF për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku pacienti që do të trajtohet ka një ose më shumë karakteristika të përzgjedhura nga sa më poshtë vijon: kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është pozitiv për receptorin e estrogenit (ER) dhe / ose receptorin e progesteronit (PgR); kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është negativ

për HER2; kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është rezistues ndaj frenuesit aromatazë jo-steroid (për shembull letrozol dhe/ose anastrozol).

5. Antagonisti i receptorit IGF për përdorimin e pretendimit 4 ku pacienti që do të trajtohet paraqet karakteristikat e mëposhtme: kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është pozitiv për receptorin e estrogenit (ER) dhe / ose receptorin e progesteronit (PgR); dhe kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është gjithashtu negativ për HER2; dhe kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është gjithashtu rezistues ndaj frenuesit aromatazë jo-steroid (për shembull letrozol dhe/ose anastrozol).
6. Antagonisti i receptorit IGF për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 5 ku pacienti është një grua në periudhën e pas menopauzës.
7. Antagonisti i receptorit IGF për përdorimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 5 ku pacienti nuk shfaq sëmundje të organeve të brendshme simptomatike të zgjeruar.
8. Ekzemestan dhe everolimus për tu përdorur në trajtimin e pacientëve me kancer gjiri në kombinim me një antagonist të receptorit të faktorit të rritjes (IGF) si insulina, ku antagonisti i receptorit IGF është një antittrup kundër të dyve IGF-1 dhe IGF-2, dhe ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO:11 (HCDR1), SEQ ID NO:12 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 13 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 14 (LCDR1), SEQ ID NO: 15 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 16 (LCDR3), ose një antittrup që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 21 (HCDR1), SEQ ID NO: 22 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 23 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 24 (LCDR1), SEQ ID NO: 25 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 26 (LCDR3), ose një antittrup që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 32 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 33 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 34 (LCDR1), SEQ ID NO: 35 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 36 (LCDR3), ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 17 dhe një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë të SEQ ID NO: 18, ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 27 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 28, ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 37 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 38, ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 41 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 42, ose një antittrup që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 43 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 44, ose një antittrup që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 19 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 20, ose një antittrup që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 29 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 30, ose një antittrup që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 39 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 40.
9. Ekzemestani dhe everolimusi për përdorimin e pretendimit 8 ku kanceri i gjirit është kancer gjiri lokalisht i përparuar ose metastatik.
10. Ekzemestani dhe everolimusi për përdorimin e pretendimit 8 ose 9 ku pacienti që do të trajtohet ka një ose më shumë karakteristika të përzgjedhura nga si vijon: kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është pozitiv për receptorin e estrogenit (ER) dhe / ose për receptorin e progesteronit (PgR); kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është negativ për HER2; kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është rezistues ndaj frenuesit aromatazë jo-steroid (për shembull letrozol dhe/ose anastrozol).

11. Ekzemestani dhe everolimusi për përdorimin e pretendimit 11 ku pacienti që do të trajtohet ka karakteristikat e mëposhtme: kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është pozitiv për receptorin e estrogjenit (ER) dhe / ose receptorin e progesteronit (PgR); dhe kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është gjithashtu negativ për HER2; dhe kanceri i gjirit lokalisht i përparuar ose metastatik është gjithashtu rezistues ndaj frenuesit aromatazë jo-steroid (për shembull letrozol dhe/ose anastrozol).
12. Përdorimi i një antagonistit të receptorit IGF për prodhimin e një medikamenti për trajtimin e kancerit të gjirit, ku antagonistit i receptorit IGF duhet të përdoret në kombinim me ekzemestanin dhe everolimusin dhe antagonistit i receptorit IGF është një antitруп kundër të dyve IGF-1 dhe IGF-2 dhe ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO:11 (HCDR1), SEQ ID NO:12 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 13 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 14 (LCDR1), SEQ ID NO: 15 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 16 (LCDR3), ose një antitруп që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 21 (HCDR1), SEQ ID NO: 22 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 23 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 24 (LCDR1), SEQ ID NO: 25 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 26 (LCDR3), ose një antitруп që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 32 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 33 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 34 (LCDR1), SEQ ID NO: 35 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 36 (LCDR3), ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 17 dhe një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë të SEQ ID NO: 18, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 27 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 28, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 37 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 38, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 41 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 42, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 43 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 44, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 19 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 20, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 29 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 30, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 39 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 40.
13. Përdorimi i ekzemestanit dhe everolimusit për prodhimin e një medikamenti për trajtimin e kancerit të gjirit, ku ekzemestani dhe everolimusi është për tu përdorur në kombinim me një antagonist të receptorit IGF dhe antagonistit i receptorit IGF është një antitруп kundër të dyve IGF-1 dhe IGF-2 dhe ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO:11 (HCDR1), SEQ ID NO:12 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 13 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 14 (LCDR1), SEQ ID NO: 15 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 16 (LCDR3), ose një antitруп që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 21 (HCDR1), SEQ ID NO: 22 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 23 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 24 (LCDR1), SEQ ID NO: 25 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 26 (LCDR3), ose një antitруп që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 32 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 33 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 34 (LCDR1), SEQ ID NO: 35 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 36 (LCDR3), ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 17 dhe një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë të SEQ ID NO: 18, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 27 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 28, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 37 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 38, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 41 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 42, ose një antitруп që ka një zonë të

ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 43 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 44, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 19 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 20, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 29 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 30, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 39 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 40.

14. Përbërja farmaceutike, që përmban një antagonist të receptorit IGF dhe një ekzemestan dhe everolimus, sëbashku me një transportues farmaceutikisht të pranueshëm, ku antagonisti i receptorit IGF është një antitруп kundër të dyve IGF-1 dhe OGF-2 dhe ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO:11 (HCDR1), SEQ ID NO:12 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 13 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 14 (LCDR1), SEQ ID NO: 15 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 16 (LCDR3), ose një antitруп që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 21 (HCDR1), SEQ ID NO: 22 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 23 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 24 (LCDR1), SEQ ID NO: 25 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 26 (LCDR3), ose një antitруп që ka zona përcaktuese komplementare të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 31 (HCDR1), SEQ ID NO: 32 (HCDR2), dhe SEQ ID NO: 33 (HCDR3) dhe zona përcaktuese të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 34 (LCDR1), SEQ ID NO: 35 (LCDR2), dhe SEQ ID NO: 36 (LCDR3), ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 17 dhe një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë të SEQ ID NO: 18, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë të SEQ ID NO: 27 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 28, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 37 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 38, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 41 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 42, ose një antitруп që ka një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë të SEQ ID NO: 43 dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të SEQ ID NO: 44, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 19 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 20, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 29 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 30, ose një antitруп që ka një zinxhir të rëndë të SEQ ID NO: 39 dhe një zinxhir të lehtë të SEQ ID NO: 40.

(11) **8780**

(97) EP3056615 / 03/09/2019

(96) 16155514.9 / 12/02/2016

(22) 12/11/2019

(21) AL/P/ 2019/794

(54) **DISPENSER PËR XHEL HIGJENIZUES PËR VAZON E TUALETIT (WC) DHE TË NGJASHME**

07/01/2020

(30) MI20150214 16/02/2015 IT

(71) Bolton Manitoba SpA

Via G.B. Pirelli 19, 20124 Milano, IT

(72) BIANCHI, Raoul (VIA VAL FORMAZZA, 3, 20811 CESANO MADERNO MB); IRACI, Valentino (VIA COMO, 38, 20821 MEDA MB) ;BAIGUERRA, Gianpaolo (VIA MATTEOTTI, 45H, 20020 ARESE MI)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania LTD , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. Një dispenser (1) për shpërndarjen e një xheli higjienizues në vazot e tualetit , i cili dispenser (1) përfshin një aplikues (2) me një cilindër (9), dhe një piston(3) që është përshtatur për të rrëshqitur brenda cilindrit në fjalë(9), cilindri (9) përmban një dozë të vetme xheli higjienizues (20) që mund të shpërndahet nga aplikatori (2) nëpërmjet aktivizimit të pistonit në fjalë (3), cilindri në fjalë (9) është vendosur në një zonë të poshtme me një zonë më të ngushtë (15) me një qafore (16), cilindri në fjalë (9) është çiftuar me aplikatorin në fjalë (2) ku zona më e ngushtë (15) dhe qaforja korresponduese (16) ingranojnë aplikuesin në fjalë (2), aplikuesi (2) në fjalë është vendosur në një zonë të poshtme me një tapë mbrojtëse (13)
karakterizuar në atë që
përveç tapës mbrojtëse (13) është vendosur një tapë mbyllëse e heqshme (6;12) në skajin e poshtëm të aplikuesit (2) në fjalë, e cila tapë mbyllëse (6;12) mbyll cilindrin (9) në zonën e poshtme,
aplikuesi (2) në fjalë është pajisur me një palë krahë (7,8) të përshtatura për tu kapur nga gishtat e një përdoruesi.
2. Dispenseri sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** pistoni në fjalë (3) përbëhet nga një element i parë (3a) që përcakton bishtin e pistonit (3) dhe nga një element I dytë (3b), që është përshtatur për tu çiftuar me elementin e parë në fjalë (3a) dhe përcakton shtytësin e pistonit (3) në fjalë.
3. Dispenseri sipas një ose më shumë prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** aplikuesi në fjalë (2) ka një pjesë fundore si mburojë (4), me skaje të parregullta, që zgjerohet rreth një gryke qendrore (5), në mënyrë që të japë formën e dëshiruar xhelit të shpërndarë nga gryka në fjalë , kur aplikuesi në fjalë (2) qëndron përkundrejt sipërfaqes së brendshme (10) të një vazoje tualeti (11).
4. Dispenseri sipas një ose më shumë nga pretendimet e mëparshme, **karakterizuar në atë që** aplikuesi në fjalë (2), pistoni në fjalë (3), dhe tapa mbyllëse (12) në fjalë e pistonit (3) në fjalë dhe tapa mbrojtëse (13) në fjalë e aplikuesit (2) në fjalë janë të përbëra nga material plastik.

(11) **8781**

(97) EP3288949 / 06/11/2019

(96) 16719728.4 / 21/04/2016

(22) 12/11/2019

(21) AL/P/ 2019/795

(54) **DERIVATE TË AMINOHIDROTHIAZINËS TË NDËRFUTURA QË PËRMBA-JNË TETRAHIDROFURAN TË CILAT JANË TË DOBISHME NË TRAJTIMIN E SËMUNDJES ALZHEIMER**

08/01/2020

(30) 201562154242 P 28/04/2015 US

(71) Eli Lilly and Company

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

(72) REMICK, David Michael (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288);

RICHARDS, Simon James (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288)

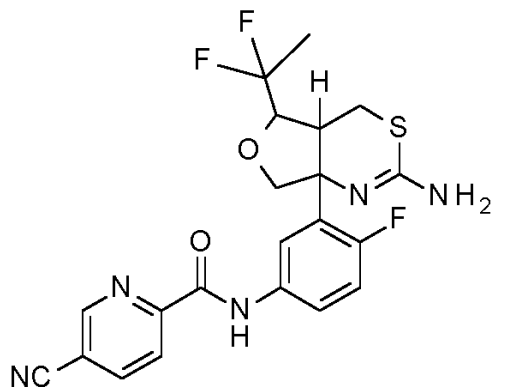
; SANDERSON, Adam Jan (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

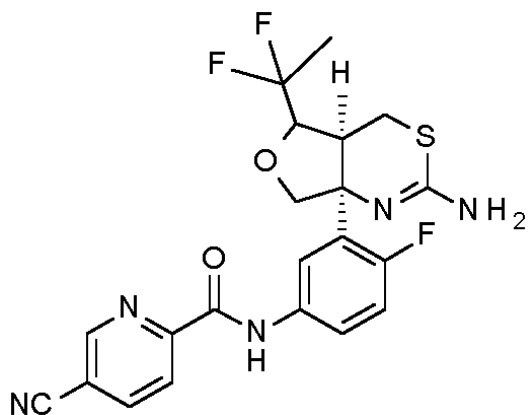
1. Një komponim i formulës:



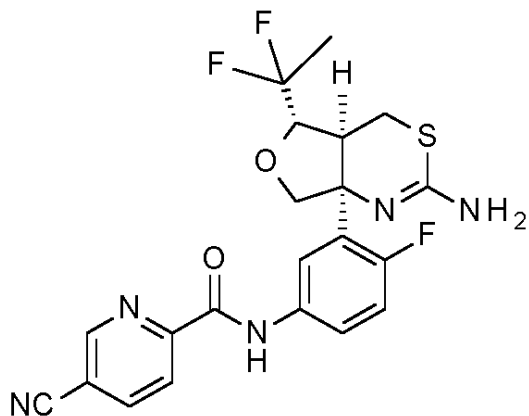
,

ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme.

2. Komponimi ose kripa e tij sipas pretendimit 1 ku komponimi është:

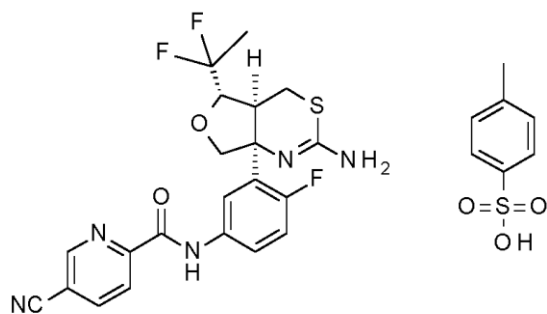


3. Komponimi ose kripa sipas secilit prej pretendimeve 1 ose 2 ku komponimi është:

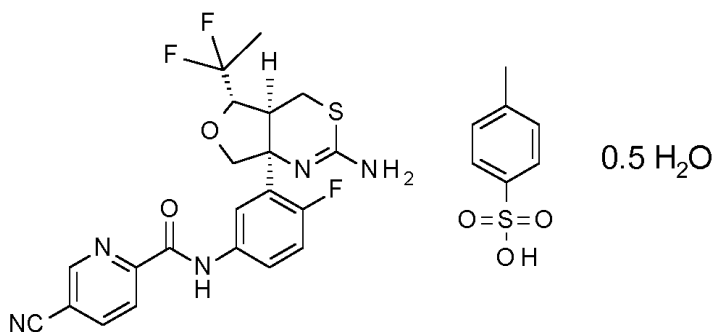


.

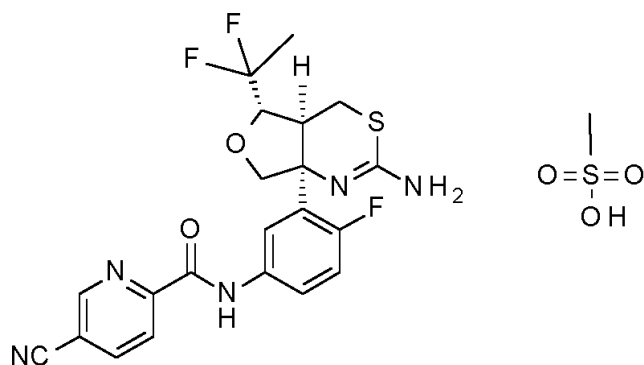
4. Kripa sipas pretendimit 3 e cila është:



5. Kripa sipas pretendimit 3 e cila është:



6. Kripa sipas pretendimit 3 i cili është:



7. Komponimi ose kripa e tij sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku komponimi është N-[3-[(4aS,5S,7aS)-2-amino-5-(1,1-difluoroetil)-4,4a,5,7-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluoro-fenil]-5-ciano-piridinë-2-karboksamid.
8. Komponimi sipas pretendimit 3 i cili është N-[3-[(4aS,5S,7aS)-2-amino-5-(1,1-difluoroetil)-4,4a,5,7-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-5-ciano-piridinë-2-karboksamid.
9. Kripa sipas pretendimit 4 e cila është N-[3-[(4aS,5S,7aS)-2-amino-5-(1,1-difluoroetil)-4,4a,5,7-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-5-ciano-piridinë-2-karboksamid 4-metilbenzensulfonat.
10. Kripa sipas pretendimit 5 e cila është N-[3-[(4aS,5S,7aS)-2-Amino-5-(1,1-difluoroetil)-4,4a,5,7-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-5-ciano-piridinë-2-karboksamid 4-metilbenzensulfonat hemihidrat.

11. Kripa sipas pretendimit 10 e cila është **e karakterizuar nëpërmjet** një vlere maksimale në spektrin e shpërndarjes së rrezeve-X, në këndet e shpërndarjes 2-theta prej 6.8° në kombinim me një ose më shumë vlere maksimale të përzgjedhura nga grupi që konsiston në 19.7°, 14.9°, dhe 10.3°; me një tolerancë për këndet e shpërndarjes prej 0.2 gradësh.
12. Kripa sipas pretendimit 6 e cila është N-[3-[(4aS,5S,7aS)-2-amino-5-(1,1-difluoroetil)-4,4a,5,7-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluorofenil]-5-ciano-piridinë-2-karboksamid metansulfonat.
13. Një komponim ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-12 për përdorim në terapi.
14. Një komponim ose kripa e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-12 për përdorim në trajtimin e sëmundjes Alzheimer.
15. Një komponim ose kripa e tij farmaceutikisht e pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-12 për përdorim në trajtimin e progresit të dëmtimit konjitiv të mesëm në sëmundjen Alzheimer.
16. Një përbërje farmaceutike, që përmban një komponim ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-12 me një ose më shumë transportuesa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.
17. Një proces për të përgatitur një përbërje farmaceutike, që përmban përzierjen e një komponimi ose të një kripe të tij farmaceutikisht të pranueshme sipas secilit prej pretendimeve 1-12 me një ose më shumë transportuesa, tretësa, ose mbushësa farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **8782**

(97) EP2858487 / 22/10/2019

(96) 13710268.7 / 07/03/2013

(22) 14/11/2019

(21) AL/P/ 2019/801

(54) **KAFSHË JOHUMANE TË HUMANIZUARA, ME LOKUSE TË KUFIZUARA TË VARGUT TË RËNDË TË IMUNOGLOBULINËS**

08/01/2020

(30) US 201261658466 P 11/06/2012 US and US 201261663131 P 21/06/2012 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) MACDONALD, Lynn (16 Gedney Way, White Plains, NY 10605); STEVENS, Sean (3954 Camino Calma, San Diego CA 92122); MURPHY, Andrew, J. (10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520); TU, Naxin (514 Washington Avenue, Pleasantville, NY 10570); MCWHIRTHEER, John (2152 Crescent Drive, Tarrytown, NY 10591)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një mi që ka në gjenomin e tij:

(a) një sekuencë të gjenomit human të paorganizuar që përmban një segment të vetëm gjeni human VH, një a më shumë segmente gjeni human DH dhe një a më shumë segmente gjeni human JH, ku segmenti i vetëm i gjenit human VH, njëri a më shumë segmente të gjenit human DH dhe njëri a më

shumë segmente të gjenit human JH janë lidhur në mënyrë funksionale me një gjen të regjionit të pandryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës së miut dhe ku segmenti i vetëm i gjenit human VH është VH1-2, VH1-69, VH2-26, VH2-70 ose një variant polimorfik i tyre; dhe

(b) një sekuencë që kodon një proteinë ADAM6a të miut ose një fragment funksional të saj dhe një sekuencë që kodon një proteinë ADAM6b të miut ose një fragment funksional të saj, ku proteina ADAM6a e miut ose fragmenti funksional i saj dhe proteina ADAM6b e miut ose fragmenti funksional i saj janë funksionale te një mi mashkull, ku sekuencat koduese në fjalë janë të vendosura në një pozicion të ndryshëm nga një lokus ADAM6 i një miu të llojit të egër

kështu që, në përgjigje të ekspozimit ndaj një antigjeni, qelizat b të miut shprehin domene të ndryshueshme të vargut të rëndë human, të shprehura nga një sekuencë e regjionit të ndryshueshëm të vargut të rëndë human, duke përfshirë një segment gjeni VH që është identik me, ose një version somatikisht i hipermutuar i VH1-2, VH1-69, VH2-26, VH2-70, ose një variant polimorfik i tyre; ku miut në fjalë i mungon një gjen funksional endogjen ADAM6.

2. Miu i pretendimit 1, ku:

(I) segmenti i vetëm i gjenit human VH është një variant polimorfik i VH1-2, VH1-69, VH2-26 ose VH2-70;

(II) sekuencat koduese janë të pranishme në një pozicion në gjenomin e miut të ndryshëm nga ai në një lokus të vargut të rëndë të imunoglobulinës endogjene;

(III) sekuencat koduese janë të pranëvëna ose fqinje me sekuencën e paorganizuar e gjenomit human;

(IV) sekuenca e paorganizuar e gjenomit human është e pranishme në një lokus të vargut të rëndë të imunoglobulinës endogjene;

(V) sekuenca e paorganizuar e gjenomit human është e pranishme në një lokus të vargut të rëndë të imunoglobulinës endogjene dhe sekuencat koduese janë të pranishme në një pozicion në gjenomit e miut të ndryshëm nga ai në një lokus të vargut të rëndë të imunoglobulinës endogjene;

(VI) te miu përfshihet një fshirje e të gjitha ose kryesisht e të gjitha segmenteve endogjene të gjenit VH; ose

(VII) gjeni i regjionit të pandryshueshëm të vargut të rëndë të miut është në një lokus të vargut të rëndë të imunoglobulinës endogjene.

3. Miu i pretendimit 1, ku:

(I) segmenti i vetëm i gjenit human VH është VH1-69; ose

(II) segmenti i vetëm i gjenit human VH është VH1-2.

4. Miu i pretendimit 1, ku:

- (I) sekuenca e paorganizuar e gjenomit human përmban segmentin e gjenit human VH1-69, njëzet e shtatë segmente të gjenit human DH dhe gjashtë segmente të gjenit human JH; ose
- (II) sekuenca e paorganizuar e gjenomit human përmban segmentin e gjenit human VH1-2, njëzet e shtatë segmente të gjenit human DH dhe gjashtë segmente të gjenit human JH.

5. Miu i pretendimit 1 ose 4, që përmban më tej në gjenomin e tij një a më shumë segmente gjeni human VK dhe një a më shumë segmente gjeni human JK, ku në mënyrë opsionale njëri a më shumë segmente të gjenit human VK dhe njëri a më shumë segmente të gjenit human JK janë të pranishme në një lokus të vargut të lehtë të imunoglobulinës endogjene.

6. Një mi që përmban në gjenomin e tij një sekuençë të acidit nukleik që përfshin një segment të vetëm gjeni human VH, të paktën një segment gjeni human DH dhe të paktën një segment gjeni human JH, ku segmenti i vetëm i gjenit human VH, njëri a më shumë segmente të gjenit human DH dhe njëri a më shumë segmente të gjenit human JH janë të lidhur në mënyrë funksionale me një gjen të regjionit të pandryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës së miut, ku segmenti i vetëm i gjenit human VH është VH1-2, VH1-69, VH2-26, VH2-70 ose një variant polimorfik i tyre, ku miut i mungon një gjen ADAM6 endogjen funksional dhe ku miu përmban sekuenca ADAM6 ektopike miu që kodojnë një proteinë ADAM6a ose një fragment funksional të saj dhe një proteinë ADAM6b ose një fragment funksional të saj.

7. Miu i pretendimit 6, ku:

- (I) sekuenat ADAM6 ektopike të miut janë të pranishme në një lokus të imunoglobulinës endogjene; ose
- (II) sekuenat ADAM6 ektopike të miut janë të pranishme në gjenomin e miut në një pozicion të ndryshëm nga një lokus i imunoglobulinës endogjene.

8. Një qelizë ose ind që rrjedh nga miu i çdonjërit prej pretendimeve pararendëse, ku qeliza ose indi përmban

(a) një sekuençë të gjenomit human të paorganizuar që përmban një segment të vetëm gjeni human VH, një a shumë segmente gjeni human DH dhe një a më shumë segmente gjeni human JH, ku segmenti i vetëm i gjenit human VH, njëri a më shumë segmente të gjenit human DH dhe njëri a më shumë segmente të gjenit human JH janë të lidhur në mënyrë funksionale me një gjen të regjionit të pandryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës së miut, ku segmenti i vetëm i gjenit human VH është VH1-2, VH1-69, VH2-26, VH2-70 ose një variant polimorfik i tyre; dhe

(b) një sekuençë që kodon një proteinë ADAM6a ose një fragment funksional të saj dhe një sekuençë që kodon një proteinë ADAM6b ose një fragment funksional të saj, ku proteina ADAM6a e miut ose fragmenti funksional i saj dhe proteina ADAM6b e miut ose fragmenti funksional i saj janë

funksionale të një mi mashkull, ku sekuenca koduese në fjalë janë të vendosura në një pozicion të ndryshëm nga një lokus ADAM6 i një miu të llojit të egër.

9. Një metodë për prodhimin e një antitrupi human që përmban një varg të rëndë imunoglobuline që rrjedh nga një segment i vetëm gjeni human V_H, metodë e cila përfshin

(a) imunizimin e miut të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 me një antigjen me interes;

(b) lejimin që miut në fjalë të zhvillojë një përgjigje imune ndaj antigjenit me interes; dhe

(c) identifikimin ose izolimin e një sekuece të regjionit të ndryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës që kodon një domen të ndryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës së një antitrupi të gjeneruar nga miu, ku antitrupi lidh antigjenin me interes.

10. Metoda e pretendimit 9, ku:

(I) domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë të imunoglobulinës është të paktën 75%, të paktën 80%, të paktën 85%, të paktën 90%, të paktën 95% ose të paktën 98% identik me SEQ ID NR: 5;

(II) domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë të imunoglobulinës përmban SEQ ID NR: 5;

(III) domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë të imunoglobulinës është të paktën 75%, të paktën 80%, të paktën 85%, të paktën 90%, të paktën 95% ose të paktën 98% identik me SEQ ID NR: 64; ose

(IV) domeni i ndryshueshëm i vargut të rëndë të imunoglobulinës përmban SEQ ID NR: 64.

11. Një metodë për modifikimin e një lokusi të vargut të rëndë të imunoglobulinës së një miu për të siguruar një mi gjenomi i të cilit përmban një lokus të vargut të rëndë të imunoglobulinës, duke përfshirë një segment të vetëm human V_H, metodë e cila përfshin:

(a) kryerjen e një modifikimi të parë të lokusit të vargut të rëndë të imunoglobulinës së miut, i cili përfshin futjen e një segmenti të vetëm human V_H dhe sjell një reduktim ose eliminim të aktivitetit endogjen të ADAM6 të miut të një mi mashkull, ku segmenti i vetëm i gjenit human V_H është V_H1-2, V_H1-69, V_H2-26, V_H2-70 ose një variant polimorfik i tyre; dhe

(b) kryerjen e një modifikimi të dytë të miut për të rikthyer aktivitetin e ADAM6 të miut, duke përfshirë shprehjen e sekuecave që kodojnë një proteinë ADAM6a të miut ose një fragment funksional të saj dhe një proteinë ADAM6b të miut ose një fragment funksional të saj, ku proteina ADAM6a e miut ose fragmenti funksional i saj dhe proteina ADAM6b e miut ose fragmenti funksional i saj janë funksionale të një mi mashkull.

12. Një metodë për gjenerimin e një antitrupi specifik ndaj një antigjeni, e cila përfshin hapat e:

(a) imunizimit të miut të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 me antigjenin;

(b) izolimit të të paktën një qelize nga miu që prodhon një antitrop specifik ndaj antigjenit; dhe

(c) mbjelljes së të paktën një qelize që prodhon një antitrop të hapit (b) dhe që përfton

antitropin në fjalë.

13. Metoda e pretendimit 12, ku:

(I) mbjellja në hapin (c) është kryer në të paktën një qelizë hibridomë të gjeneruar nga të paktën një qelizë e përftuar në hapin (b);

(II) të paktën qeliza e përftuar në hapin (b) rrjedh nga shpretka, një nyje limfatike ose palca e kockave të miut nga hapi (a); ose

(III) imunizimi me antigjenin e hapi (a) është realizuar me proteinë, ADN, një kombinim të ADN dhe proteinës, ose qeliza që shprehin antigjenin.

14. Përdorimi i miut sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 për të përftuar një sekuencë acidi nukleik që kodon një domen të ndryshueshëm të vargut të rëndë të imunoglobulinës humane.

(11) **8783**

(97) EP2688728 / 24/09/2019

(96) 12712150.7 / 20/03/2012

(22) 14/11/2019

(21) AL/P/ 2019/802

(54) **FILM FLEKSIBEL I LAMINUAR**

08/01/2020

(30) GB 201105049 25/03/2011 GB

(71) Renolit Cramlington Limited

Station Road, Cramlington, Northumberland NE23 8AQ, GB

(72) RUMMENS, François (Av. Du Roi Albert 149, B-1082 Bruxelles); LOTT, Martyn (16 Ayton Court, Bedlington Northumberland NE22 6NS); HAGLEY, Lydia (59 West Street, Belford Northumberland NE70 7QD); MURRAY, Ian (Rose Villa 14 Snows Green Road Shotley Bridge, Durham DH8 0HA)

(74) Vladimir Nika

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

(57)

1. Film fleksibël i laminuar për veshjen e një nënshtrese (300), ku filmi përfshin:

kryesisht një shtresë bazë (301); dhe

një shtresë mbrojtëse UV me bazë akrilike (302) që përmban një absorbues UV dhe laminuar me shtresën bazë (301);

karakterizuar në atë që:

shtresa bazë (301) përmban një kopolimer të ndërfutur prej një poliakrilati dhe PVC, si një përbërës kryesor në përbërjen e shtresës bazë.

2. Film sipas pretendimit 1 ku shtresa bazë (301) përmban më tej cilindro ose një kombinim të grupeve vijuese:

- PVC shtesë;
- një përbërës stabilizues të dritës UV;
- një përbërës antioksidant me bazë fenolike dhe një përbërës stabilizues të dritës UV;
- një pastrues amine dhe një përbërës antioksidues me bazë fenolike dhe një përbërës stabilizues të

dritës UV;

- një përbërës stabilizues termik;
- një përbërës ndihmës për përpunimin akrilik;
- një përbërës stabilizues epoksi;
- një përbërës lubrifikues me bazë ester;
- një përbërës stabilizues të dritës bazuar në ester.

3. Film sipas pretendimit ku shtresa bazë (301) nuk përmban plastifikues monomer dhe/ose polimer.

4. Film siç pretendohet në pretendimin 2 ku shtresa bazë (301), pa pigment, përmban:

- 50% deri 80% në peshë të kopolimerit;
- 0,5% deri 2% në peshë të përbërësit stabilizues të dritës UV;
- 0.2% deri 0.6% në peshë të përbërësit antioksidues me bazë fenolike;
- 0.3% deri 1.0% në peshë të përbërjes amine pastruese.

5. Film sipas pretendimit 4, ku shtresa bazë (301) përmban më tej 20% deri 30% në peshë PVC në shtesë të polimerit.

6. Film sipas cilitdo prej pretendimeve të mëparëshme, ku shtresa mbrojtëse UV me bazë akrilike (302) përfshin më tej një shumicë të komponimeve të ndryshme amortizues UV.

7. Film sipas cilitdo prej pretendimeve të mëparëshme, ku shtresa mbrojtëse UV me bazë akrilike (302) përmban më tej të paktën një lloj përbërësi stabilizues të dritës amine të penguar (HALS).

8. Film sipas cilitdo prej pretendimeve të mëparëshme, ku shtresa bazë (301) përmban më tej një model të printuar ose model të dukshëm përmes shtresës mbrojtëse UV me bazë akrilike (302).

9. Film sipas cilitdo prej pretendimeve të mëparëshme, ku një trashësi e shtresës bazë (301) është më e madhe se një trashësi e shtresës mbrojtëse me bazë akrilik (302).

10. Dritare dhe/ose kornizë që përmban një film sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 9.

11. Derë dhe/ose kornizë derë që përmban një film sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri në 9.

12. Element strukturor konservatori që përmban një film sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 9.

13. Element strukturor ndërtesë që përmban një film sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 9.

14. Aksesori arkitektonik që përmban një film sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 9.

15. Metodë e prodhimit të një filmi fleksibël laminat për veshjen e një substrati (300) që përfshin:

formimin e një shtrese bazë fleksibël (301) si një përbërës mbizotërues; dhe laminimin e shtresës bazë (301) me një shtresë mbrojtëse UV me bazë akrilike (302) që përmban një amortizues UV për të formuar një film fleksibël të laminuar; shtresën bazë (301) që përmban një kopolimer të ndërfutur prej një poliakrilati dhe PVC si një përbërës kryesor në përbërjen e shtresës bazë.

(11) 8784

(97) EP2987447 / 06/11/2019

(96) 13882096.4 / 22/05/2013

(22) 15/11/2019

(21) AL/P/ 2019/803

(54) **PAJISJE PËR TË KONTROLLUAR LËVIZJEN E KAPSULËS ENDOSKOPIKE NË APARATIN TRETËS NJERËZOR**

08/01/2020

(30) 201310136094 17/04/2013 CN

(71) Ankon Technologies Co. Ltd.

Donghu High-tech District High-tech Road B3-2 Block No.666, Wuhan, Hubei 430075, CN

(72) DUAN, Xiaodong (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075); ZHANG, Shaobang (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075); XIAO, Guohua (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075); WANG, Xinhong (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075); WANG, Junjie (B3-2 Block No.666 High-tech Road Donghu High-tech District, Wuhan Hubei 430075)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. Një pajisje për të kontrolluar lëvizjen e një kapsule endoskopike tek një aparat tretës njerëzor, ku pajisja përmban një bazë (11), dy shina rrëshkitëse boshtore-X (12) të fiksuara në bazën (11) paralelisht, të paktën një shinë rrëshkitëse boshtore-Y (10) vertikalisht me shinën rrëshkitëse boshtore-X (12) përgjatë planit horizontal, dy module boshtore-X (9) përkatësisht të fiksuara me të dyja skajet e shinës rrëshkitëse boshtore-Y (10) dhe të bashkuara në mënyrë rrëshqitëse me shinën rrëshkitëse boshtore-X (12), një kllapë boshtore-Z (7) të vendosur vertikalisht dhe të bashkuar në mënyrë rrëshqitëse me shinën rrëshkitëse boshtore-Y (10), një shinë rrëshkitëse boshtore-Z (4) të fiksuar vertikalisht në kllapën boshtore-Z (7), një konsolë boshtore-Z (5) e cila është paralele me planin horizontal dhe fundi i së cilës është bashkuar në mënyrë rrëshqitëse me shinën rrëshkitëse boshtore-Z (4), një kornizë (20) të bashkuar me skajin tjetër të konsolës boshtore-Z (5), një motor boshtor-Z (6) që vë në funksionim konsolën boshtore-Z (5) që rrëshket në shinën rrëshkitëse boshtore-Z (4), dhe një sferë magnetike (1) të instaluar në kornizë (20), ku korniza (20) është pajisur me një motor horizontal (3) që kontrollon rrotullimin e sferës magnetike (1) në një plan horizontal, dhe një motor vertikal (2) që kontrollon rrotullimin e sferës magnetike (1) në një plan vertikal.
2. Pajisje për të kontrolluar lëvizjen e një kapsule endoskopike në aparatin tretës njerëzor sipas pretendimit 1, ku baza (11) për më tej është e pajisur me një motor boshtor-X (13) i cili vë në funksionim modulën boshtor-X (9) që rrëshket në shinën rrëshkitëse boshtore-X (12), ku fundi i shinës rrëshkitëse boshtore-X (10) është i pajisur me një bazë boshtore-Y (10.1) të bashkuar në mënyrë të palëvizshme aty.
3. Pajisje për kontrollimin e lëvizjes së një kapsule endoskopike në aparatin tretës njerëzor sipas pretendimit 1, ku shina rrëshkitëse boshtore-Y e përmendur (10) është dy në numër.
4. Pajisje për kontrollimin e lëvizjes së një kapsule endoskopike në aparatin tretës njerëzor sipas pretendimit 1, ku pajisja për më tej përmban një modul boshtor-Y (21) i cili është i formuar nga lastra anësore (21.1) të fiksuara në të dyja anët e kllapës boshtore-Z (7) dhe nga një lastër bazë (21.2) të fiksuar në fund të tyre, ku lastra anësore e përmendur (21.1) është paralele me modulën boshtor-X (9), dhe lastra bazë e përmendur (21.2) është në kontakt rrëshqitës me shinën rrëshkitëse boshtore-Y (10), ku njëri prej të përmendurve modul boshtor-X (9) është i pajisur me një motor

boshtor-Y (8) i cili vë në funksionim modulin boshtor-Y (21) që rrëshket në shinën rrëshkitëse boshtore-Y (10), dhe një skaj dalës i të përmendurit motor boshtor-Y (8) bashkohet me një shufër vidhosëse (23) e cila i kalon përmes dy lastrave anësore (21.1) dhe përmes bashkimit të tyre.

5. Pajisje për të kontrolluar lëvizjen e një kapsule endoskopike në aparatit tretës njerëzor sipas pretendimit 1, ku numri i shinës rrëshkitëse boshtore-Z (4) dhe kllapa boshtore-Z e përmendur (5) është dy në numër përkatësisht dhe të dyja ato janë vendosur paralelisht, një skaj i secilës kllapë boshtore-Z të përmendur (5) është bashkuar në mënyrë të palëvizshme me një modul boshtor-Z (22), dy modulet boshtore-Z të përmendura (22) janë bashkuar në mënyrë të rrëshqitshme përkatësisht me një shinë rrëshqitëse boshtore-Z (4), ku motori boshtor-Z (6) është vendosur në kllapën boshtore-Z (7), dhe skaji dalës i motorit boshtor-Z (6) është bashkuar me një shufër vidhosëse (6.1) të bashkuar me modulet boshtore-Z (22) nëpërmjet një shufre bashkuese të tërthortë (6.2).
6. Pajisje për të kontrolluar lëvizjen e një kapsule endoskopike në aparatit tretës njerëzor sipas pretendimit 1, ku shina rrëshkitëse boshtore-Z e përmendur (4) është katër në numër dhe është vendosur paralelisht, dhe kllapa boshtore-Z e përmendur (5) është dy në numër dhe është vendosur paralelisht, një skaj i kllapës boshtore-Z të përmendur (5) është bashkuar në mënyrë të palëvizshme me një modul boshtor-Z (22) të dyja skajet e të cilit janë përkatësisht të bashkuar në mënyrë rrëshkitëse me dy shinat rrëshkitëse boshtore-Z (4), ku dy modulet boshtore-Z të përmendur (22) janë paralel me modulin boshtor-X (9), motori boshtor-Z i përmendur është vendosur në kllapën boshtore-Z (7), dhe skaji dalës i motorit boshtor-Z (6) është bashkuar me një shufër vidhosëse (6.1) e cila është bashkuar me dy module boshtore-Z (22) nëpërmjet një shufre bashkuese të tërthortë (6.2).
7. Pajisje për të kontrolluar lëvizjen e një kapsule endoskopike në aparatit tretës njerëzor sipas pretendimit 1, ku motori horizontal i përmendur (3) është bashkuar me kornizën (20) nëpërmjet një boshti vertikal (18).
8. Pajisje për të kontrolluar lëvizjen e një kapsule endoskopike në aparatit tretës njerëzor sipas pretendimit 1, ku pjesa e brendshme e kornizës (20) është e pajisur me një bosht horizontal (17) tek sfera magnetike (1) përgjatë boshtit horizontal të saj, dhe një rrotë sinkronizuese (19) instalohet në vazhdim në kornizë (20), ku një skaj i rrotës sinkronizuese (19) është bashkuar me motorin vertikal (20), skaji tjetër i saj është bashkuar me boshtin horizontal (17).
9. Pajisje për të kontrolluar lëvizjen e një kapsule endoskopike në aparatit tretës njerëzor sipas pretendimit 1, ku sfera magnetike e përmendur (1) është një magnet i përhershëm, ose elektromagnet, ose magnet superpërcjellës.

(11) **8785**

(97) EP3368017 / 06/11/2019

(96) 16787790.1 / 20/10/2016

(22) 15/11/2019

(21) AL/P/ 2019/804

(54) **TABLETË E OPTIMIZUAR ME DOZË TË LARTË TË MESALAZINËS**
08/01/2020

(30) 15192269 30/10/2015 EP

(71) Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, DE

(72) PRÖLS, Markus (Johann-von-Weerth-Strasse 11, 79100 Freiburg/Breisgau); GREINWALD, Roland (Jakob-Otter-Strasse 2, 79341 Kenzingen); WILHELM, Rudolph (Feuerkirschenweg 2a, 76476 Bischweiler); NACAK, Tanju (Waldstrasse 9, 79288 Gottenheim)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K, Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. Një tabletë me dozë të lartë enterike orale që përmban si një përbërës aktiv 1000mg të mesalazinës ose një kripë të saj farmaceutikisht të pranueshme dhe të paktën një mbushës që nuk përmban asnjë përbërës matricë-formues, ku masa e tabletës me dozë të lartë është të shumtën 35% më e lartë se sa masa e përbërësit aktiv dhe i përmenduri të paktën një mbushës konsiston në polivinilpirrolidon, ku tableta me dozë të lartë ka të paktën një veshje filmi që përmban një polimer enterik që përbën më pak se 10% ndaj peshës bazuar në peshën e përgjithshme të tabletës me dozë të lartë.
2. Tableta me dozë të lartë enterike orale sipas pretendimit 1, **karakterizuar nga ajo që** proporcioni i të paktën një mbushësi përbën të shumtën 30% ndaj peshës bazuar në peshën e përgjithshme të tabletës me dozë të lartë.
3. Tableta me dozë të lartë enterike orale sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 2, **karakterizuar në atë që** ajo përmban 50 deri në 100mg povidon.
4. Tableta me dozë të lartë enterike orale sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku tableta ka një formë të zgjatur me anë gjatësore paralele dhe anët e ngushta të rrumbullakosura dhe sipërfaqet janë të mysëta të harkuara dhe pa kreshta ose brazda të plasaritura.
5. Tableta me dozë të lartë enterike orale sipas secilit prej pretendimeve 1-4, **karakterizuar në atë që** profili i çlirimit në testin e biotretshmërisë të përbërësit aktiv mesalazinë të tabletës me dozë të lartë kryesisht përputhet me profilin e çlirimit të dy tabletave ku secila përmban gjysmën e sasisë së përbërësit aktiv të tabletës me dozë të lartë.
6. Tableta me dozë të lartë enterike orale sipas secilit pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** ajo ka një shtresë fillestare që nuk e përshpejton ose përndryshe nuk e modifikon çlirimin e përbërësit aktiv.
7. Tableta me dozë të lartë enterike orale sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme për tu përdorur në trajtimin e sëmundjeve kronike inflamatore të zorrëve.
8. Tableta me dozë të lartë enterike orale për tu përdorur sipas pretendimit 7 në trajtimin e kolitit ulceroz.
9. Tableta me dozë të lartë enterike orale për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 7 ose 8 në trajtimin e kolitit 7ulceroz në fazën e lehtësimit.
10. Tableta me dozë të lartë enterike orale për tu përdorur sipas secilit prej pretendimeve 7 deri në 9 në trajtimin e sëmundjeve kronike inflamatore të zorrëve, ku administrohen përditë tre tableta me dozë të lartë.
11. Tableta me dozë të lartë enterike orale për tu përdorur sipas pretendimit 10, ku secila tabletë me dozë të lartë administrohet në mëngjes, në pasdite, dhe në darkë.

Optimized high-dose Mesalazine-containing Tablet

Chronic inflammatory bowel diseases are intermittent destructing inflammations of the intestinal tract. These comprise the two most frequent types Crohn's disease and ulcerative colitis as well as the more rare collagenous colitis, lymphocytic colitis, and atypical microscopic colitis. Crohn's disease and ulcerative colitis differ in their distribution pattern as well as their macroscopic and histological pictures [Dignass et al. (2012) Journal of Crohn's and Colitis 6, 965-990].

Crohn's disease can segmentally occur in all sections from the esophagus to the rectum and attacks all wall layers. Typical symptoms are algospasm, diarrhea, pyrexia, and loss of weight. Ulcerative colitis begins in the rectum, from here can expand to all sections of the large bowel and circularly only attacks the mucosa. Patients suffer from bloody diarrhea, algospam, anorexia, and loss of weight. Etiology of the chronic inflammatory bowel diseases is still unclear, so that there is a lack of causal treatment options.

For the therapy and prevention of recurrency of chronic inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis and Crohn's disease mesalazine-releasing medicaments are employed. Mesalazine is the international non-proprietary name for 5-amino salicylic acid. Although the exact mechanism of action is not yet clear, the therapeutic efficacy of the substance can be attributed to a local anti-inflammatory effect on the intestinal wall. Mesalazine is used orally and/or rectally as the first-line treatment. For the oral treatment of the acute episode of ulcerative colitis as well for prevention of recurrency a high-dose therapy with mesalazine has proved to be effective, wherein a daily dose of 3 g is administered once a day or divided into 3 single doses (in the morning, noon, evening).

To prevent absorption of active ingredient in the upper sections of the small intestine after oral application as well as to selectively transport mesalazine to the desired site of action in the intestine particular galenic formulations have to be provided. To achieve this object the single dose of the active ingredient can be formulated either in the form of a monolithic compact dosage form, such as for example an enteric-coated tablet or a tablet with modified release of active ingredients, or as a multi-particulate separated dosage form, such as for example enteric-coated granules/pellets or granules/pellets with modified release of active ingredients. These forms of administration are known, avoid a premature release of active ingredients, and instead permit retarded, continuous, or discontinuous release of the drug dose as well as taking mesalazine to the desired target site. Here, the monolithic dosage form has the advantage that

generally the volume is smaller with the same dose and composition than that of a multi-particulate dosage form. Thus, tablets for many patients are easier to swallow than the corresponding multi-particulate forms with the same dose.

In addition to such galenic requirements the correct taking of the medicament as well as the exact adherence to the dosage instructions and type and duration of use by the patients are an essential requirement for the efficacy of a mesalazine treatment. Compliance shows itself in how exactly and for how long the patient complies with the prescribed dosage scheme. Non-compliance by the patient influences the therapy result up to ineffectiveness.

The World Health Organization (WHO) in addition to social/economic, system-related and disease-related factors describes therapy and patient-related phenomena as reasons for non-compliance. As expressions of therapy and patient-related factors complexity of the treatment regime and duration of the treatment as well as motivation, expectations, and forgetfulness of the patients can be mentioned, among others. Thus, an essential measure to improve compliance is to simplify the therapy with drugs.

Unsuitable dosage schemes for the oral high-dose therapy of inflammatory bowel diseases with mesalazine can impair the everyday life and thus the quality of life of the affected patients. This particularly applies to patients in whom after a successful therapy reoccurrence of the disease is to be prevented. Compliance can significantly be enhanced by administering forms of administration that are comfortable for the patients, by reducing the number of medicaments to be taken, as well as by a simplified dosage scheme. In this context, the daily and correct taking of high daily doses of mesalazine represents a major challenge for the patient.

Various solutions for the use of oral mesalazine preparations are described in the prior art. The therapeutic use of enteric-coated tablets of mesalazine with relatively low amounts of active ingredient such as for example Salofalk® 250 mg /-500 mg enteric tablets (EP 0 083 775), Claversal® 250 mg/-500 mg enteric tablets, or Asacol® 400 mg enteric tablets are established. These forms of administration have film coatings based on polymeric substances with pH-related solubility properties. Depending on the resolution pH value as well as the amount of applied film-forming agent a specific section of the intestine can be selected for the start of the mesalazine release. After the film coating has completely been dissolved in the small intestine a rapid release of mesalazine from the remaining and subsequently disintegrating tablet core can be assumed. Thus, drug release is retarded, but not modified.

Modern mesalazine-containing oral forms of administration also describe high-dose formulations that however have the disadvantage of a very complex pharmaceutical technology. So, there are described multi-particulate formulations in the form of pellets (EP 0 977 557). In EP 0 977 557 there is described an oral pellet formulation having a controlled releasing profile. Here, controlled release is achieved by a complex polymer matrix, in which the active ingredient is present in the core of the pellet, and enteric film coatings. Use of sachets enables the administration of more than 1000 mg mesalazine pellets per sachet. WO 2004/093884 describes the administration of a retarded release mesalazine formulation as a sachet at a dosage between 500 mg to 10 g per sachet. Also, only complex pharmaceutical technologies are known in the form of tablets. In EP 1 198 226 there is also described an inner matrix in which the active substance is at least partially enclosed. Additionally, said oral form of administration contains an outer hydrophilic matrix and optionally further other carriers.

A further high-dose formulation contains a matrix core of a defined viscosity, wherein said hydrophilic matrix has to be present in an amount of 1 to 20% based on the total weight of the tablet (EP 2 621 477).

In WO 2011/045775 there are disclosed tablets having relatively high content of mesalamine (1200 mg per tablet). In the preparation granulated mesalamine is mixed with matrix-forming substances such as Carbopol and subsequently compressed. Said tablets are provided with a single layer of enteric coating agent.

WO 00/44353 describes pharmaceutical compositions for slow release of various active ingredients in the gastro-intestinal tract. Here, a number of active ingredient-containing particles are coated with a material that is insoluble in gastric and intestine juice, wherein the individual particles after having been coated with coating agents such as Eudragit[®] RS or Eudragit[®] NE are compressed together. Here, the active ingredient-containing core represents a homogenous mixture comprising the active ingredient and a polymer that is insoluble in gastric and intestine juice.

WO 2015/062640 discloses an insulating layer for the accelerated release of active ingredients in the intestine for retarded release pharmaceutical formulations. The tablets described there contain a core with the pharmaceutical active ingredient, an insulation layer that causes an accelerated release of the active ingredient in the intestine and covers the core as well as an outer coating which in turn consists of an inner and an outer layer. The outer and inner layers of the outer coating include polymeric materials that dissolve at a pH value above 6.

WO 2009/047802 describes pharmaceutical formulations for various active ingredients, i.a. 5-amino salicylic acid or its metabolites. These are administered in a bio-adhesive formulation. Retarded release is caused by mixing the active ingredient with a polymer that is insoluble in gastric juice and subsequently compressing. Said matrix tablet is subsequently coated with an enteric coating.

US 2015/196518 A1 discloses Caplets that contain 800 mg Mesalamin. First a premix is manufactured, that is granulated, dried and pressed into Caplets. These Caplets are provided with an enteric coating and introduced into gelatin capsules, which are relatively large and contain less active ingredient.

It is the object of the present invention to provide a stable high-dose tablet of mesalazine that enables the administration of 1000 mg of an active ingredient per unit by an optimized recipe. Due to the chosen design and size the tablet can be swallowed without any problems, so that the same therapeutic efficacy such as e.g., with taking twice the number of Salofalk® 500 mg enteric tablets can be achieved with a simplified dosage scheme. This considerably simplifies the therapy with drugs and regular medication intake is ensured. Thus, all the properties of the present invention increase acceptance of the form of administration in the patients and result in an enhanced compliance.

A further aspect of the present invention is that the high-dose tablet of mesalazine is well accepted by the patients. Here it is essential that the tablet, which is relatively large itself, can be swallowed well and without any problems. On the other hand, the high-dose tablet according to the invention should have a release profile of the active ingredient that corresponds to the release profile of two smaller tablets. That is, for example a high-dose tablet of mesalazine with 1000 mg of active ingredient should have a release profile corresponding to the active ingredient profile of two tablets of 500 mg active ingredient each.

Moreover, to reduce burden on the patients, the relative proportion of excipients and coating materials should be kept as low as possible. Excipients and coating materials could be tolerated poorly at least by some patients and thus, the proportion should be kept as low as possible.

Thus, the present invention relates to an oral enteric high-dose tablet comprising 700 mg to 1200 mg of mesalazine as the active substance or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one excipient, wherein the mass of the high-dose tablet is at most 35% and particularly preferred at most 25% higher than the mass of the active substance and wherein the at least one excipient does not contain any matrix-forming substances in the core. The formulation according to the invention is not a matrix tablet in which the release of the active ingredient is controlled by the matrix in the tablet core.

Here, enteric means that the high-dose tablet meets the demands on enteric tablets in accordance with the specifications of the monographs on forms of administration of the European Pharmacopoeia.

As used herein, high-dose tablet means a tablet of a high dose of an active substance. In the present invention, a high dose particularly means an amount 1000 mg of the active substance. About 1000 mg means a range of 980 mg to 1020 mg of the active substance, namely mesalazine.

The high-dose tablet according to the invention contains about 1000 mg of mesalazine. In this way, a daily dose of 3 g of mesalazine can be realized either by the single administration of three high-dose tablets or by using three times one tablet each (in the morning, noon, evening).

The at least one excipient is chosen from the common pharmaceutically acceptable excipients for granulation and tablet preparation. Said at least one excipient together with the active ingredient forms the tablet core. Especially preferred the at least one excipient exclusively consists of polyvinyl pyrrolidone, particularly preferably povidone K25. So, for example the active substance mesalazine is converted to an active ingredient granule by means of a binder solution consisting of water and povidone K25 by wet granulation. Preferably, here povidone K25 is contained in the high-dose tablet in an amount of 50 mg to 80 mg, particularly preferred 66.5 mg to 73.5 mg per 1000 mg of mesalazine.

In a further embodiment the high-dose tablet according to the invention in addition to the excipient that is preferably povidone K25 can contain further excipients selected from dry binders, decomposition aids, flow control agents, and lubricants. Such further excipients are preferably added in an amount of at most 180 mg per 1000 mg of mesalazine.

For example, dry binders are selected from the group comprising calcium phosphates, lactose, starch, cellulose, hexites, synthetic polymers. Here, microcrystalline cellulose is particularly preferred. Here, microcrystalline cellulose is preferably contained in an amount of 95.0 mg to 105.0 mg per 1000 mg of a mesalazine high-dose tablet.

For example, decomposition aids are selected from the group comprising starch, cellulose, cellulose derivatives, synthetic polymers. Here, croscarmellose sodium is particularly preferred. Here, croscarmellose sodium is preferably contained in an amount of 57.0 mg to 63.0 mg per 1000 mg of a mesalazine high-dose tablet.

For example, flow control agents are selected from the group comprising starch, metallic soaps, anhydrous highly disperse silica. Here, anhydrous highly disperse silica is particularly preferred. Here, anhydrous highly disperse silica is preferably contained in an amount of 4.75 mg to 5.25 mg per 1000 mg of a mesalazine high-dose tablet.

For example, lubricants are selected from the group comprising metallic soaps, fatty alcohols, talcum, high-molecular polyethylene glycols. Here, calcium stearate is particularly preferred. Here, calcium stearate is preferably contained in an amount of 12.4 mg to 13.7 mg per 1000 mg of a mesalazine high-dose tablet.

Moreover, the at least one excipient does not contain any matrix-forming substances. As used herein, matrix-forming substances mean all substances that embed the active substance in a skeleton and so influence the release of the active substance. Examples of matrix-forming substances are cellulose derivatives, such as for example ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, waxes, polyvinyl acetate, polymers and copolymers of acrylates and methacrylates, such as for example Eudragit[®] of the RL, RS or NE types, without being restrictive. As the matrix-forming substances in the meaning of the present invention such additives are understood that are present in the tablet core and cause a delay of the release of the active ingredient.

The high-dose film coated tablet according to the present invention is characterized in that the mass of the high-dose film coated tablet is at most 35% higher than the mass of the active substance. That means that for example a tablet of a mass of active substance of 1000 mg has at most a total mass of 1350 mg.

In one embodiment the mass of the tablet core of the high-dose tablet is at most 35% higher, and particularly preferred at most 30% and especially preferred at most 25% higher than the mass of the active substance.

In a further embodiment the proportion of the at least one excipient is at most 35% by weight and particularly preferred at most 20% by weight based on the total weight of the high-dose tablet.

Here, it is only a theoretic option to develop a 1000 mg high-dose tablet based on the recipe of the Salofalk[®] 500 mg enteric tablet by simply doubling the substances since this procedure would no longer

result in deglutible molded articles of a mass of ca. 1.7 g. In this case, the mass of the tablet is 70% higher than the pure active ingredient proportion.

In contrast to that, the high-dose tablet according to the invention that has equivalent bio-pharmaceutical and therapeutic properties with Salofalk® 500 mg enteric tablets manages with a excipient proportion of only ca. 25%, so that the mass of the tablet is at most 35% higher than the pure active ingredient proportion. As outlined in example 1 the 1000 mg high-dose tablet according to the invention has only a mass of 1.3 g. Thus, while maintaining functionality these molded articles are significantly reduced in size and much more suited for an oral application than tablet recipes prepared by simply doubling. This is connected to an enhanced patient acceptance.

The high-dose tablet according to the invention consists of a tablet core of optimized dimensions in view of shape and size and in one embodiment at least one film coating. The tablet core is prepared by compressing a powder blend. It contains the active ingredient granule in a mixture with at least one excipient. Here, the total amount of active ingredient per tablet is processed in the granule.

In contrast to the at least one excipient the at least one film coating can contain matrix-forming substances. The at least one film coating can be applied in several layers. It is particularly preferred to apply 2, 3 or more layers. These layers can consist of both the same and different film-forming substances. Preferably, according to the invention there are used such film coatings that do not form a matrix, but dissolve *in vivo*. The at least one film coating is selected from the list of film-forming substances consisting of hypromellose, celluloseacetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, polyvinylacetate phthalate, shellac, anionic copolymers of methacrylic acid and their esters of the Eudragit® type, such as for example Eudragit® L, Eudragit® S, or mixtures thereof.

In a preferred embodiment the film coating consists of a primer coating as well as two layers that serve to ensure the retarded release of the active ingredient. For example, the primer coating consists of hypromellose and the layers that serve to ensure the retarded release of the active ingredient consist of Eudragit® L and Eudragit® S. As to the release of the active ingredient *in vivo* the primer coating is neutral. The primer coating neither alone nor in combination with the outer coating layers accelerates the release of the active ingredient.

In a particularly preferred embodiment the high-dose tablet according to the invention has a relatively thin “primer coating” of hypromellose (hydroxypropylmethylcellulose). One advantage of said primer coating

is that the enteric coating attached thereto can be applied better and more evenly and that thereby also thinner layers of the enteric coating consisting of one or two layers can be applied. Finally, this results in the fact that less coating material is applied based on the active ingredient content and still the desired release profile can be achieved.

In a further preferred embodiment the film coating consists of two layers that serve to ensure the retarded release of the active ingredient. For example, the two layers consist of Eudragit[®] L or Eudragit[®] S or mixtures of Eudragit[®] S and L.

In a preferred embodiment the active ingredient granule is prepared by wet granulation of mesalazine with a binder solution consisting of water as the solvent and a water-soluble polymer, preferably povidone K25, as the binder. Here, the added amount of povidone K25 corresponds to 66.5 mg to 73.5 mg per tablet. Following wet screening and drying of the active ingredient granules excipients for improving the decomposition property, preferably croscarmellose sodium in an amount of 57.0 mg to 63.0 mg per tablet, dry binder, preferably microcrystalline cellulose in an amount of 95.0 mg to 105.0 mg per tablet, flow control agents, preferably anhydrous highly disperse silica in an amount of 4.75 mg to 5.25 mg per tablet, and lubricant, preferably calcium stearate in an amount of 12.4 mg to 13.7 mg per tablet are added.

The final mixture consisting of active ingredient granule and further excipients can be deformed very well. By compressing the mixed granule there result tablet cores that with a mass of 1248 mg per unit have an active ingredient proportion of 80%. Surprisingly, these tablet cores despite the high active ingredient proportion exhibit excellent mechanical properties as well as a rapid and complete disintegration as an important requirement for drug release after dissolution of the film coating. Strength of the compacts can be evaluated by determining the resistance to fracture and abrasion. Both properties are preferably determined in accordance with methods 2.9.7 and 2.9.8 of the European Pharmacopoeia. Resistance to fracture of the mesalazine high-dose tablets according to the invention is above 160 N, abrasion resistance or abrasion wear, respectively is less than 1%. Disintegration time of the tablet cores in 0.3 molar phosphate puffer pH 6.8, preferably determined according to method 2.9.1 of the European Pharmacopoeia, is less than 15 minutes.

Surprisingly, the tablet core of the application according to the invention manages with less excipients than known recipes of the tablet core such as e.g., those of Salofalk[®] 500 mg enteric tablets without changing the properties of the molded article. Here, the active ingredient granule of the 1000 mg high-dose tablets only consisting of mesalazine and povidone K25 results in the identical bio-pharmaceutical

and therapeutic properties as the significantly more complex granule of Salofalk® 500 mg enteric tablets that for solubilizing the active ingredient additionally contain the excipients sodium carbonate and glycine. According to the invention these two substances can be cancelled in the preferred embodiment without replacement. Namely it has surprisingly been found in the present invention that for a complete pH controlled release and availability it can be refrained from the use of sodium carbonate and glycine. Refraining from sodium carbonate also enables that the active ingredient granule of the 1000 mg high-dose tablet according to the invention can be prepared purely aqueous and not by using an organic solvent such as ethanol. Efficacy of the present high-dose tablet in use was confirmed by comparative clinical study.

In addition to the improved granule recipe and product shape the optimized qualitative and quantitative composition of the film coating of the mesalazine 1000 mg high-dose tablet has to be mentioned as a further decisive and surprising feature of the invention. Thus, the process of film coating is significantly simplified and accelerated without impairing the desired releasing behavior of the active ingredient. This ensures that with a simplified dosage scheme as well as an enhanced patient acceptance the same therapeutic efficacy is achieved as with taking twice the number of Salofalk® 500 mg enteric tablets.

It is known that the successful treatment of the acute episode of ulcerative colitis as well as the prevention of recurrency with Salofalk® 500 mg enteric tablets require a defined release profile of mesalazine from the dosage form. Local availability of the active ingredient starts after the stomach passage with a further time delay of at least 15 minutes in the small intestine. That is, on the one hand the film coating has to ensure resistance to gastric juice of the form of administration and on the other hand may only completely be dissolved at least 15 minutes after stomach passage in the small intestine in order to ensure the start of the active ingredient release at the desired target site. With Salofalk® 500 mg enteric tablets such a release behavior is achieved by sequentially applying three layers of 90.5 mg of methacrylic acid methylmethacrylate copolymer (1:1) in total per tablet based on a surface of ca. 3.7 cm^2 (corresponding to 25 mg/cm^2 and a coat of 13%). This is an anionic polymer of methacrylic acid and methylmethacrylate of the trade name Eudragit® L. The ratio of the free carboxy groups to the ester groups is 1:1 and determines the solubility of the polymer from a pH value of 6.0. In association with the amount of film applied this ensures resistance to gastric juice as well as the start of the active ingredient release at the target site. Additionally, the tablet cores are isolated with a non-functional hypromellose layer before the methacrylic acid methylmethacrylate copolymer (1:1) is applied.

The “primer coating” that is preferably used according to the invention and preferably consists of an enteric coating material such as hydroxypropylmethylcellulose dissolves in the intestine independent of the pH value after the enteric outer coating has been dissolved. However, release of the active ingredient is not accelerated or otherwise modified by said primer coating.

The 1000 mg high-dose tablet according to the invention ensures the required release behavior of mesalazine in the small intestine by the fact that the tablets need to be coated with significantly less polymer material. In contrast to Salofalk® 500 mg enteric tablets the coating only includes 72.0 mg of a film-forming agent per tablet based on a surface of ca. 5.3 cm² (which corresponds to 14 mg/cm² and a coat of 6%). This marked reduction of the film amount is associated with an optimized qualitative composition of the coating material for the retarded release of active ingredient that only needs to be applied in two layers instead of three. Here, as the film-forming agent two copolymers of the Eudragit® type are used. In addition to Eudragit® L a mixture of Eudragit® L and Eudragit® S is used. Eudragit® S is the trade name for an anionic polymer of methacrylic acid and methylmethacrylate, wherein the ratio of the free carboxy groups to the ester groups is 1:2. Solubility of said copolymer is given at a pH value of 7.0 and above.

As outlined in example 1 the tablet cores isolated with hypromellose in the preferred embodiment at first are coated with a layer of methacrylic acid methylmethacrylate copolymer (1:1). Here, 47.2 mg of the polymer are applied to the surface of each tablet core (which corresponds to 9 mg/cm² and a coat of 4%). Subsequently, in a second layer a mixture consisting of 60% by weight of methacrylic acid methylmethacrylate copolymer (1:1) and 40% by weight of methacrylic acid methylmethacrylate copolymer (1:2) is added. The film resulting from said mixture coats each tablet surface with a further polymer material (which corresponds to 5 mg/cm² and a coat of only about 2%) consisting of Eudragit® L and Eudragit® S.

By the optimized qualitative and quantitative composition of the film coating of the mesalazine 1000 mg high-dose tablet the resistance to gastric juice as well as the desired release behavior in the upper small intestine are realized by a markedly less coat of polymer material. This results in a much simpler concept of coating the tablet cores. Comparative studies on active ingredient release *in-vitro* show identical resolution profiles between the high-dose tablet according to the invention as well as the Salofalk 500 mg enteric tablets in artificial intestinal juice with the required delay time of at least 15 minutes *in vitro*. Also resistance to gastric juice is ensured. Example 3 shows the results of the comparative active ingredient release tests.

Performing comparative active ingredient release tests, as shown in example 3, is an important means for selecting formulations since the results can be used to predict the bio-pharmaceutical and therapeutic properties. If two formulations to be compared behave identical in these tests conclusions to the actual *in-vivo* situation in the patient are possible.

The *in-vitro* release apparatus used as standards, such as rotary basket and blade stirrer apparatus, are only partially suitable, since they cannot suitably simulate the relevant conditions of the gastro-intestinal passage. These are different passage and retention times, composition and volume of the gastro-intestinal fluid as well as hydrodynamic conditions. The more exact the gastro-intestinal segments are simulated *in vitro*, the better the predictions on the actual behavior of the dosage form *in vivo*.

The far better method to predict the product behavior under the condition after the intake by the patient is to simulate the gastro-intestinal passage as true as possible. Particularly suitable for that is the apparatus of the dipping cylinder (apparatus 3 according to chapter 2.9.3 of the European Pharmacopoeia). Said system allows characterization and comparison of dosage forms taking into account biologically relevant examination conditions. These are multiple media exchange, use of a smaller test volume as well as simulation of transport movements. Example 6 shows the results of the active ingredient release tests of the 1000 mg high-dose tablet according to the invention in comparison with Salofalk 500 mg enteric tablets using the apparatus of the dipping cylinder.

In a particularly preferred embodiment a high-dose tablet according to the invention with 1000 mg of mesalazine has a release profile of the active ingredient in the biodissolution test, as shown in example 6, that substantially corresponds to the release profile of two 500 mg tablets. That means that up to 120 min less than 10% of active ingredient are dissolved and that after 180 min 70% or preferably at least 80% more active ingredient are dissolved.

In a further preferred embodiment the high-dose tablets are oblong with parallel longitudinal sides and rounded narrow sides. The surfaces are biconvex curved and free from notches or breakage grooves. Here, the tablet height *h* is in the range of 6 to 8 mm, preferably in the range of 6.8 mm to 7.4 mm, particularly preferred 7.1 mm. The tablet length *l* is in the range of 19 to 22 mm, preferably in the range of 20 mm to 21 mm, particularly preferred in the range of 20.1 mm to 20.6 mm, such as for example 20.3 mm. The tablet width *b* is in the range of 8 to 10 mm, preferably in the range of 9 mm to 9.8 mm, particularly preferred in the range of 9.2 mm to 9.7 mm, such as for example 9.4 mm.

Radii of curvature (double curvature) of the convex top and bottom sides of the oblong tablet are 4.25 mm and 60.00 mm in the longitudinal direction and 4.25 mm and 8.00 mm in the transverse direction and allow an optimum coating of the tablets as well as enhanced swallowability of the coated tablets.

Example 2 describes the dimensions of the mesalazine 1000 mg high-dose tablets according to the invention. The tablet surface is ca. 5 cm². The chosen tablet size results in stable molded articles with optimum mechanical and geometric properties for application of even and thin film coatings in the drum coater. At the same time by the shape and dimensions swallowability and thus, acceptance of the tablets by the patients are enhanced to a great extent.

The described features of the invention result in the provision of a stable mesalazine 1000 mg high-dose tablet. Primary package of the tablets preferably is in blisters consisting of PVC or PVC plastic forming foils coated with PVDC and hard aluminum covering foil. Qualitative and quantitative composition as well as the manufacturing method chosen and choice of the primary packaging means ensure that the tablets do not show changes at storage under climatic zone II conditions over a period of at least 36 months. Also under the conditions of loading tests the tablets are stable. The results of durability tests are outlined in example 4.

Moreover, the present invention relates to the use of mesalazine-containing high-dose tablets as described above in the treatment of chronic inflammatory bowel diseases. In one embodiment the mesalazine 1000 mg high-dose tablet according to the invention such as Salofalk® 500 mg enteric tablets is used in the treatment of an acute episode of ulcerative colitis as well as prevention of recurrency.

In a clinical study with the aim to show that the high-dose tablet according to the invention can be compared with the 500 mg tablets described in the prior art both formulations were tested over a period of 8 weeks. A total of 306 patients suffering from an active ulcerative colitis were treated in a double-blind (double-dummy) clinical study in several European countries either with the 1000 mg mesalazine tablet according to the invention (intake three times a day) or 2x500 mg of mesalazine tablets (also intake three times a day). Patients who achieved a clinical remission after 8 weeks of treatment (visit 4 of the patients) were evaluated as successfully treated. Clinical remission was very stringent defined as a disease activity index ≤ 4 (CAI, Colitis Activity Index) with a daily defecation frequency in said index of 0 (defined as < 18 defecations per week) and a sub-score for rectal bleeding of 0 too (defined as 0-1 bloody defecations in said sub-score). Example 5 shows the results of the study in the various statistical evaluation populations.

The clinical study could be terminated already after the intermediate analysis due to the comparable efficacy. In the treatment group having taken the high-dose tablet according to the invention (M1000) 46.6% of the patients achieved the primary proof of efficacy compared to 38.6% of the patients in the treatment group with 2x500 mg mesalazine tablets (M2x500) daily (example 5).

Therapeutic efficacy, safety and tolerance of mesalazine are equally ensured by both formulations. In view of these criteria there is no difference between the Salofalk[®] 500 mg enteric tablet and the mesalazine 1000 mg high-dose tablet according to the invention.

However, the patients clearly prefer the medicamentous treatment with the mesalazine 1000 mg high-dose tablet. A great majority of the patients (47.7%) clearly speak out in favor of the intake of only one tablet. Only 10.5% of the patients participating in the study preferred the intake of two smaller mesalazine tablets. The result is robust since all the patients in the double-blind clinical study have taken both forms of administration, either as a placebo or as a verum during the study. This surprisingly clear vote can be attributed to the chosen shape and size of the high-dose tablet and thus, to a much more simplified and patient-friendly dosage and administration scheme, whereby the regular intake of medicaments is facilitated and the acceptance by the patients is enhanced. Accordingly, with the mesalazine 1000 mg high-dose tablet according to the invention compliance can be enhanced, so that a proportionally higher success of the mesalazine therapy can be achieved compared to the tested established forms of administration. Thus, therapy and patient related factors as causes for non-compliance can significantly be reduced with the high-dose tablet according to the invention.

Preferred embodiments of the present invention are made evident by the following examples.

Example 1: Qualitative and quantitative Composition of the preferred embodiments of a mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablet

Substance	Mass per Tablet
Mesalazine	1000.00 mg
Povidone K25	70.00 mg
Microcrystalline Cellulose	100.00 mg
Anhydrous highly disperse silica	5.00 mg
Croscarmellose sodium	60.00 mg
Calcium stearate	13.00 mg
Hypromellose	6.50 mg

Macrogol 6000	7.60 mg
Methacrylic acid methylmethacrylate copolymer 1:1	57.10 mg
Methacrylic acid methylmethacrylate copolymer 1:2	14.90 mg
Talcum	12.05 mg
Titanium dioxide	0.60 mg
Iron oxide, yellow	0.75 mg
Mass of coated tablet	1347.50 mg

Table 1

The composition of a preferred 1000 mg high-dose tablet is given in table 1.

The above substances of the tablet core: mesalazine, Povidone K25, microcrystalline cellulose, anhydrous highly disperse silica, croscarmellose sodium and calcium stearate all add up to 1248 mg. This represents 80.1% by weight of the ready-made tablet. Thus, the proportion of the coatings is less than 20.0% by weight of the finished tablet.

Example 2: Tablet shape, tablet size, tablet geometry as well as tablet dimensions of mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablets

Tablet Geometry

- shape, appearance oblong, rod-shaped
- sides parallel to slightly rounded longitudinal and rounded narrow sides
- surface biconvex curved surfaces, free from notches or breakage grooves

Tablet size and dimensions (without film coating)

- Tablet height 7.1 mm (6.8 mm to 7.4 mm)
- Tablet length 20.3 mm (20.1 mm to 20.6 mm)
- Tablet width 9.4 mm (9.2 mm to 9.7 mm)
- Height of edge 3.2 mm (2.9 mm to 3.5 mm)
- Height of spherical cap 1.95 mm
- Circumference 5.1 cm

- Surface of circumferential or edge, resp. 1.64 cm²
- Projected area 1.84 cm²
- Surface 5.32 cm² (5.16 cm² to 5.47 cm²)

Tablet curvature (radii of curvature of the spherical cap)

- curvature radii, longitudinal
 - Radius 1: 4.25 mm
 - Radius 2: 60.00 mm
- curvature radii, transverse
 - Radius 1: 4.25 mm
 - Radius 2: 8.00 mm

Example 3: Proof of equivalent active ingredient release profiles of mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablets and Salofalk® 500 mg enteric tablets

A high-dose tablet (1000 mg) according to the invention shows an equivalent resolution profile of mesalazine as two Salofalk® 500 mg enteric tablets. Here, in the preferred embodiment comparable studies on active ingredient release *in vitro* were performed with two different batches of mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablets and included the test over two hours in artificial gastric juice with a pH value of 1 (0.1 M HCl) as well as the subsequent test over 60 minutes in artificial intestinal juice with a pH value of 6.8 (0.3 M phosphate buffer). After exposition in artificial gastric juice the film coated tablets of the reference preparation, i.e. Salofalk® 500 mg enteric tablets, and the film coated tablets of the invention, i.e. mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablets, showed identical resolution profiles of mesalazine in artificial intestinal juice. After the required delay time of at least 15 minutes the release profiles run approximately coincident and after 60 minutes the complete dissolution of mesalazine has been achieved. The amounts of mesalazine released after the individual test times in artificial intestinal juice differ between the reference preparation and the high-dose tablet according to the invention by less than 10%. According to the guidelines of the European Medicines Agency (EMA) on bioequivalence studies (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr.) a similarity factor (f_2) greater than 50 can be calculated from the results of the comparing active ingredient release tests. Thus, the profiles are considered to be identical. The following explanations summarize the tests in detail.

a) Test pattern

- mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablet, batches G0605B001, G0605B002

- Salofalk® 500 mg enteric tablets, batch 1204966001

b) Parameters of the active ingredient release test

- release apparatus: blade stirrer apparatus (apparatus 2 according to chapter 2.9.3 of the European Pharmacopoeia)
- Test media
 - artificial gastric juice: 0.1 M HCl, volume 500 ml, 120 minutes
 - artificial intestinal juice: 0.3 M phosphate buffer pH 6.8, volume 1000 ml, 60 minutes
- temperature: $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- stirring speed: 100 rpm
- number of samples per test time and batch: $N = 12$
- test times: 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 45, 60 minutes

c) Content determining method for mesalazine

The content of the amount of mesalazine released in the test medium was spectro-photometrically determined at a wave length of 370 nm.

d) Results

Figure 1 shows the release profiles of the three tested batches.

The calculation of the similarity factor (f_2) at the final test time yielded the following results:

- mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablet, batch G0605B001, and Salofalk 500 mg enteric tablet, batch 1204966001: $f_2 = 66$
- mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablet, batch G0605B002, and Salofalk 500 mg enteric tablet, batch 1204966001: $f_2 = 53$

Example 4: Results of durability studies on mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablets

Two batches of mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablets were prepared in the preferred embodiment, packed into blisters consisting of PVDC/PVC aluminum foils and stored at $25^{\circ}\text{C}/60\%$ relative humidity and $40^{\circ}\text{C}/75\%$ relative humidity for durability studies. After preparation and in regular intervals during storage both the content and purity of the film coated tablets as well as release of active ingredient were determined. Here, determination of content and purity was performed with a validated HPLC/UV method,

while the determination of the active ingredient release from the film coated tablets was spectrophotometrically performed at a wave length of 370 nm. The high-dose tablet according to the invention neither under long-term conditions (36 months at 25°C/60% relative humidity) nor under accelerated conditions (6 months at 40°C/75% relative humidity) shows changes in the tested properties. The two following tables 2 and 3 summarize the results of the durability studies of the two batches.

Mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablet, batch G0605B001							
Primary packaging means: PVC/PVDC aluminum blister¹							
Test parameters	Storage time (months) at 25°C/60% relative humidity						
	0	6	9	12	18	24	36
Mesalazine content (%)	97.0	96.6	98.5	98.0	100.0	98.9	97.5
Sum of disintegration products (%)	0.07	0.05	0.06	0.11	0.21	<0.05	0.15
Active ingredient release at 37°C (%)							
in 0.1 M HCl (120 minutes)	resistant	resistant	resistant	resistant	resistant	resistant	resistant
in buffer pH 6.8 (15 minutes)	0.8	0.1	0.1	0.4	0.3	0.5	0.5
in buffer pH 6.8 (60 minutes)	93.2	94.4	84.4	95.0	91.3	92.5	92.6
	Storage time (months) at 40°C/75% relative humidity						
	0		3		6		
Mesalazine content (%)	97.0		97.7		97.0		
Sum of disintegration product (%)	0.07		0.07		0.09		
Active ingredient release at 37°C (%)							
in 0.1 M HCl (120 minutes)	resistant		resistant		resistant		
in buffer pH 6.8 (15 minutes)	0.8		0.5		0.1		
in buffer pH 6.8 (60 minutes)	93.2		93.0		90.5		

¹ PVC/PVDC foil (250 µm, 60 g/m², orange), aluminum foil (20 µm)

Table2

Mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablet, batch G0605B002							
Primary packaging means: PVC/PVDC aluminum blister¹							
Test parameters	Storage time (months) at 25°C/60% relative humidity						
	0	6	9	12	18	24	36
Mesalazine content (%)	98.5	101.6	97.0	100.6	99.6	100.4	98.2

Sum of disintegration products (%)	0.07	0.13	0.21	0.05	0.22	0.06	0.15
Active ingredient release at 37°C (%)							
in 0.1 M HCl (120 minutes)	resistant	resistant	resistant	resistant	resistant	resistant	resistant
in buffer pH 6.8 (15 minutes)	3.2	2.9	2.9	4.1	3.8	2.3	3.7
in buffer pH 6.8 (60 minutes)	92.3	91.4	95.2	96.9	96.3	95.4	92.5
	Storage time (months) at 40°C/75% relative humidity						
	0		3		6		
Mesalazine (%)	98.5		96.2		102.4		
Sum of disintegration products (%)	0.07		0.06		0.07		
Active ingredient release at 37°C (%)							
in 0.1 M HCl (120 minutes)	resistant		resistant		resistant		
in buffer pH 6.8 (15 minutes)	3.2		2.6		1.3		
in buffer pH 6.8 (60 minutes)	92.3		99.5		93.7		

¹ PVC/PVDC foil (250 $\square$ m, 60 g/m², orange), aluminum foil (20 $\square$ m)

Table 3

Example 5: Clinical Data

The results of the clinical study are summarized in table 4.

Analysis approach	Number (%) of patients in clinical remission at V4-LOCF						Diff ^a	95%-RCI ^b	Sign. level ^c	p value ^d
	M1000			M2x500						
	N	n	%	N	n	%				
PP Interim I ^e	103	48	46.6	114	44	38.6	8.0%	[-9.6%, 25.2%]	0.0043	0.0003
FAS Interim I	115	53	46.1	123	46	37.4	8.7%	[-8.1%, 25.0%]	0.0043	<0.0001
PP Final ^f	134	64	47.8	144	61	42.4	5.4%	[-10.2%, 20.8%]	0.0043	0.0003
FAS Final ^f	151	68	45.0	155	65	41.9	3.1%	[-11.7%, 17.8%]	0.0043	0.0006

^a difference between proportions ($\pi_{M1000} - \pi_{M2x500}$)

^b repeated 95% confidence interval (RCI)

^c single-sided local significance level

^d test of $H_0 (\square_{M1000} - \square_{M2x500} \leq -0.15)$ by inverse normal test statistics

^e primary analysis

^f PP / FAS analysis approaches taking into account 68 overrunning patients taken up into the study during the interim analysis I

In table 4 PP describes the Per Protocol analysis and FAS the analysis in the “Full Analysis Set”, wherein the patients of the PP population have carried out the study according to the protocol and in the FAS population all 306 patients were evaluated who were included in this study.

Example 6: “Bio-Dissolution Test” of the high-dose tablet according to the invention

To objectify and put into perspective the deviations in resolution that necessarily occur in the individual patients a so-called “Biodissolution” test was performed in vitro.

To proof the equivalent active ingredient release profiles of mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablet and Salofalk 500 mg enteric tablets under biologically relevant test conditions the following test was performed:

Using the apparatus of the dipping cylinder (apparatus 3 according to chapter 2.9.3 of the European Pharmacopoeia) allows comparing the delayed release of mesalazine from the high-dose tablet according to the invention as well as from Salofalk 500 mg enteric tablets under biologically relevant conditions. Here, one dose of the tablets each is in a vial that is closed upwards and downwards with a wire mesh to hold the dosage form. Said glass cylinder is moved up and down in a dissolving vessel of a volume of ca. 325 ml. In contrast to standard apparatus for determining the active ingredient release with this system a number of test media can be studied. The glass cylinder moves in a vertical moving direction ca. 10 cm in the dissolving vessel containing 200 ml of the test medium. Here, the speed of movement is 10 dipping movements per minute (dips per minute, dpm). The advantages of the system are that by a multiple media exchange in the dissolving vessel the tablets contact different test liquids and thus, gastro intestinal passage can be simulated.

For the tests 1000 mg high-dose tablets according to the invention and Salofalk 500 mg enteric tablets of commercial production batches were used. For comparison of both tablet shapes in total five test media were used that especially simulate the pH conditions of the individual segments of the gastro intestinal tract in fasting state. The retention times in the individual media in combination with the agitation movements correspond to the conditions the dosage form is also subjected to *in vivo*. The test results impressively show that the active ingredient release of mesalazine from the high-dose tablet according to the invention and from Salofalk 500 mg enteric tablets equally only takes place under the conditions of the

distal ileum. Here, the active ingredient is completely released from the tablets and is available for local action. That is, the active ingredient is transported to the desired target site by the formulation. The following explanations summarize the tests in detail:

a) Test pattern

- mesalazine enteric 1000 mg high-dose tablet, batch 1501215501
- Salofalk 500 mg enteric tablets, batch 1601218801

b) Parameter of the active ingredient release test

- release apparatus: apparatus of dipping cylinder (apparatus 3 according to chapter 2.9.3 of the European Pharmacopoeia)
- mesh size: 840 μ m
- volume of each dissolution vessel: 200 ml
- temperature: $37.0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
- dipping movements: 10 dipping movements per minute (dips per minute, dpm)
- number of samples per test time and batch: N = 6
- test media and removal and test times, respectively:

Segment of the gastrointestinal tract	pH value	Test medium	Removal and test times (minutes)
stomach	1.2	0.1 M HCl	60
proximal jejunum	6.5	phosphate buffer (Ph. Eur. 5.17.1)	15
distal jejunum	6.8	simulated intestinal fluid without pepsins (SIF _{sp}) (Ph. Eur. 5.17.1)	15
proximal ileum	7.2	phosphate buffer (Ph. Eur. 5.17.1)	30
distal ileum	7.5	simulated intestinal fluid without pepsins (SIF _{sp}) (Ph. Eur. 5.17.1) ¹	5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120
large intestine	not tested		

¹ calculated osmolarity ~ 0.5 osmol/l

c) Determination of content for mesalazine

Determination of the content of the amount of mesalazine released in the test medium was performed by high-performance liquid chromatography with UV/VIS detection (HPLC/UV). Detection wave length was 220 nm.

d) Results

Figure 2 shows the release profiles of both tested batches.

Claims

1. An oral enteric high-dose tablet comprising as an active ingredient 1000mg of mesalazine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one excipient that does not contain any matrix-forming ingredients, wherein the mass of the high-dose tablet is at most 35% higher than the mass of the active ingredient and the at least one excipient consists of polyvinylpyrrolidone, wherein the high-dose tablet has at least one film coating that comprises an enteric polymer and that makes up less than 10% by weight based on the total weight of the high-dose tablet.
2. The oral enteric high-dose tablet according to claim 1, characterized in that the proportion of the at least one excipient makes up at most 30% by weight based on the total weight of the high-dose tablet.
3. The oral enteric high-dose tablet according to any one of claims 1 to 2, characterized in that it contains 50 to 100mg of povidone.
4. The oral enteric high-dose tablet according to any one of the preceding claims, wherein the tablet has an oblong shape with parallel longitudinal sides and rounded narrow sides and the surfaces are curved biconvex and free from notches or break grooves.
5. The oral enteric high-dose tablet according to any one of claims 1-4, characterized in that the release profile in the biodissolution test of the active ingredient mesalazine of a high-dose tablet substantially corresponds to the release profile of two tablets each containing half the amount of the active ingredient of the high-dose tablet.

6. The oral enteric high-dose tablet according to claim 1, characterized in that it has a priming coat that does not accelerate or otherwise modify the release of the active ingredient.
7. The oral enteric high-dose tablet according to any one of the preceding claims for use in the treatment of chronical inflammatory bowel diseases.
8. The oral enteric high-dose tablet for use according to claim 7 in the treatment of ulcerative colitis.
9. The oral enteric high-dose tablet for use according to any one of claims 7 or 8 in the treatment of ulcerative colitis in the remission phase.
10. The oral enteric high-dose tablet for use according to any one of claims 7 to 9 for the treatment of chronical inflammatory bowel diseases, wherein three high-dose tablets daily are administered.
11. The oral enteric high-dose tablet for use according to claim 10, wherein one high-dose tablet each is administered in the morning, at noon, and in the evening.

(11) **8786**

(97) EP3339323 / 13/11/2019

(96) 18150424.2 / 08/08/2011

(22) 15/11/2019

(21) AL/P/ 2019/805

(54) **ANTITRUPA ANTI-PEPTIDE BETA AMILOID N3PGLU DHE PËRDORIMET E TYRE**
08/01/2020

(30) 373026 P 11/08/2010 US

(71) ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US

(72) Demattos, Ronald Bradley (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); Lu, Jirong (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288); Tang, Ying (c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. Një antittrup anti-N3pGlu A β që përmban një Zonë të Ndryshueshme Zinxhiri të Lehtë (LCVR) dhe një Zonë të Ndryshueshme Zinxhiri të Rëndë (HCVR), ku LCDR1 është KSX1X2SLLYSRX3KTYLN (SEQ ID NO: 51), LCDR2 është AVSKLX4S (SEQ ID NO:52), LCDR3 është VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5) dhe HCDRI është GYX5FTX6YYIN (SEQ ID NO: 53), HCDR2 është WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), dhe HCDR3 është EGX7TVY (SEQ ID NO: 54), ku XI është S ose T; X2 është Q ose R, X3 është G ose S, X4 është D ose G, X5 është D ose T, X6 është R ose D, dhe X7 është I, T, E, ose V, për përdorim në parandalimin e sëmundjes Alzheimer.

2. Një antitrop anti-N3pGlu A β që përmban një Zonë të Ndryshueshme Zinxhiri të Lehtë (LCVR) dhe një Zonë të Ndryshueshme Zinxhiri të Rëndë (HCVR), ku LCDRI është KSX1X2SLLYSRX3KTYLN (SEQ ID NO: 51), LCDR2 është AVSKLX4S (SEQ ID NO: 52), LCDR3 është VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5) dhe HCDRI është GYX5FTX6YYIN (SEQ ID NO: 53), HCDR2 është WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), dhe HCDR3 është EGX7TVY (SEQ ID NO: 54), ku XI është S ose T; X2 është Q ose R, X3 është G ose S, X4 është D ose G, X5 është D ose T, X6 është R ose D, dhe X7 është I, T, E, ose V, për përdorim në parandalimin e një gjendjeje të përzgjedhur nga faza klinike ose para-klinike e sëmundjes Alzheimer, faza prodromale e sëmundjes Alzheimer, dhe faza klinike ose para-klinike e CAA-së.
3. Një antitrop anti-N3pGlu A β ose fragment i tij antigjen-lidhës për tu përdorur sipas pretendimit 1 për tu përdorur sipas pretendimit 2, ku antitropi ose fragmenti i tij antigjen-lidhës përmban një zonë të ndryshueshme zinxhiri të lehtë (LCVR) dhe një zonë të ndryshueshme zinxhiri të rëndë (HCVR), ku LCVR-ja e përmendur përmban polipeptidet LCDR1, LCDR2, dhe LCDR3 dhe HCVR-ja përmban polipeptidet HCDR1, HCDR2, dhe HCDR3 të cilat janë përzgjedhur nga grupi që konsiston në:
 - a) LCDR1 është KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 është AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 është VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 është GYDFTRYIN (SEQ ID NO: 6), HCDR2 është WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), dhe HCDR3 është EGITVY (SEQ ID NO: 9);
 - b) LCDR1 është KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 është AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 është VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 është GYTFTRYIN (SEQ ID NO: 7), HCDR2 është WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), dhe HCDR3 është EGTTVY (SEQ ID NO: 10);
 - c) LCDR1 është KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 është AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 është VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 është GYTFTDYYIN (SEQ ID NO: 40), HCDR2 është WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), dhe HCDR3 është EGETVY (SEQ ID NO: 41);
 - d) LCDR1 është KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 është AVSKLGS (SEQ ID NO: 35), LCDR3 është VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 është GYTFTRYIN (SEQ ID NO: 7), HCDR2 është WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), dhe HCDR3 është EGTTVY (SEQ ID NO: 10); ose
 - e) LCDR1 është KSTRSLLYSRSKTYLN (SEQ ID NO: 45), LCDR2 është AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 është VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 është GYTFTDYYIN (SEQ ID NO: 40), HCDR2 është WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), dhe HCDR3 është EGVTVY (SEQ ID NO: 46).

(11) **8789**

(97) EP3015109 / 17/09/2019

(96) 15191268.0 / 22/10/2015

(22) 19/11/2019

(21) AL/P/ 2019/813

(54) **BARRIERË BIOLOGJIKE ME SIMETIKONE PËR PËRDORIMIN NË TRAJTIMIN E INFEKSIONEVE NASO-FARINGO-TUBALE**

09/01/2020

(30) IT RM20140610 28/10/2014 IT and IT UB20151275 09/06/2015 IT

(71) D.M.G. Italia Srl

Via Laurentina Km. 26,700, 00071 Pomezia (Rome), IT

(72) Mercuri, Luigi (D.M.G. Italia Srl Via Laurentina, Km. 26,700, I-00071 Pomezia (Rome)) ;Tiberi, Licia (D.M.G. Italia Srl Via Laurentina, Km. 26,700, I-00071 Pomezia (Rome))

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Lidhja që përfshin të paktën tendosjen bakteriale *Streptococcus salivarius* DSM 23307, simetikone, dhe/ose PEG14 dimetikone, dhe që përfshin më tej tendosjen bakteriale *Streptococcus oralis* 89a.

2. Lidhja sipas pretendimit 1 ku *Streptococcus salivarius* DSM 23307 dhe *Streptococcus oralis* 89a janë në raportin prej 98:2 të shprehur si cfu.

3. Lidhja sipas pretendimeve 1-3, ku lidhja është për përdorim në trajtimin dhe profilaksis e infeksioneve dhe inflamacioneve të traktit të sipërm respirator.

4. Lidhja sipas pretendimit 1 ose 2, ku lidhja është për përdorim në terapinë e trajtimit dhe parandalimit të patologjive naso-faringo-tubale, në mënyrë të preferueshme media akute otitis.

5. Kompozim **karakterizuar nga** fakti për të përfshirë lidhjen sipas pretendimit 1 dhe që përfshin më tej një ose më shumë agjentë mbartës, diluentë dhe/ose ekscipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

6. Kompozim sipas pretendimit 5, ku *Streptococcus salivarius* DSM 23307 dhe *Streptococcus oralis* 89a janë në raportin prej 98:2 të shprehur si cfu.

7. Kompozim sipas pretendimit 5 ose 6 për përdorim mjekësor.

8. Kompozim sipas pretendimit 5 për përdorim në trajtimin e infeksioneve dhe inflamacioneve të traktit të sipërm respirator.

9. Kompozim sipas pretendimit 7 për përdorim në terapinë e trajtimit dhe parandalimit të patologjive naso-faringo-tubale, në mënyrë të preferueshme media akute otitis.

10. Kompozim sipas pretendimeve 5-6 **karakterizuar në atë që** bakteret e liofilizuara janë tretur në një tretësirë saline izotonike të zbutur në pH 7.0 që përfshin bis-Metoksi PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI kopolimer, simetikone, dhe/ose PEG-14 dimetikone, dhe aromatizues, që kanë osmolaritetin prej 300 mOsm.

11. Kompozim sipas pretendimit 5-6 ku bakteret e liofilizuara dhe simetikone, dhe/ose PEG-14 dimetikone, janë në formën e përzierjes së liofilizuar të tretur në një tretësirë saline izotonike të zbutur në pH 7.0 që përfshin bis-Metoksi PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI kopolimer dhe aromatizues, që kanë osmolaritetin prej 300 mOsm.

12. Kompozim sipas pretendimeve 5-6 dhe 10-11 ku **pezullimi** bakterial i riformuar final përmban *streptococci* në një sasi të renditur ndërmjet 3×10^5 dhe 3×10^{14} cfu (njësi formimi koloni) për gramë prej kompozimit në një vëllim prej 10-15 ml.

13. Kompozim sipas pretendimit 6 ku pezullimi bakterial i riformuar final përmban *streptococci* në një sasi të njëjtë me $1-5 \times 10^{11}$ cfu për gramë prej kompozimit në një vëllim prej 10-15 ml.

14. Kompozim sipas pretendimit 10 **karakterizuar në atë që** 1 deri në 10 g të *streptococci* (3×10^5 - 3×10^{14} cfu/g) janë tretur në 10-15 ml tretësirë saline izotonike që ka formulimin:

bis-Metoksi PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI kopolimer	0,01-10% w/w
fosfat natriumi monobazik	q.s. deri në pH 7,00 dhe 300 mOsm
fosfat natriumi dibazik	
Klorid natriumi	
Simetikone/PEG-14 dimetikone	0,0005-10,00% w/w
Aromatizues	0,0001- 0,50 % w/w
Ujë i dejonizuar	q.s. një 100 % w/w

15. Kompozim sipas pretendimit 11 **karakterizuar në atë që** 1 deri në 10 g të *streptococci* (3×10^5 - 3×10^{14} cfu/g) janë tretur në 10-15 ml tretësirë saline izotonike që ka formulimin:

bis-Metoksi PEG13 PEG438/PPG 110 SMDI kopolimer	0,01-10% w/w
fosfat natriumi monobazik	q.s. deri në pH 7,00 dhe 300 mOsm
fosfat natriumi dibazik	
Klorid natriumi	
Aromatizues	0,0001- 0,50 % w/w
Ujë i dejonizuar	q.s. një 100 % w/w

16. Kompozim sipas pretendimeve 5-6 dhe 10-15 në një formë të përshtatshme për administrim nëpërmjet traktit respirator, për administrim intranasal, për administrim nga inhalimi.

17. Kompozim sipas pretendimit 16 në formën e tretësirës, ndarjes, emulsionit, spërkatjes, pikave, pomadës, xhelit.

18. Pjesë që përfshin:

i) 10-15 ml shishe sterile që përmban saline izotonike sterile të zbutur në tretësirë pH 7.0 që përfshin PEG13-metoksi PEG438/PPG 110 SMDI kopolimer, simetikone, dhe/ose PEG-14 dimetikone, dhe aromatizues;

ii) qese me mbyllje-të ngrohtë në format ngjites që përmban lidhjen e tharë-të ngrirë prej të paktën tendosjen bakteriale *Streptococcus salivarius* DSM 23307;

iii) atomizues i spërkatësit të sterilizuar me kapak mbrojtës;

iv) broshurë informacioni me udhëzimet për montim, përdorim dhe ruajtje të produktit.

19. Pjesë që përfshin:

i) 10-15 ml shishe sterile që përmban saline izotonike sterile të zbutur në tretësirë pH 7.0 që përfshin kopolimer PEG13- metoksi PEG438/PPG 110 SMDI, dhe aromatizues;

ii) qese me mbyllje-të ngrohtë në format ngjites që përmban përzierjen e tharë-të ngrirë prej të paktën tendosjen bakteriale *Streptococcus salivarius* DSM 23307 dhe simetikone, dhe/ose PEG-14 dimetikone;

iii) atomizues i spërkatësit të sterilizuar me kapak mbrojtës;

iv) broshurë informacioni me udhëzimet për montim, përdorim dhe ruajtje të produktit.

20. Pjesë sipas pretendimeve 18-19 ku qesja me mbyllje-të ngrohtë në format ngjites që përmban përzierjen e tharë-të ngrirë prej të paktën tendosje bakteriale *Streptococcus salivarius* DSM 23307 dhe simetikone, dhe/ose PEG-14 dimetikone, përmban më tej tendosjen bakteriale *Streptococcus oralis* 89a në raportin prej 98:2 të shprehur si cfu.

(11) **8790**

(97) EP2454198 / 27/08/2019

(96) 10730473.5 / 11/07/2010

(22) 20/11/2019

(21) AL/P/ 2019/814

(54) **METODE DHE IMPJANT PER HIDROLIZE TERMIKE DHE SHPERTHIMI I GAZIT TE BIOMASES**

09/01/2020

(30) NOA 20092647 12/07/2009 NO

(71) Cambi Technology AS

Postboks 78, 1371 Asker, NO

(72) NILSEN, Pål, Jahre (Bjørneroa 5, N-3472 Bødalen); SOLHEIM, Odd, Egil (Skustadgate 45, N-1395 Hvalstad) ;WALLEY, Paul (40 Grange RoadBiddulph, Stoke on Trent Staffordshire S78 7RY)

(74) Vladimir Nika

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

(57)

1. Metodë për hidrolizë termike dhe shpërthim i avullit të biomasës, metodë që përfshin fazat e mëposhtme:

- (i) furnizimi i biomasës afërsisht në mënyrë të vazhduar në një fazë të parë parangrohjeje dhe ngrohja e biomasës,
- (ii) transportimi i biomasës së parangrohur në të paktën dy reaktorë,
- (iii) ngrohjen dhe mbajtjen në presion të reaktorit (reaktorëve) me furnizim me avull,
- (iv) mbajtja e reaktorit (reaktorëve) në një temperaturë dhe presion të caktuar për një kohë të caktuar,
- (v) transportimi i biomasës së ngrohur dhe nën presion nga reaktori (reaktorët) drejt një rezervuari të parë dekomprimimi me anë të një pipëze pa ndonjë zvogëlim të ndjeshëm të presionit të reaktorit midis reaktorit (reaktorëve) dhe pipëzës, para heqjes së shpejtë të presionit në biomasë me anë të pipëzës, kështu që biomasa dekompozohet në rezervuarin e dekomprimimit,
- (vi) transportimi i avullit nga rezervuari i parë i dekomprimimit te rezervuari i parangrohjes,
- (vii) transportimi i biomasës nga rezervuari i parë i dekomprimimit te një rezervuar i dytë dekomprimimi në një presion më të ulët se presioni në rezervuarin e parë të dekomprimimit, duke e mbajtur nën presion në rezervuarin e dytë të dekomprimimit kështu që presioni në rezervuarin e dytë të dekomprimimit është 0,3-0,8 bar abs,
- (viii) transportimi i avullit nga rezervuari i dytë i dekomprimimit në rezervuarin e parangrohjes dhe/ose në reaktor për ngrohjen e tyre,
- (ix) transportimi i biomasës së trajtuar në një instalim në rrjedhën e poshtme për trajtim të mëtejshëm.

2. Metodë sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** ulja e presionit në fazën (v) është në intervalin 2-13 bar dhe ulja e presionit në fazën (vi) është në intervalin 0.4-1.6 bar.

3. Metodë sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** presioni në reaktor është 4-14 bar.

4. Metodë sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** presioni në rezervuarin e parë të dekomprimimit është 1.2-2 bar abs.

5. Metodë sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** numri i reaktorëve rradhazi është tre dhe se faza (ii) ka një kohëzgjatje prej rreth 15 minutash, faza (iv) ka një kohëzgjatje prej rreth 20 minutash dhe faza (v) ka një kohëzgjatje prej rreth 10 minutash.

6. Metodë sipas pretendimit 5, **karakterizuar në atë që** kur mbaron mbushja e reaktorit të parë mbushja e reaktorit të dytë fillon menjëherë dhe kur reaktori i dytë është i mbushur, fillon mbushja e reaktorit të tretë dhe kjo sekuencë përsëritet vazhdimisht.

7. Metodë sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** gazrat e pa kondensuar kthehen nga reaktori në rezervuarin e parangrohjes dhe pas kësaj gazrat e pa kondensuar drejtohen nga rezervuari i parangrohjes në fazën e trajtimit në vazhdim.

8. Impjant për hidrolizën termike të biomasës, ku impjanti përmban një rezervuar parangrohjeje (2) për parangrohjen e biomasës (1) në një temperaturë të dëshiruar, dy ose më shumë reaktorë (5) të lidhur me rezervuarin e parangrohjes dhe një ose më shumë rezervuarë dekomprimimi (9, 20) të lidhur me reaktorin (reaktorët) për dekomprimimin e biomasës, **karakterizuar në atë që** impjanti përmban një linjë furnizimi me avull (6) që furnizon me avull nga një burim furnizimi me avull, të paktën, dy reaktorë (5), një linjë (24) që çon biomasën nën presion nga reaktori (reaktorët) (5) te një pipëz (8) në rezervuarin e parë të dekomprimimit (9), pa ulje të ndjeshme të presionit, për uljen e presionit në biomasën nga reaktori (5) dhe një linjë (10) për furnizimin me avull nga rezervuari i dekomprimimit (9) në rezervuarin e parangrohjes

(2) dhe një rezervuar të dytë dekomprimimi (20) të lidhur me rezervuarin e parë të dekomprimimit (9) për uljen e presionit në biomasë nga rezervuari i parë i dekomprimimit (9), rezervuari i dytë i dekomprimimit (20) mbahet nën presion dhe është i lidhur me rezervuarin e parangrohjes (2) me një linjë (23) për kthimin e avullit nga rezervuari i dytë i dekomprimimit (20) në rezervuarin e parangrohjes (2).

9. Impjant sipas pretendimit 8, **karakterizuar në atë që** rezervuari i parangrohjes (2) është i lidhur me një cikël pompe përzjerëse (3) për qarkullimin e biomasës së parangrohur, **në atë që** linja e kthimit të avullit (23) nga rezervuari i dytë i dekomprimimit (20) është e lidhur me qarkun e pompës përzjerëse (3) përmes një nxjerrësi (18) dhe/ose **në atë që** linja e kthimit të avullit (23) nga rezervuari i dytë i dekomprimimit (20) është e lidhur përmes një nxjerrësi (17) me linjën e furnizimit me avull (6) për furnizimin me avull të reaktorit (reaktorëve) (5).

10. Impjant sipas pretendimit 8, **karakterizuar në atë që** linja e kthimit të avullit (23) nga rezervuari i dytë i dekomprimimit është e lidhur me një ose më shumë kompresorë për komprimimin e avullit nga rezervuari i dytë i dekomprimimit (20) dhe çon avullin e komprimuar te rezervuari i parangrohjes (2) dhe/ose te reaktorët (5).

11. Impjant sipas secilit prej pretendimeve 8-10, **karakterizuar në atë që** të paktën dy reaktorë (5) janë të lidhur me rezervuarin e parangrohjes (2) me një linjë (21) për gazrat e pa kondensuar dhe **në atë që** rezervuari i ringrohjes (2) përfshin një linjë (25) për të çuar gazrat e pa kondensuar në një instalim trajtimi në rrjedhën e poshtme.

12. Impjant sipas secilit prej pretendimeve 8-11, **karakterizuar në atë që** rezervuari i parë i dekomprimimit (9) përmban një ose më shumë pipëza (8) për furnizimin e biomasës së hidrolizuar nga, të paktën, një reaktor (5) për të arritur një ulje maksimale të presionit dhe dekompozimin e biomasës.

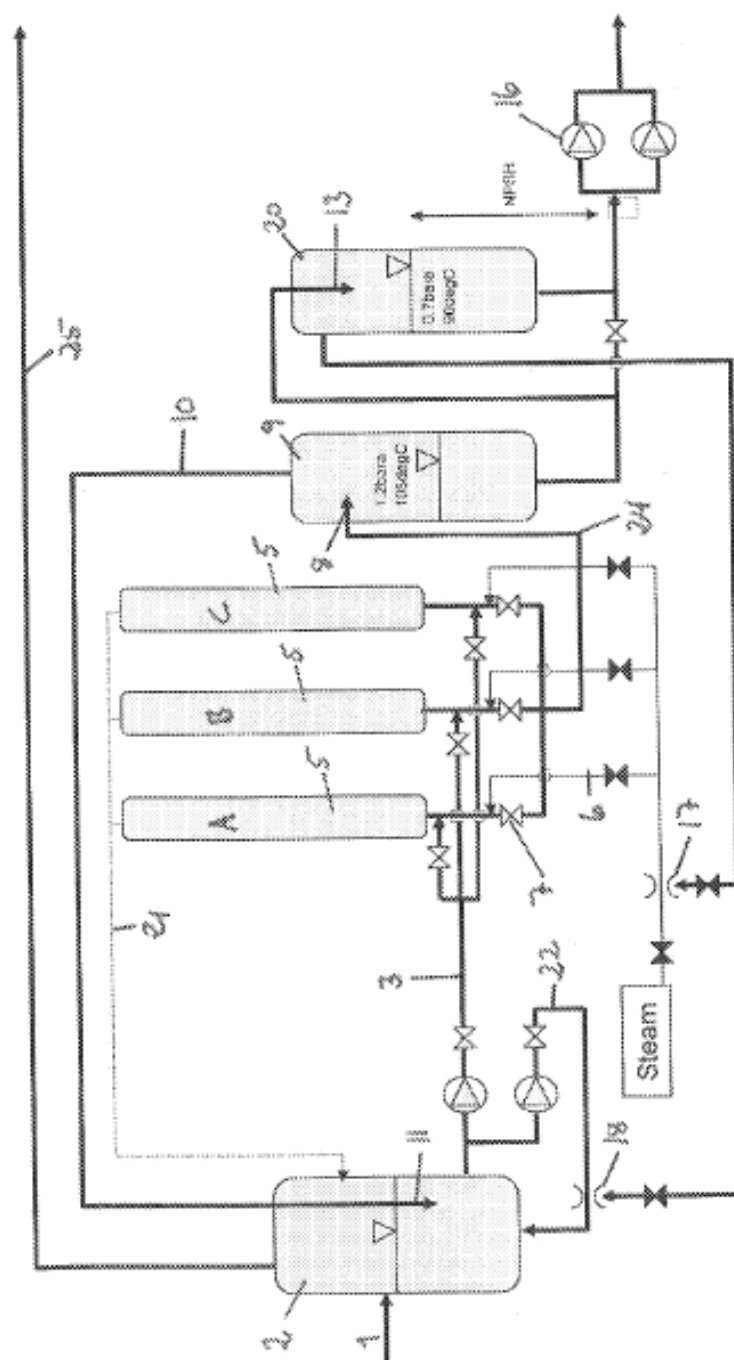
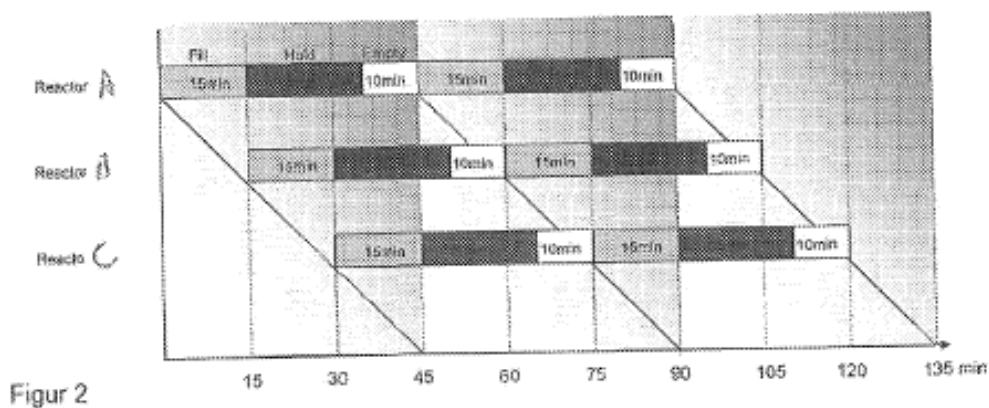
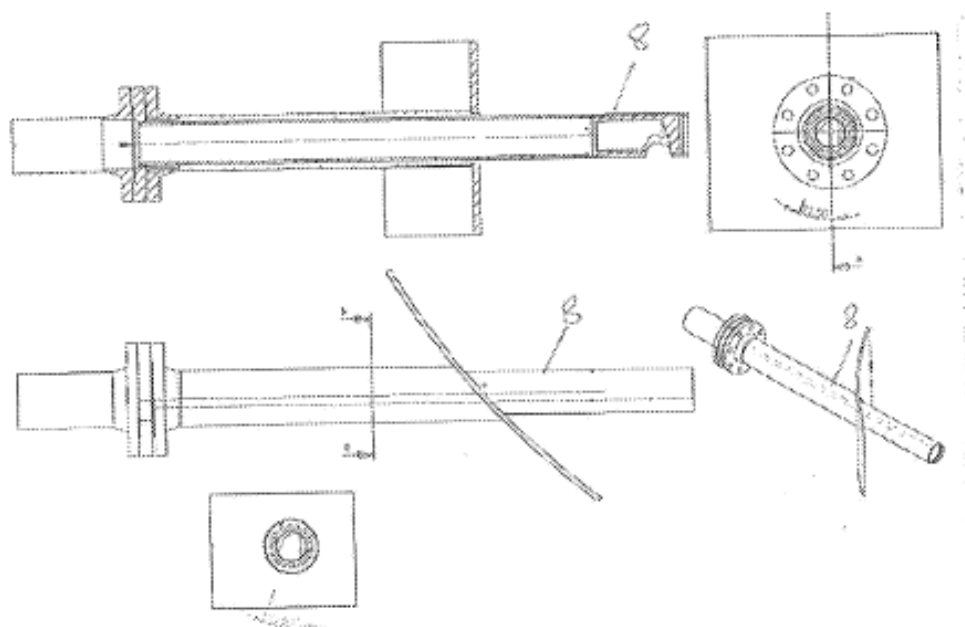


fig.1



Figur 2



Figur 3

(11) 8803

(97) EP2994269 / 04/09/2019

(96) 13750749.7 / 06/05/2013

(22) 03/12/2019

(21) AL/P/ 2019/842

(54) PAJISJE PËR PËRZJERJEN E GRIMCAVE TË AKULLIT TË THATË ME NJË RRJEDHJE NË GJENDJE TË GAZTË

15/01/2020

(30)

(71) ICS Ice Cleaning Systems S.r.o.

Robotnícka 2192, 017 01 Povazská Bystrica, SK

(72) KUBIS, Ivan (Rozkvet 2038/76, 017 01 Povazská Bystrica); BAKALA, L'udovít (M. R. Stefánika 149/31, 017 01 Povazská Bystrica) ;GABRIS, Peter (Hliny 1235/58, 017 01 Povazská Bystrica)

(74) Irma Cami

Rr. "Besim Alla", Pall. "Dilo' shk.2, Ap.25, Yzberisht,Tiranë

(57)

1. Pajisja për përzjerjen e grimcave të akullit të thatë dhe një rrjedhjeje në gjendje të gaztë, e cila përbëhet nga një element ushqyer (2) që rrotullohet brenda strukturës të fiksuar (1) që ka daljet (12, 13) për kalimin e rrjedhjes në gjendje të gaztë dhe/ose të rrjedhjes në gjendje të gaztë me grimca të ngurta, një element mbajtës (3) midis strukturës fikse (1) dhe elementit ushqyes (2) të pozicionuar në mënyrë rrotulluese **karakterizohet nga ajo që** elementi mbështetës (3) është një membranë elastike e palëvizëshme (3), ku struktura mbështetëse (1) është anash membranës elastike (3) e pajisur me të paktën një dhomë presioni të izoluar mirë (14) e lidhur me daljen (13) për rrjedhjeje në gjendje të gaztë dhe/ose daljen (12) për rrjedhjeje në gjendje të gaztë me grimca të ngurta.
2. Pajisja për përzjerjen e grimcave të akullit të thatë dhe një rrjedhjejeje në gjendje të gaztë sipas pretendimit 1, **karakterizohet nga ajo që** struktura e fiksuar (1) ka pllakat e fiksuara (1a, 1b) dhe të larguara nga elementët (34) duke mbajtur një largësi të qëndrueshme midis pllakave të fiksuara (1a, 1b).

(11) **8804**

(97) EP3110425 / 13/11/2019

(96) 15713215.0 / 02/03/2015

(22) 03/12/2019

(21) AL/P/ 2019/843

(54) **PËRBËRËS OFTALMIK I QËNDRUESHËM, VEÇANËRISHT PËR TRAJTIMIN E SINDROMËS SË SYRIT TË THATË**

15/01/2020

(30) 1451662 28/02/2014 FR

(71) Laboratoires Théa and Medical University Of Vienna

12, Rue Louis Blériot Zone Industrielle du Brezet, 63100 Clermont-Ferrand, FR ;Spitalgasse 23, 1090 Vienna, AT

(72) MERCIER, Fabrice (34 Avenue Léon Blum, F-63000 Clermont-Ferrand) ;SCHMETTERER, Léopold (Schönbrunner Schlosstrasse 44/6, A-1120 Vienna)

(74) Irma Cami

Rr. "Besim Alla", Pall. "Dilo' shk.2, Ap.25, Yzberisht,Tiranë

(57)

- 1- Një përbërës oftalmik i përbërë prej acidit hialuronik, ose prej një kripe të saj, me peshë molekulare të përfshirë mes 100 dhe 800 kDa dhe një oligosakarid.
- 2- Përbërësi sipas pretendimit 1, **karakterizohet nga ajo që** oligosakaridi është një diholosid.

- 3- Përbërësi sipas pretendimit 1ose 2, **karakterizohet nga ajo që** acidi hialuronik ose një nga kriprat e tij përmbahet mes 0.05 dhe 0.5 g në 100 ml të përbërësit, përparësi ka mes 0.1 dhe 0.2 g/100ml, akoma më shumë përparësi ka 0.15 g/100ml.
- 4- Përbërësi sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizohet nga ajo që** oligosakaridi përmbahet midis 0.5 dhe 5 g në 100 ml në përbërës, përparësi ka midis 2 dhe 4 g/100ml.
- 5- Përbërësi sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizohet nga ajo që** përbërësi shfaq vizkozitin në 25 °C më të ulët se 50 mPa.s, përparësi ka të përfshihet midis 2 dhe 15 mPa.s.
- 6- Përbërësi sipas njërës prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizohet nga ajo që** nuk përmban asnjë agjent konservues të tipit antimikrob.
- 7- Përbërësi sipas pretendimit 1 deri në 6, **karakterizohet nga ajo që** përbërësi nuk përmban asnjë lloj agjenti tjetër oftalmik aktiv.
- 8- Përbërësi sipas pretendimit 1 deri në 6, **karakterizohet nga ajo që** përbërësi përfshin një nga agjentët aktiv të përfshirë në grupin e mëposhtëm: aceclidin, acetazolamid, aciclovir, anecortav, apraclonidin, atropin, azapentacen, azelastin, bacitracin, befunolol, betamethason, betaxolol, bimatoprost, brimonidin, brinzolamid, carbachol, carteolol, celecoxib, kloramfenicol, klortetracyclin, ciprofloxacina, cromoglycat, cyclopentolat, cyclosporin, dapiprazol, demecarium, dexamethason, diclofenac, diklorfenamid, dipivefrin, dorzolamid, jodidi ekotropik, emedastin, epinastin, epinefrin, erythromycin, ethoxzolamid, eucatropin, fludrocortison, fluorometholon, flurbiprofen, fomivirsin, framycetin, ganciclovir, gatifloxacina, gentamycin, homatropin, hydrocortison, idoxuridin, indomethacin, isofluorophate, ketorolac, ketotifen, latanoprost, levobetaxolol, levobunolol, levocabastin, levofloxacina, lodoxamid, loteprednol, medrysone, methazolamid, metipranolol, moxifloxacina, nafazoline, natamycine, nedocromil, neomycine, norfloxacina, ofloxacina, olopatadin, oxymetazolin, pemirolast, pegaptanib, fenilefrin, fizostigmin, pilocarpin, pindolol, pirenoxin, polymyxin B, prednisolon, proparacain, ranibizumab, rimexolon, scopolamin, sezolamid, skualamin, sulfacetamid, suprofen, tetracain, tetracyclin, tetrahydrozolin, tetrazyolin, timolol, tobramycin, travoprost, triamcinulon, trifluoromethazolarnid, trifluridin, trimetoprim, tropicamide, unoproston, vidarbin, ksilometazolin, kripra të aprovuara farmaceutike, ose ndonjë kombinim i tyre.
- 9- Përbërësi sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme përdoret për trajtimin e sëmundjeve të syrit, të tilla si syri i thatë.

FIELD OF THE INVENTION

This invention proposes an ophthalmic composition for topical application, intended in particular to treat dry eyes. Such a composition comprises hyaluronic acid or a salt thereof with a molecular weight between 100 and 800 kDa, with which an oligosaccharide is associated. Surprisingly, this application reports better persistence of a composition based on such an association.

STATE OF THE TECHNIQUE

Dry eye syndrome, also known as ocular dryness or dry kerato-conjunctivitis (KCS), is a condition in which the tear glands produce an insufficient amount of tears. This causes discomfort of the eye, accompanied by itching, tingling and/or burning sensations.

Dry eyes can result from abnormal tear glands, inflammation of the eyelids, inflammation of the eyelids, allergy-related eye inflammation, refractive surgery (including laser surgery), deficiency of certain lipids in the daily diet, prolonged wearing of contact lenses, hormonal alteration, autoimmune disease, or side effects of certain drugs.

In the treatment of dry eyes, the application of artificial tears, also known as lubricating or moisturizing eye drops, provides local but short-lasting relief without solving the problem from a systemic point of view: they do not help the body to improve the quantity or quality of tears and are only a temporary alternative. Artificial tears of low to medium viscosity are generally based on polyvinyl alcohols or cellulosic derivatives, while those of higher viscosity contain carbomers or hyaluronic acid.

Thus, hyaluronic acid is now widely used in topical formulations for dry eye syndrome treatment.

Hyaluronic acid is used in eye drops for the moisturizing of the cornea wherein its "barrier" effect with respect to friction reduces the pain caused by dry eyes. It forms a transparent, lubricating and wetting film on the surface of the eye, protecting the cornea from drying out. These properties offer effective relief of functional signs and allow fewer daily instillations for the patient.

Thus, many patients are not relieved by the simple artificial tears or physiological serum that pharmacists or some doctors advise. Their eyes are too dry and need a more effective substance, which works longer than for about ten minutes. In most cases, they are then advised to use eye drops based on hyaluronic acid. Hyaluronic acid is a natural substance, already present in the body. It is very viscous and in the body, increases the "sliding effect" of the joints between one another. It is quite logical that laboratories have used this product to create more effective eye drops than conventional drops. Studies show that these eye drops are very well accepted by even the driest eyes. After instillation, a slight discomfort of between a few seconds and a few minutes may appear. Vision becomes slightly blurred. It is therefore better not to use the product "in an emergency", before taking the road. The discomfort disappears very quickly and the product persists for much longer than simple eye drops. The action time depends on how dry the eyes are. As a general rule, simple eye drops are effective for 10 to 15 minutes while the action of hyaluronic acid lasts rather for 45 minutes to 1 hour.

The conclusion is that hyaluronic acid-based eye drops are effective for light to moderate dry eye. Patients with severe eye dryness may also find it worthwhile but must generally turn to different products, such as immunosuppressive eye drops such as cyclosporine.

With respect to hyaluronic acid, however, there is the problem of its limited action time and the need for

the patient to repeat instillations every hour or so.

To improve the efficacy of this product, an attempt has been made to adjust its concentration or molecular weight. Indeed, it is accepted that the more concentrated and/or of high molecular weight the hyaluronic acid is, the longer its action will last. It has been noted, however, that an increase in concentration and/or molecular weight causes an increase in the viscosity of the composition containing hyaluronic acid, which results in the patient feeling discomfort and/or displeasure at the time of instillation.

Note that the use in an ophthalmic composition of reticulated hyaluronic acid, which is *a priori* the most stable and persistent form, is not allowed and would not be acceptable: because of its high viscosity, its instillation would be painful and would cause a strong visual hindrance.

Document CN 1 651 090 concerns a matrix based on trehalose and hyaluronic acid for the topical delivery of active molecules in the field of ophthalmology and displays therapeutic efficacy for 4 weeks of a preserved composition.

WAN *et al.* document (Chin. Pharm. J., 43(11), 2008, pp 838-840) describes preserved eye drops containing trehalose and sodium hyaluronate to treat ophthalmoxerosis.

Document CN 101 691 478 describes a lens care solution containing trehalose, possibly sodium hyaluronate as a lubricant, and an antimicrobial agent.

Document CN 101 691 479 describes a lens care solution containing trehalose and possibly sodium hyaluronate as a lubricant, and provides greater comfort for the wearer of pre-treated lenses.

There is therefore an obvious need to develop ophthalmic formulations based on a lubricating and moisturizing polymer such as hyaluronic acid, with better persistence allowing the user to spread out application intervals, without causing any discomfort during or after instillation.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

This is the context of the present invention. Indeed and surprisingly, the applicant found that the addition of an oligosaccharide increased the action duration and therefore the effectiveness of the lubricating polymer in the presence of hyaluronic acid or a salt thereof with a molecular weight between 100 and 800 kDa.

Without wishing to be bound to any theory, it is assumed that reticulation could take place *in vivo* between the lubricant polymer and the oligosaccharide, thus increasing the stability of the polymer without causing any discomfort since this reticulation would take place *in situ*, i.e. post-instillation and possibly gradually. This hypothesis implies the presence of *in vivo*, more precisely at the level of the ocular surface, reticulation activators. These could be naturally generated free radicals, present in even greater quantities in the case of inflammation.

Thus, and in a first aspect, this application describes an ophthalmic composition comprising a lubricant polymer and an oligosaccharide. Depending on the invention, the composition includes hyaluronic acid, or

one of its salts, with a molecular weight between 100 and 800 kDa and an oligosaccharide.

In the context of the application, a lubricating polymer, advantageously moisturizing, is defined as being capable of forming a transparent film on the surface of the eye, in particular because of its water retention capacity.

Advantageously, the said polymer is a polysaccharide, i.e. a polymer consisting of several oses linked together by 0-osidic bonds. Even more advantageously, it is a glycosaminoglycan with a GAG rating.

Moreover, and in a privileged way, the lubricant polymer is a compound of natural and non-synthetic origin.

According to another method of realization, this polymer is not a cellulose derivative, in particular this polymer is not carboxymethylcellulose (CMC).

GAGs have long been referred to as "acid mucopolysaccharides" because of their high water retention capacity ("muco"), their carbohydrate nature ("polysaccharides") and their acidic character resulting from their multiple negative acid charges. They are in fact linear chains (unbranched polymers) sulphates (except hyaluronic acid) composed of the repetition of a basic diholoside always containing a hexosamine (glucosamine (G1cN) or galactosamine (GalN)) and another ose (glucuronic acid (GlcA), iduronic acid (IdoA), galactose (Gal)). Glucosamine is either N-sulphated (G1cNS) or N-acetylated (G1cNac). Galactosamine is always N-acetylated (GaNac).

According to a particular embodiment, said glycosaminoglycan is selected from the group consisting of hyaluronic acid, chondroitin sulphate, dermatan sulphate, keratan sulphate, heparan sulphate (or heparin), or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Hyaluronic acid, which is characterized by the absence of 0-sulphation and having a high molecular weight, is used in the invention, particularly in the form of sodium hyaluronate.

The polymer used will in fact determine the viscosity of the ophthalmic composition. As this viscosity depends both on the polymer concentration and the molecular weight of this polymer, these two factors are adjusted so that the composition has an appropriate viscosity not causing any discomfort (at the time of instillation or after) to the user.

Thus and in an appropriate manner, particularly for hyaluronic acid, the centesimal concentration of the composition in lubricant polymer is less than or equal to 0.5%, advantageously to 0.2%. In other words, the weight of the lubricant polymer advantageously represents at most 0.5 g or even 0.2 g in 100 ml of the composition. In addition, and for efficiency purposes, the centesimal concentration of lubricant polymer is advantageously equal to or higher than 0.05% (0.05g/100ml) or even 0.1% (0.1g/100ml). In other words, and according to a preferred embodiment, the lubricant polymer represents between 0.05 and 0.5 g per 100 ml of the composition, advantageously between 0.1 and 0.2 g/100 ml, for example 0.15 g/100 ml.

As already mentioned, the polymer is preferably in non-reticulated form. In addition, for hyaluronic acid,

the required molecular weight (MW) is between 100 kDa and 800 kDa (medium MW).

The other component of the proposed formulation in this invention is an oligosaccharide. Oligosaccharides, also called oligoholositides or oligositides, are oligomers formed by a number n of ose (or monosaccharide) units, with n generally ranging from 2 to 10. Oligositides can be linear, branched or cyclic.

It is therefore not a polyol of the glycerol or glycerine type.

According to a particular embodiment, oligosaccharide is a diholositide, which can

Comprise two identical (homo) or different (hetero) oses. An open-ended example is rutinosis (rhamnose $\alpha(1-6)$ glucose). Other oligosaccharides of interest include, but are not limited to, trehalose, kojibiosis, nigerosis, maltose, isomaltose, sophorosis, laminaribiosis, cellobiosis and gentibiosis, or even trehalulose, sucrose, turanose, maltulose, leucrose, isomaltulose, gentiobiosis, melibiosis, lactulose, lactose, lactose, rutinose, inulobiosis, 1'2 α -Mannobiosis, 1'3 α -Mannobiose.

Note that these oligosaccharides may have intrinsic properties of interest in the ophthalmic field, in particular an anti-inflammatory, anti-apoptotic, or osmolarity regulation activity and therefore water capture.

In another embodiment, the centesimal concentration of the oligosaccharide composition is less than or equal to 5% by weight of the composition, advantageously to 4%. In other words, the weight of the lubricant polymer advantageously represents at most 5 g or even 4 g in 100 ml of the composition. In addition, and for efficiency purposes, the centesimal concentration of lubricant polymer is advantageously higher or equal to 0.5% (0.5 g/100ml) or even 2% (2 g/100ml). In other words, and according to a preferred embodiment, the lubricant polymer represents between 0.5 and 5 g per 100 ml of the composition, advantageously between 2 and 4 g/100 ml, for example 3 g/100 ml.

In an advantageous way, the composition according to the invention has a viscosity adapted to the targeted topical ophthalmic application.

Thus, the composition according to the invention preferably has a viscosity lower than or equal to 50 mPa.s (cP), or even lower than or equal to 20, 15, 10 or even 5 mPa.s. By adaptation, it is between 2 and 50 mPa.s, advantageously between 2 and 15 mPa.s, even more advantageously between 2 and 10 mPa.s, for example in the order of 5 mPa.s. These values correspond to the values measured with a BROOKFIELD RVDV III mobile rotating viscometer at 25°C.

In practice, this viscosity is advantageously close to the viscosity of human tears, estimated at about 6.5 mPa.s at 20°C and with a velocity gradient close to zero. The application of the solution according to the invention thus does not cause any sensation of discomfort or irritation. Indeed, it has been determined that an easy and unhindered elimination is only possible if the viscosity of the ophthalmic solution / tear mixture is less than 50 mPa.s.

Of course, the composition according to the invention may also contain an additive chosen from the group of non-ionic isotonic agents, antioxidants and/or buffer systems.

Preferably, the solution according to the invention has a neutral pH, advantageously between 6.5 and 7.5.

According to another particular method of realization, it corresponds to a hypotonic to isotonic formulation, with an osmolality advantageously between 170 and 350 mosmol/kg. This characteristic can be obtained, for example, by adding sodium chloride (NaCl). Oligosaccharide, at the concentration used, can also contribute to the regulation of the tonicity of the solution.

In addition, the composition according to the invention may also contain one or more active agents, in a therapeutically effective amount. These may include antibiotics, for example, antibacterials, antifungals, antivirals, immunosuppressants, anti-inflammatory or anti-glaucomatous agents such as prostaglandins, beta-blockers, carbonic anhydrase inhibitors or alpha-adrenergic agonists.

Such an active agent can be chosen from the following group: aceclidine, acetazolamide, aciclovir, anecortave, apraclonidine, atropine, azapentacene, azelastine, bacitracine, befunolol, betamethasone, betaxolol, bimatoprost, brimonidine, brinzolamide, carbachol, carteolol, celecoxib, chloramphenicol, chlortetracycline, ciprofloxacin, cromoglycate, cyclopentolate, cyclosporine, dapiprazole, demecarium, dexamethasone, diclofenac, dichlorphenamide, dipivefrine, dorzolamide, echothiophale, emedastine, epinastine, epinephrine, erythromycin, ethoxzolamide, eucatropine, fludrocortisone, fluorometholone, flurbiprofen, fomivirsin, framycetine, ganciclovir, gatifloxacin, gentamycin, homatropin, hydrocortisone, idoxuridin, indomethacin, isofluorophate, ketorolac, ketotifen, latanoprost, levobetaxolol, levobunolol, levocabastine, levofloxacin, lodoxamide, loteprednol, medrysone, methazolamide, metipranolol, moxifloxacin, naphazoline, natamycin, nedocromil, neomycin, norfloxacin, ofloxacin, olopatadin, oxymetazoline, pemirolast, pegaptanib, phenylephrine, physostigmine, pilocarpine, pindolol, pirenoxin, polymyxin B, prednisolone, proparacaine, ranibizumab, rimexolone, scopolamine, scopolamine, sezolamide, squalamine, sulfacetamide, suprofen, tetracaine, tetracycline, tetrahydrozoline, tetryzoline, timolol, tobramycin, travoprost, triamcinulone, trifluoromethazoline, trifluridine, trimethoprim, tropicamide, unoprostone, vidarbine, xylometazoline, pharmaceutically acceptable salts, or combinations thereof.

As mentioned above, a composition according to the invention persists longer on the surface of the eye. In the presence of an active agent in this composition, it can therefore be considered possible to reduce the concentration of this active agent, compensated by a prolonged action time, and thus potentially reduce the side effects related to this active agent. The combination of polymer/oligosaccharide described in this application, because of its persistence, therefore makes it possible to formulate preparations for prolonged release and to improve the bioavailability of the active agent present.

According to a particular embodiment, the composition according to the invention is free of any

ophthalmic therapeutic active agent, such as those listed above, other than oligosaccharide and lubricating polymer defined in the context of the invention.

Thus, such a composition is useful in the treatment of dry eyes, by increasing the persistence of the lubricant polymer, in particular hyaluronic acid already known for its use in this application.

According to another embodiment, the composition according to the invention is free of antimicrobial preservatives, in particular quaternary ammonium preservatives, in particular benzalkonium chloride (BAK) known for its deleterious effects on the ocular surface. In other words, it is advantageously a so-called unpreserved composition.

Indeed and in a favourable way, a composition according to the invention, without a preservative and in particular BAK, has a surface tension close to that of water, of the order of 70 mN/m. Thus, whereas purified water has a surface tension of 73 mN/m, a composition according to the invention has a surface tension of between 60 and 75 mN/m, advantageously equal to or higher than 60 or even 65 mN/m and lower than equal to 75 or 70 mN/m. For example, a composition containing BAK has a surface tension of less than 40 mN/m.

In the context of the invention, "anti-microbial or anti-microbial preservative" refers to a preservative with anti-microbial properties, i.e. a compound capable of protecting the ophthalmic solution against possible microbial contamination.

Quaternary ammonium compounds, in particular benzalkonium chloride or polyquad, possibly in association with EDTA, are generally used as preservatives.

Other preservatives are for example:

- guanidine-based preservatives (PHMB, chlorhexidine);
- benzyl alcohol;
- parabens (methyl, ethyl, propyl,...) ;
- mercury-based preservatives, such as thimerosal;
- chlorobutanol;
- benzethonium chloride;
- oxidizing preservatives (Purite,...).

In particular in the case of an unpreserved composition, the formulation of the invention is advantageously presented in single-use vials (unidose) or in a multi-dose vial of the type such as Abak® or Comod® or equivalent, such vials allowing the delivery of preservative-free eye drops for several days.

The invention therefore also concerns a single-use (single-dose) or multi-dose vial adapted to unpreserved compositions comprising the ophthalmic solution previously described, for example made of LDPE, advantageously of EP quality and containing no additives.

Another subject of the invention concerns the use of this composition in the treatment of eye disorders and

pathologies.

Thus, the combination of polymeric lubricant and oligosaccharide can be used in the context of dry eyes (or dry eye syndrome), in its moderately severe forms, and possibly for the treatment of eye inflammation. In the case where the composition contains, in addition to this combination, an active agent, the pathology likely to be treated by this active agent may be targeted, in particular on ocular infections, ocular allergies and glaucoma.

A composition according to the invention can be used in humans as well as in animals.

According to a preferred embodiment, this composition is intended for topical application, advantageously by instillation at the level of the eye.

The dosage is adapted to the severity of the disease but generally consists of administering one to several drops per day in the affected eye. As shown in this application, the composition of the proposed formulation allows longer intervals between administrations, particularly when compared to a composition that does not contain oligosaccharide. Thus, a dosage of 5 drops per day and per eye, or even 4, 3, 2 or even 1 drop per day and per eye can be considered.

Thus, and in another aspect, the invention concerns the use of an oligosaccharide to increase the persistence of the ophthalmic composition, advantageously topical (for instillation in the eye), comprising a lubricating polymer.

In general, the persistence of a composition is defined as the length of time during which the composition continues to act, in the absence of repetition of the application.

Thus and advantageously, a composition according to the invention, combining a lubricant polymer and an oligosaccharide, has a persistence at least twice, even 3 times, or even 4 times, or even 5 times higher than that of a composition comprising only the lubricant polymer (composition otherwise identical but lacking oligosaccharide).

In the context of the invention, the persistence of a composition can be evaluated by measuring the thickness of the tear film, advantageously in patients with moderate dry eye syndrome (DES). The tear film thickness (TFT) is measured by high resolution optical coherence (OCT). The protocol is advantageously the one used in the examples of implementation.

Thus, for a comparable efficacy (delay and intensity of increase) on TFT, a composition according to the invention has a prolonged duration of action compared to a composition that is identical in every respect but lacking oligosaccharide, at least by a factor of 2, 3, 4 or even 5 or more.

In other words, at a given time after instillation ranging advantageously from 30 minutes to 4 hours, the efficiency (advantageously estimated by measuring the TFT) of the combination of lubricant polymer and oligosaccharide is greater than that of the lubricant polymer alone. In practice, this extension of efficiency makes it possible to space out the doses, in this case the instillations.

In practice and as shown in this application, the addition of oligosaccharide to the lubricant polymer has a significant advantage in the context of dry eyes.

In another respect, this application reports that the association or combination of a lubricant polymer and an oligosaccharide provides a basis for formulating extended release drug delivery systems to improve the bioavailability, persistence and thus the efficacy of an active agent, in particular as described above.

Thus, this application also describes the use of the combination of a lubricant polymer and an oligosaccharide to increase the persistence of an ophthalmic composition, advantageously topical.

In privileged modes of realization, the polymer and oligosaccharide, both in their nature and concentration, are as described above. The same applies to the composition, both in its ingredients and its application.

The direct consequence of improving the persistence shown in this application is a possible decrease in the frequency of catches. Another consequence, especially when the composition also contains an active agent, is an increase in the effectiveness of this active agent due to its greater persistence and therefore the possibility of reducing its concentration and thus the associated side effects.

EMBODIMENT EXAMPLES

The invention and the advantages that result from it will emerge better from reading the following examples, given by way of illustration, in support of the annexed figure:

Figure 1 illustrates the monitoring, over time, of the thickness of the tear film in the presence of 3 topical ophthalmic compositions, respectively:

- a composition comprising a combination of a lubricant polymer and oligosaccharide (black triangle);
- a composition comprising only a lubricating polymer (black disk);
- a composition without lubricating polymer (white square).

I- Example of a composition according to the invention

1-1/ Composition :

PRODUCT	POSITION	CENTESIMAL FORMULA (g/100ml)
Sodium hyaluronate Non-reticulated 100 < MW < 800 kDa	Lubricating and moisturizing polymer	0.15
Rutinoside	Oligosaccharide	3.00
Sodium chloride	Isotonizing agent	0.26
Trometamol	Buffer agent	0.121
Concentrated hydrochloric acid	PH adjustment	Up to pH 7.2
Water	Vehicle	qsp 100 ml

After preparation, the composition is advantageously sterilized, for example on a sterile filter at 0.2µm.

After sterilization, such a composition can be packaged in a single-dose (or single-use) vial or a multi-dose ABAK® type vial. The single doses are traditionally made of low-density polyethylene (LDPE)

without additives.

1-2/ Composition characteristics:

ANALYSIS	METHODS	CHARACTERISTICS	
		Batch 1:	Batch 2:
General characteristics Appearance (opalescence and colour) pH Osmolalite (mosmol/kg) Viscosity (mPa.s)	Current Eur. pH (2.2.1.) and (2.2.2.2, Method II) Current Eur. pH (2.2.3.) Current Eur. pH (2.2.35.) Internal method (microviscometer)	Opalesc. ref. susp. I Colour < ref. sol B9 (6.6 - 7.5) (290 - 330) (2.0 - 5.0)	Opalesc. ref. susp. I Colour < ref. sol B9 6.0 - 7.5 170 - 230 5.0 - 15.0
Identification Sodium hyaluronate	A. Internal method based on HPLC B. Internal method based on HPLC	Chromatogram identical to that of the standard White precipitate	Chromatogram identical to that of the standard White precipitate
Test Sodium hyaluronate (g/100 mL)	internal method based on HPLC	0.1425 - 0.1575 (95 % - 105 %)	0.285 - 0.31 (95 % - 110%)
Sterility	Current Eur. pH (2.6.1.)	Sterile	Sterile

It appears that the solution obtained has the following advantages:

- a neutral pH;
- an isotonic hypotonic to isotonic formulation;
- a viscosity close to human tears. Indeed, the viscosity in human tears at 20°C would be about 6.5 mPa.s with a velocity gradient close to zero (+/- 90 mPa.s at 32°C for rabbits). However, the force exerted by the eyelids during a normal blink is about 0.2N and during a blink force about 0.7 - 0.8N. When the eyelids have to exert, during a blink, a force equal to or greater than 0.9N, the patient experiences a sensation of discomfort and irritation. These sensations are caused by reflex blinks that induce rapid elimination through tears. Easy elimination without discomfort is only possible if the viscosity of the ophthalmic composition/tears mixture is less than 50mPa.s, which is the case in the presence of a composition according to the invention.

1-3/ Composition characteristics:

The formulation is stable for at least 24 months when stored at room temperature.

1-4/ Ocular toxicity:

An eye irritation test with repeated exposures was performed to determine the irritation potential of the composition according to the invention, following repeated instillations in rabbit's eye tissues. This study was carried out in accordance with the requirements of the ISO 10993 standard: Biological Evaluation of Medical Devices, Part 10 (2010): Tests for Irritation and skin sensitization.

Under the conditions of this study, the composition according to the invention meets the requirements of the above test.

1-5/ Composition characteristics:

A test was carried out to assess the potential of the composition according to the invention to induce delayed dermal sensitization. This study was carried out on guinea pigs using the ISO 10993 standard maximization method and the currently applicable good laboratory practices.

Under the conditions of this study, the composition according to the invention meets the requirements of the above test.

II- Study of the effectiveness of a composition according to the invention:

To assess the effectiveness of a composition according to the invention similar to that of the example **I** but in which the oligosaccharide is trehalose, it has been compared to a so-called standard composition, based on hyaluronic acid, traditionally used in the treatment of dry eyes.

PRODUCT	POSITION	CENTESIMAL FORMULA (g/100m1)
Sodium hyaluronate Non-reticulated 100 < MW < 800 kDa	Lubricating and moisturizing polymer	0.15
Sodium chloride	Isotonizing agent	0.88
Trometamol	Buffer agent	0.121
Concentrated hydrochloric acid (1N)	PH adjustment	Up to pH 7.2
Water	Vehicle	qsp 100 ml

Purpose: The purpose of this study is to test the effect of a single administration of 3 different tear substitutes on the thickness of the tear film in patients with moderate dry eye syndrome (MLS).

Method: The study is conducted according to a random, double-blind scheme and controlled with active treatment. Patients with moderate DES are included and randomly distributed to receive either eye drops containing a composition according to the unpreserved invention or unpreserved drops containing the hyaluronic acid alone (see composition above) or containing sodium chloride (NaCl at 0.9%; control) whose formula is given below:

PRODUCT	CENTESIMAL FORMULA (g/100m1)
Active: Sodium chloride*	0.9
Excipients: Disodium phosphate dodecahydrate Sodium dihydrogen phosphate dihydrate Water for injection	0.317 0.067 q.s. 100 mL

The tear film thickness (TFT) is measured by high resolution optical coherence tomography (OCT). Measurements are made before instillation and then 10 minutes, 20 minutes, 40 minutes, 60 minutes (1

hour), 120 minutes (2 hours) and 240 minutes (4 hours) after administration of the composition. In addition, the tear film Break Up Time (BUT), Schirmer's test and subjective parameters were assessed.

Results: As shown in Figure 1, the administration of the lubricant, in this case hyaluronic acid, significantly increases the TFT in the group that has been given the composition according to the invention or a composition based on hyaluronic acid alone, while no significant change is observed after administration of sodium chloride. In addition and for the 2 groups in which there is an increase, the TFT peak is observed 10 minutes after administration.

On the other hand, the increase in TFT caused by the combination present in a composition according to the invention lasts significantly longer (up to 4 hours) than that observed with the formulation containing only hyaluronic acid (up to about 40 minutes).

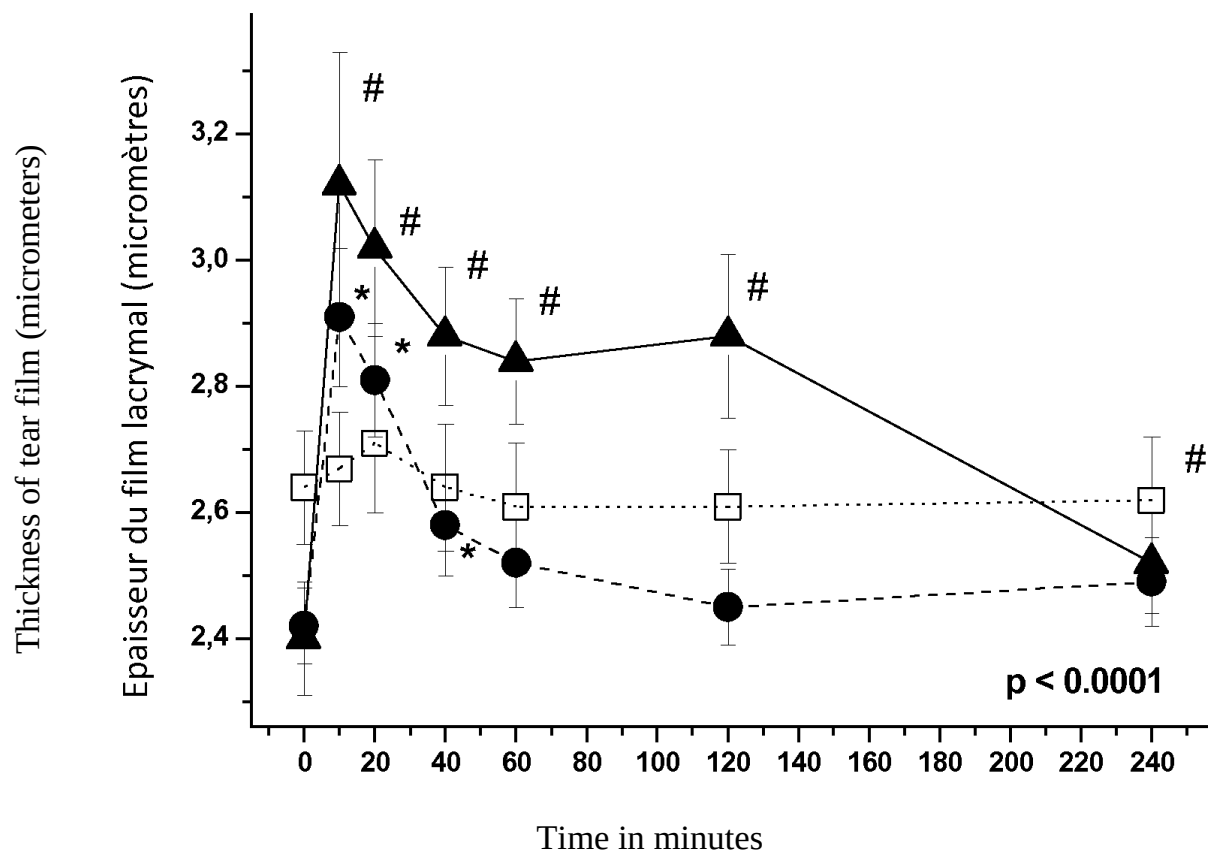
No significant differences between the 3 treatments were observed for the BUT and Schirmer's test.

Conclusions: According to this study, a composition based on the invention is as effective as a conventional solution based on hyaluronic acid and has a significantly longer duration of action, by at least a factor of 5. In practice and for a patient, it is possible to consider significant spacing of instillation intervals for the same comfort. It should be noted that for the treatment of severe dry eye syndrome, the usual dosage is an instillation as many times as necessary, which is very restrictive for the patient hence the use of gels that are uncomfortable at instillation and very difficult to instil (the formation of a "calibrated" drop is very difficult). A composition according to the invention therefore makes it possible to solve this problem.

PRETENDIMET

1. Një përbërës oftalmik i përbërë prej acidit hialuronik, ose prej një kripe të saj, me peshë molekulare të përfshirë mes 100 dhe 800 kDa dhe një oligosakarid.
2. Përbërësi sipas pretendimit 1, **karakterizohet nga ajo që** oligosakaridi është një diholosid.
3. Përbërësi sipas pretendimit 1ose 2, **karakterizohet nga ajo që** acidi hialuronik ose një nga kriprat e tij përmbahet mes 0.05 dhe 0.5 g në 100 ml të përbërësit, përparësi ka mes 0.1 dhe 0.2 g/100ml, akoma më shumë përparësi ka 0.15 g/100ml.
4. Përbërësi sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizohet nga ajo që** oligosakaridi përmbahet midis 0.5 dhe 5 g në 100 ml në përbërës, përparësi ka midis 2 dhe 4 g/100ml, akoma më shumë perparësi ka 3g/100ml.

5. Përbërësi sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme, **karakterizohet nga ajo që** përbërësi shfaq vizkozitetin në 25 °C më të ulët se 50 mPa.s, përparësi ka të përfshihet midis 2 dhe 15 mPa.s.
6. Përbërësi sipas njërës prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizohet nga ajo që** nuk përmban asnjë agjent konservues të tipit antimikrob.
7. Përbërësi sipas pretendimit 1 deri në 6, **karakterizohet nga ajo që** përbërësi nuk përmban asnjë lloj agjenti tjetër oftalmik aktiv.
8. Përbërësi sipas pretendimit 1 deri në 6, **karakterizohet nga ajo që** përbërësi përfshin një nga agjentët aktiv të përfshirë në grupin e mëposhtëm: aceclidin, acetazolamid, aciclovir, anecortav, apraclonidin, atropin, azapentacen, azelastin, bacitracin, befunolol, betamethason, betaxolol, bimatoprost, brimonidin, brinzolamid, carbachol, carteolol, celecoxib, kloramfenicol, klortetracyclin, ciprofloxacin, cromoglycat, cyclopentolat, cyclosporin, dapiprazol, demecarium, dexamethason, diclofenac, diklorfenamid, dipivefrin, dorzolamid, jodidi ekotropik, emedastin, epinastin, epinefrin, erythromycin, ethoxzolamid, eucatropin, fludrocortison, fluorometholon, flurbiprofen, fomivirsin, framycetin, ganciclovir, gatifloxacin, gentamycin, homatropin, hydrocortison, idoxuridin, indomethacin, isofluorophate, ketorolac, ketotifen, latanoprost, levobetaxolol, levobunolol, levocabastin, levofloxacin, lodoxamid, loteprednol, medryson, methazolamid, metipranolol, moxifloxacin, nafazoline, natamycine, nedocromil, neomycine, norfloxacin, ofloxacin, olopatadin, oxymetazolin, pemirolast, pegaptanib, fenilefrin, fizostigmin, pilocarpin, pindolol, pirenoxin, polymyxin B, prednisolon, proparacain, ranibizumab, rimexolon, scopolamin, sezolamid, skualamin, sulfacetamid, suprofen, tetracain, tetracyclin, tetrahydrozolin, tetryzolin, timolol, tobramycin, travoprost, triamcinulon, trifluoromethazolarnid, trifluridin, trimetoprim, tropicamide, unoproston, vidarbin, ksilometazolin, kripra të aprovuara farmaceutike, ose ndonjë kombinim i tyre.
9. Përbërësi sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme përdoret për trajtimin e sëmundjeve të syrit, të tilla si syri i thatë.

**Figure 1**

APLIKIME PËR CERTIFIKATË TË MBROJTJES SHITESË

(11) **4209**

(11) 4180

(97) EP1666481 / 18/09/2012

(96) 05015454.1 / 29/05/2002

(21) AL/P/ 2012/4209

(22) 02/10/2012

(54) **3-((3R,4R)-4-Metil-3-[metil-(7H-pirrolo[2.3-d]pirimidin-4-il)-3-okso-propionitrile si inhibitore te kinases proteinike.**

(30) US294775 P 31/05/2001 US and US341048 P 06/12/2001 US

(73) Pfizer Products Inc.

Eastern Point Road Groton, CT 06340 , US

(72) Koecher, Christian (Weizacker 17 1717 St Ursen); Vries, Ton (Troelstralaan 56 9722 JM Groningen); Flanagan, Mark Edwards, Pfizer Global Rsearch (& Develop, Eastern Point Rd Groton Connecticut 06340); Munchhof, Michael John, Pfizer Global Rsearch (& Develop, Eastern Point Rd Groton Connecticut 06340); Wilcox, Glenn Ernest, Pfizer Global Rsearch (& Develop, Eastern Point Rd Groton Connecticut 06340)

(18) 29/05/2022

(74) Eno DODBIBA

RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

REVOKIME

(11) **5360**

(97) EP2516434 / 27/05/2015

(96) 10800835.0 / 17/12/2010

(22) 19/08/2015

(21) AL/P/ 2015/321

(54) **Pirrolidinone heteroaromatike të bashkuara si frenues syk**
02/10/2015

(30) US289969P 23/12/2009 US and US386964P 27/09/2010 US

(71) Takeda Pharmaceutical Company Limited

1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 / JP, JP

(72) DONG, Qing (Takeda San Diego Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 / US); ARIKAWA, Yasuyoshi (Takeda San Diego Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 / US); JONES, Benjamin (Takeda San Diego Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 / US); LAM, Betty (Takeda San Diego Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 / US); NIE, Zhe (Takeda San Diego Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 / US); SMITH, Christopher (Takeda San Diego Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 / US); TAKAHASHI, Masashi (Takeda San Diego Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 / US) ;FEHER, Victoria (Takeda San Diego Inc. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 / US)

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë