



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 7/2020
Tiranë më, 9 Mars 2020

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Transferim i pronesisë	204
Change of Ownership	
Ndryshimi i emrit të pronarit/aplikantit.....	206
Change of name	
Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....	208
Change of address	
Ndryshime në pretendime.....	211
Change of claims	
Aplikime për Certifikata të Mbrojtjes Shtesë.....	213
SPC Renewal	
Korrigjime (ndryshim emri)	215
Corrections (change of name)	
Korrigjime (transferim pronësie)	217
Corrections (change of ownership)	
Korrigjime (patenta të lëshuara)	219
Corrections (grant)	

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
Kyrguzstan / 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) **8893**

(97) EP3161007 / 07/08/2019

(96) 15732228.0 / 25/06/2015

(22) 19/08/2019

(21) AL/P/ 2019/587

(54) **KONSTRUKTE TE ANTITRUPAVE MULTISPECIFIKE**

24/02/2020

(30) 201411320 25/06/2014 GB

(71) UCB Biopharma SPRL

60, Allée de la Recherche, 1070 Brussels, BE

(72) HUMPHREYS, David Paul (IPDUCB Celltech208 Bath Road, SloughBerkshire SL1 3WE); BHATTA, Pallavi (IPDUCB Celltech208 Bath Road, SloughBerkshire SL1 3WE);

DAVE, Emma (IPDUCB Celltech208 Bath Road, SloughBerkshire SL1 3WE) ;HEYWOOD, Sam Philip (IPDUCB Celltech208 Bath Road, SloughBerkshire SL1 3WE)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Molekulë antitrupi multi-specifike që përmban ose që përbëhet nga:

a) zinxhir polipeptid i formulës (I):

$V_H - CH_1 - X - V_1$;

dhe

b) zinxhir polipeptid i formulës (II):

$V_L - C_L - Y - V_2$;

ku:

V_H përfaqëson një fushë variabël zinxhiri të rëndë;

CH_1 përfaqëson një fushë të një zone konstante zinxhiri të rëndë, për shembull fusha 1 e saj;

X përfaqëson një lidhës ose lidhje;

Y përfaqëson një lidhës ose lidhje;

V_1 përfaqëson dsFv ose dsscFv;

V_L përfaqëson fushë variabël zinxhiri të lehtë;

C_L përfaqëson fushë nga një zonë konstante zinxhiri të lehtë, si Ckappa;

V_2 përfaqëson dsFv ose dsscFv.

2. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas pretendimit 1, ku X është lidhës.

3. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 2, ku Y është lidhës.

4. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 3, ku V_1 është dsFv dhe V_2 është dsFv.

5. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 3, ku V_1 është dsscFv dhe V_2 është dsscFv.

6. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 3, ku V_1 është dsscFv dhe V_2 është dsFv, ose ku V_1 është dsFv dhe V_2 është dsscFv.
7. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 6, ku fusha variabël e zinxhirit të lehtë ose fusha variabël e zinxhirit të rëndë të V_1 është bashkangjitur me X, për shembull nëpërmjet lidhjes peptid.
8. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 7, fusha variabël e zinxhirit të lehtë ose fusha variabël e zinxhirit të rëndë V_2 është bashkangjitur me Y, për shembull nëpërmjet lidhjes peptid.
9. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 8, fusha variabël e zinxhirit të lehtë ose fusha variabël e zinxhirit të rëndë të V_1 dhe/ose fushat variabël të zinxhirit të lehtë dhe zinxhirit të rëndë të V_2 janë lidhur nga një lidhje disulfide midis dy mbetjeve cistein të projektuara.
10. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1-9, ku fushat variabël të zinxhirit të lehtë dhe zinxhirit të rëndë të V_1 dhe/ose V_2 janë lidhur nga një lidhje disulfid midis dy mbetjeve cistein, ku pozicioni i palës së mbetjeve të cistein është zgjedhur nga grupi që përbehet nga: V_H37 dhe V_L95 , V_H44 dhe V_L100 , V_H44 dhe V_L105 , V_H45 dhe V_L87 , V_H100 dhe V_L50 , V_H100b dhe V_L49 , V_H98 dhe V_L46 , V_H101 dhe V_L46 , V_H105 dhe V_L43 dhe V_H106 dhe V_L57 (numërimi sipas Kabat), ku vlerat V_H dhe V_L janë zgjedhur në mënyrë të pavarur me V_1 ose V_2 të dhëna.
11. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas pretendimit 10, ku pozicioni i palës së mbetjeve të cistein të projektuar është V_H44 dhe V_L100 .
12. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 11, ku X është një lidhës peptid.
13. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas pretendimit 12 ku X është lidhës peptid i zgjedhur nga SEQ ID NO: 1, 2, 69 dhe 70.
14. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 13, ku Y është lidhës peptid.
15. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas pretendimit 14, ku Y është lidhës peptid i zgjedhur nga SEQ ID NO: 1, 2, 69 dhe 70.
16. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 15 që është tri-specifik.
17. Molekula antitrupi tri-specifike sipas pretendimit 16 ku secili nga tre fushat lidhëse lidh antigjene të ndryshëm.
18. Polinukleotid që kodon një molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 17.

19. Vektor që përmban polinukleotid të përcaktuar në pretendimin 18.
20. Qelizë pritëse që përmban polinukleotid ose vektor të pretendimit 18 ose 19 respektivisht.
21. Qelizë pritëse që përmban dy ose tre vektorë, cdo vektor përmban polinukleotid që kodon zinxhir të ndryshëm polipeptid të një molekule antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 17.
22. Proces që përmban shprehjen e një molekule antitrup multi-specifike nga një qelizë pritëse të përcaktuar në pretendimin 20 ose pretendimin 21.
23. Përbërje farmaceutike që përmban një molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 17 dhe të paktën një eksipient.
24. Molekulë antitrupi multi-specifike sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 17 ose përbërje farmaceutike sipas pretendimit 23 për përdorim në trajtim.

(11) **8678**

(97) EP2628080 / 12/06/2019

(96) 11768015.7 / 13/10/2011

(22) 02/09/2019

(21) AL/P/ 2019/620

(54) **NJË UJDISJE GRUPIMI KOMPJUTERASH PËR PËRPUNIMIN E NJË DETYRE LLOGARITJE DHE METODA PËR OPERIMIN E TIJ**

28/02/2020

(30) 10187436 13/10/2010 EP

(71) ParTec Cluster Competence Center GmbH

Possartstrasse 20, 81679 München, DE

(72) LIPPERT, Thomas (Sonnenstrasse 43, 63743 Aschaffenburg)

(74) Gazmir ISAKAJ

Rruga "Petro Nini Luarasi", Ndërtesa 22, Hyrja 17, AP 28, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një ujdise grupimi kompjuterash për përpunimin e një detyre llogaritje, ujdise e grupimit të kompjuterave përfshin njëmori nyjesh llogaritëse (CN), secila prej të cilave ndërfaqëson një infrastrukturë komunikimi (IN), të paktën dy prej nyjeve që janë ujdise për të llogaritur së bashku të paktën një pjesë të parë të detyrës së llogaritjes të përmendur; karakterizuar në atë që ujdise grupimit të kompjuterave përfshin më tej:

njëmori-përfërcuesish (B), së paku një përfërcues (B) tëmorisë së përfërcuesave që janë ujdise për të llogaritur të paktën një pjesë të dytë specifike të detyrës llogaritëse të përmendur pasi të jetë caktuar në një nyje llogaritëse, secili përfërcues (B) që ndërfaqet me infrastrukturën e përmendur

tëkomunikimit (IN) dhe ku përforcuesit kanë një projektimtëproçesorit që ka një njësi logjike aritmetike relativisht të gjerë dhe një strukturë kontrolli relativisht të thjeshtë në krahasim me një dizajn të proçesorit të nyjeve të llogaritjes;

një menaxher i burimeve (RM) është i ujdalur të kryejë caktimin e së paku një përforcuesi (B) në nyjen e llogaritjes (CN) për llogaritjen e pjesës së dytë të përmendur të detyrës së llogaritjes në fjalë, caktim që kryhet si funksion i një caktimi metrik të paracaktuar.

ku moria e nyjeve të llogaritjes dhe moria e përforcuesve janë ujdalur në mënyrë të tillë që gjatë përpunimit të detyrave të caktuara të llogaritjes në fjalë të nyjeve llogaritëse dhe përforcuesve mund të sigurohen të tilla që të paktën

- (i) një ose më shumë nyje llogaritëse të morisë së nyjeve llogaritëse ujdalset për të komunikuar me një ose më shumë përforcuesa të morisë së përforcuesave,
- (ii) një ose më shumë prej përforcuesave mund të ndahet me më shumë se një nyje llogaritëse të morisë së nyjeve llogaritëse, dhe
- (iii) secili prej përforcuesave caktohet për secilën nyje llogaritëse

dhe ku menaxheri i burimeve është ujdalur kryejë caktimin nëpërmjet përdorimit të metrikës si një nisje të përpunimit të detyrës llogaritëse të përmendur dhe të përditësojë metrikën e caktimit gjatë përpunimit të përmendur dhe në këtë mënyrë të kryejë një caktim dinamik të përforcuesave në nyjet llogaritëse gjatë kohës së punës nëpërmjet

- (i) nisjessë detyrës në fillim të përpunimit duke përdorur metrikën e paracaktuar të caktimit,
- (ii) ndryshimit të metrikëssë caktimit, dhe
- (iii) kryerjessë një ri-caktimi duke përdorur metrikën e caktimit së ndryshuar gjatë përpunimit të përmendur të detyrës të llogaritjes.

2. Ujdalsja e grupimit të kompjuterave sipas pretendimit 1, ku metrika e caktimit e paracaktuar e përmendur është formuar sipas të paktën një prej një grupi teknikash të specifikimit metrik, grupi i përmendur që përfshin: një logjikë kohore, një matricë caktimi, një tabelë caktimi, një funksion probabiliteti dhe një funksion të kostos.
3. Ujdalsja e grupimit të kompjuterave sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku metrika e caktimit e paracaktuar e përmendur është specifikuar sipas funksionit i të

paktën një prej një grupi të parametrave të caktimit, grupi i përmendur që përfshin: informacion mbi burimet, informacion mbi koston, informacione për kompleksitetin, informacionin e shkallëzueshmërisë, një regjistrim të logaritmit të llogaritjes, informacionin e përpiluesit, informacion mbi përparësinë dhe një vulë kohore.

4. Ujdisja e grupimit të kompjuterave sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku caktimi i përmendur I të paktën një përforcuesi (B) në një prej morisë së përmendur të nyjeve llogaritëse (CN) shtyn së paku një prej grupeve të sinjaleve, grupi i përmendur që përfshin: një procedurë thirrje në distancë, një dorëzim parametrash, një transmetim të të dhënave.
5. Ujdisja e grupimit të kompjuterave sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku secila nyje llogaritëse (CN) dhe secili përforcues (B) ndërfaq infrastrukturën e përmendur të komunikimit (IN) në mënyrë respektive nëpërmjet një njësie ndërfaqëse (IU1; IU2).
6. Ujdisja e grupimit të kompjuterave sipas pretendimit 5, kunjësie ndërfaqëse (IU1; IU2) e përmendur përfshin së paku një prej një grupi komponentësh, grupi i përmendur që përfshin: një ndërfaqe virtuale, njëbisht, një prizë, një kontrollues rrjeti dhe një pajisje rrjeti.
7. Ujdisja e grupimit të kompjuterave sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku infrastruktura e komunikimit (IN) e përmendur përfshin së paku një prej një grupi komponentësh, grupi i përmendur që përfshin: një link gjysëm-dupleks, një link komunikimi, një njësi komutimi, një rrugëzues dhe një rrjet të shpejtësisë së lartë/
8. Ujdisja e grupimit të kompjuterave sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku secila nyje llogaritëse (CN) përfshin së paku një prej një grupi komponentësh, grup i përmendur që përfshin: një multi-procesor kryesor, një grupim, një kompjuter, një post pune dhe një processor për shumë qëllime.
9. Ujdisja e grupimit të kompjuterave sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku së paku një përforcues (B) i përmendur përfshin së paku një prej një grupi komponentësh, grup i përmendur që përfshin: një procesor shumë-thelbësor, një procesor skalar, një bashkë-procesor, një njësi grafike përpunimi, një grupim procesorësh shumë-thelbësorë dhe një procesor monolitik.
10. Ujdisja e grupimit të kompjuterave sipas njërit prej pretendimeve të mëparshëm, ku menaxheri i përmendur i burimeve (RM) është ujdísur të freskojë metrikën e caktimit

të paracaktuar të përmendur gjatë llogaritjes të së paku një pjese të parë të detyrës llogaritëse.

11. Një metodë për operimin e një ujdisje grupimi të kompjuterave sipas njërës prej pretendimeve 1 deri në 10 për përpunimin e detyrës llogaritëse, metodë që përfshin:
- llogaritjen e së paku një pjese të parë të detyrës llogaritëse të përmendur nga së paku dy prej një morie nyjesh llogaritëse (CN), secila nyje llogaritëse (NC) që ndërfaqësohet me një infrastrukturë komunikimi (IN); dhe
 - llogaritjen e së paku një pjese të dytë të detyrës llogaritëse të përmendur nga së paku një përforcues (B) të një morie përforcuesish (B), secili përforcues (B) ndërfaqësohet me infrastrukturën e përmendur të komunikimit (IN) pas caktimit të së paku një përforcuesi (B) në një prej morisë së përmendur të nyjeve të komunikimit (CN) nga një menaxher burimesh (RM) për llogaritjen e pjesës së dytë të përmendur të detyrës llogaritëse të përmendur, caktimi i përmendur është përmbushur si një funksion i një metriqe caktimi të paracaktuar, ku gjatë përpunimit të caktimeve të përmendura të detyrës llogaritëse të nyjeve llogaritëse dhe përforcuesave janë siguruar të tillë që të paktën

(i) një ose më shumë prej nyjeve llogaritëse të morisë së nyjeve llogaritëse

komunikon me një ose më shumë përforcuesave të morisë së përforcuesave

(ii) një ose më shumë prej përforcuesave mund të ndahet me më shumë se një nyje llogaritëse të morisë së llogaritjes, dhe

(iii) secili prej përforcuesave mund të caktohet tek secila nyje llogaritëse,

dhe ku menaxheri i burimeve kryen caktimin duke përdorur metrikën e

parapërcaktuar në një nisje të përpunimit të detyrës llogaritëse të përmendur dhe

freskon metrikën e përcaktimit gjatë përpunimit të përmendur dhe në këtë mënyrë

kryen një caktim dinamik të përforcuesave në nyjet llogaritëse gjatë kohës së punës

nëpërmjet

(i) nisjes së caktimit në fillim të përpunimit nëpërmjet përdorimit të metrikës të caktimit të paracaktuar

(ii) freskimit të metrikës së caktimit, dhe

(iii) kryerjes së një ricaktimi duke përdorur metrikën e caktimit të freskuar gjatë përpunimit të përmendur të detyrës së llogaritjes.

12. Një produkt programi kompjuterik që është i konfiguruar për përmbushjen e metodës sipas pretendimit 11.

13. Një mjedis i lexueshëm për kompjuterin për ruajtjen e produktit të programit kompjuterik të përmendur sipas pretendimit 12.

(11) **8887**

(97) EP3280785 / 17/07/2019

(96) 16733724.5 / 07/04/2016

(22) 19/09/2019

(21) AL/P/ 2019/656

(54) **METODA DHE SISTEME PER KONVERTIMIN E BIOMASES SE LAGESHT NE PELETA ENERGJIE ME CILESI TE LARTE**

21/02/2020

(30) 1041265 10/04/2015 NL

(71) Demmer, Johannes Jozef

Barsmark Bygade 121, 6200 Aabenraa, DK

(72) Demmer, Johannes Jozef (Barsmark Bygade 121, 6200 Aabenraa)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Metodë për shndërrimin e biomasës së lagësht të drurëve, duke përfshirë mbetjet e drurit që e kanë origjinën nga mirëmbajtja e ambientit, në peleta me energji të lartë, metoda përfshin hapat e:

- marrja e një sasive ose bazë biomase druri;

- pakësim bazik i përbërësve të biomasës së drurit në copëza ashklash me një masë maksimale prej 50 mm për shembull;

- bluarje në të lagësht e ashklave në ashkla të holla të lagura;

- tharja e ashklave të holla të lagura në ashkla të holla të thata;

- ndarja e ashklave të holla të thata në fraksione të ndryshme, duke përfshirë fraksionin e parë I që ka një seksion të kryqëzuar prej 1 mm maksimumi,

një fraksion II që ka një seksion të kryqëzuar prej 2- 4 mm,

fraksion III që ka një seksion të kryqëzuar prej 1 – 2 mm dhe një fraksion të katërt IV që ka një seksion të kryqëzuar prej më shumë se 4 mm;

- heqja e fraksionit të parë I, për shembull nëpërmjet djegies për qëllim të tharjes së sipërpërmendur të ashklave të holla të lagura, ruajtja e fraksionit të dytë II,

ushqimi i fraksionit të tretë III në një pajisje zgjedhëse dhe ushqimi fraksionit të katërt IV në një pajisje reduktimi;

- ku pajisja zgjedhëse zgjedh fraksionin e tretë III në,

nën-fraksion të parë IIIa që ka dendësi sg_1 , që është më e ulët sesa dendësia e materialit të peletit të synuar,

nën-fraksion i dytë IIIb që ka një dendësi sg_2 , që korrespondon me dendësinë e materialit të peletit të synuar, dhe një nën –fraksion i tretë IIIc që ka dendësinë sg_3 , që është më e lartë se

sa dendësia e materialit të peletit të synuar, ku nën-fraksioni i parë IIIa dhe nën-fraksioni i

tretë IIIc janë hequr dhe nën-fraksioni i dytë IIIb është shtuar në fraksionin e dytë të ruajtur II të ashklave të holla të thata;

- ngjeshja e ashklave të thata të ruajtura në peleta, ftohja e peletave në mënyrë që të jenë të përshtatshme për përdorim si djegës me energji të lartë.

2. Metodë sipas pretendimit 1, ku bluarja e larur në fjalë e ashklave në ashkla të holla të lagura është kryer nëpërmjet një grirëse peleti, prerëse druri, ose mulli me një mekanizëm tehu bluarës/thërrmues.

3. Metodë sipas pretendimit 1 - 2, ku tharja në fjalë e ashklave të holla të lagura në ashkla të holla të thata kryhet në një tharje me valëvitje.

4. Metodë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku ndarja në fjalë e ashklave të holla të thata në fraksione të ndryshme kryhet nëpërmjet një site shkundëse.

5. Metodë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku pajisja në fjalë e zvogëlimit është një mulli me cekica.

6. Metodë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëprashme, ku pajisja përzgjedhëse përmban një ose më shumë tavolina sitë.

7. Metodë sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëprashme, ku ngjashja e ashklave të holla thata të ruajtura në peleta kryhet nëpërmjet një shtypësi pelete.

8. Sistem për shndërrimin e biomasës së drurit të lagur, duke përfshirë mbetjet e drurit që e kanë origjinën nga mirëmbajtja e ambientit, në peleta me energji të lartë, sistemi përmban:

modul (2) të përshtatur për pakësim bazik të përbërësve të biomasës së drurit (1) që mbushin pajisjen në ashkla me madhësi maksimale prej p.sh. 50 mm;

modul (4), që përfshin një copëzues peleti dhe një copëtues druri, të përshtatur për të bluar në mulli të lagur ashklat në ashkla të holla të lagura;

modul (8), që përfshin një tharës valëvitës, të përshtatur për tharje të ashklave të holla të lagura në ashkla të holla të thata;

modul (11), që përfshin një sitë që shkundet, të përshtatur për të kaluar ashklat që kanë seksione të ndryshme të kryqëzuara të përbashkëta, ky modul është përshtatur për ndarjen e ashklave të holla të thata në fraksione të ndryshme, që përfshin

një fraksion të parë I që ka një seksion kryq prej maksimumi 1 mm, një fraksion të dytë II që ka një seksion kryq prej 2- 4 mm,

fraksion të tretë III që ka një seksion kryq prej 1 – 2 mm dhe

fraksion të katërt IV që ka një seksion kryq prej më shumë se 4 mm;

mjet ruajtje (15) për ruajtje të fraksionit të dytë II,

pajisje klasifikuese (13) në të cilën është mbushur fraksioni i tretë III,

pajisje pakësimi (12), që përmban një mulli me cekica, brenda të cilit është mbushur fraksioni i katërt IV;

ku pajisja e klasifikimit (13), përmban një tavolinë në formë site, është përshtatur për klasifikimin e fraksionit të tretë III brenda,

nën-fraksioni i parë IIIa që ka një dendësi sg_1 , që është më e ulët sesa dendësia e materialit të peletit të synuar,

nën-fraksion i dytë IIIb që ka një dendësi sg_2 , që korrespondon me dendësinë e materialit të peletit të synuar, dhe

nën-fraksion i tretë IIIc që ka një dendësi sg_3 , që është më e lartë sesa dendësia e materialit të peletit të synuar, ku nën-fraksioni i parë IIIa dhe nën-fraksioni i tretë IIIc janë hequr dhe nën-fraksioni i dytë IIIb është shtuar në fraksionin e dytë të ruajtur II të ashklave të holla të thata (15);

modul (16), që përfshin një shtypës peleti, i përshtatur për të ngjeshur ashklat e holla të thata të ruajtura në peleta, të cilat janë të përshtatshme, pas ftohjes, për t'u përdorur si djegës me energji të lartë.

(11) **8888**

(97) EP3064498 / 17/07/2019

(96) 14858090.5 / 30/09/2014

(22) 19/09/2019

(21) AL/P/ 2019/657

(54) **DERIVATET PIRAZOLOPIRIMIDON OSE PIRROLOTRIAZON, METODA E PERGATITJES SE TYRE, DHE APLIKIMI FARMACEUTIK I TYRE**

21/02/2020

(30) 201310525956 30/10/2013 CN

(71) Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd. and Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co. Ltd. No. 7 Kunlunshan Road Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, CN ;279 Wenjing Road, Minhang DistrictShanghai 200245, CN

(72) LU, Hejun (No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245); SUN, Piaoyang (No.7 Kunlunshan RoadEconomic and Technological Development Zone,

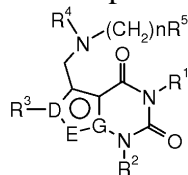
LianyungangJiangsu 222047); GUI, Bin (No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245) ;DONG, Qing (No.279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Përbërës i formulës (I), ose një tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzjerje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre:



(I)

ku:

kur G është N, D është C dhe E është -CH-;

kur G është C, D dhe E janë N;

R¹ është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga aril 6-antarësh dhe heteroaril 6-antarësh, ku aril dhe heteroaril janë secili në mënyrë të pavarur të zëvendësuar më tej në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga halogjen dhe -OR⁶ ;

R² është C₁₋₆alkil, ku alkil është zëvendësuar më tej me fenil, ku fenili është zëvendësuar më tej në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga halogjen, alkil dhe haloalkil;

R³ është fenil, ku fenili është zëvendësuar secili në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga -NHC(O)R⁶, -NHC(O)OR⁶, -NHC(O)NHR⁶ dhe -NHC(O)NHR⁶;

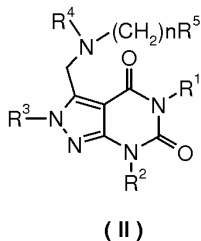
R⁴ është C₁₋₆alkil;

R⁵ është hidrogjen;

R⁶ është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga hidrogjeni dhe alkil;

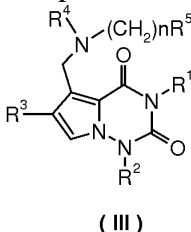
n është 1 ose 2.

2. Përbërësi i formulës (I) sipas pretendimit 1, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që është përbërës i formulës (II) ose një tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre:



ku: n dhe R^1 deri R^5 janë sic përcaktohen në pretendimin 1.

3. Përbërësi i formulës (I) sipas pretendimit 1, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që është një përbërës i formulës (III) ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre:



ku: n dhe R^1 në R^5 janë sic përcaktohet në pretendimin 1.

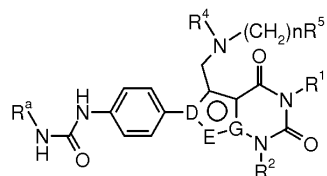
4. Përbërësi i formulës (I) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 3, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, ku R^1 është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga fenil dhe piridazinil, ku fenil dhe piridazinil janë secili në mënyrë opsionale të zëvendësuar më tej me një ose më shumë grupe të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga halogeni dhe $-OR^6$.

5. Përbërësi i formulës (I) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 4, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, ku R^2 është benzil, ku benzili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga halogjen, alkil dhe haloalkil.

6. Përbërësi i formulës (I) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 4, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, ku R^3 është fenil, ku fenili është zëvendësuar më tej në mënyrë opsionale me një ose më shumë grupe të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga $-NHC(O)NHR^6$ dhe $-NHC(O)NHOR^6$.

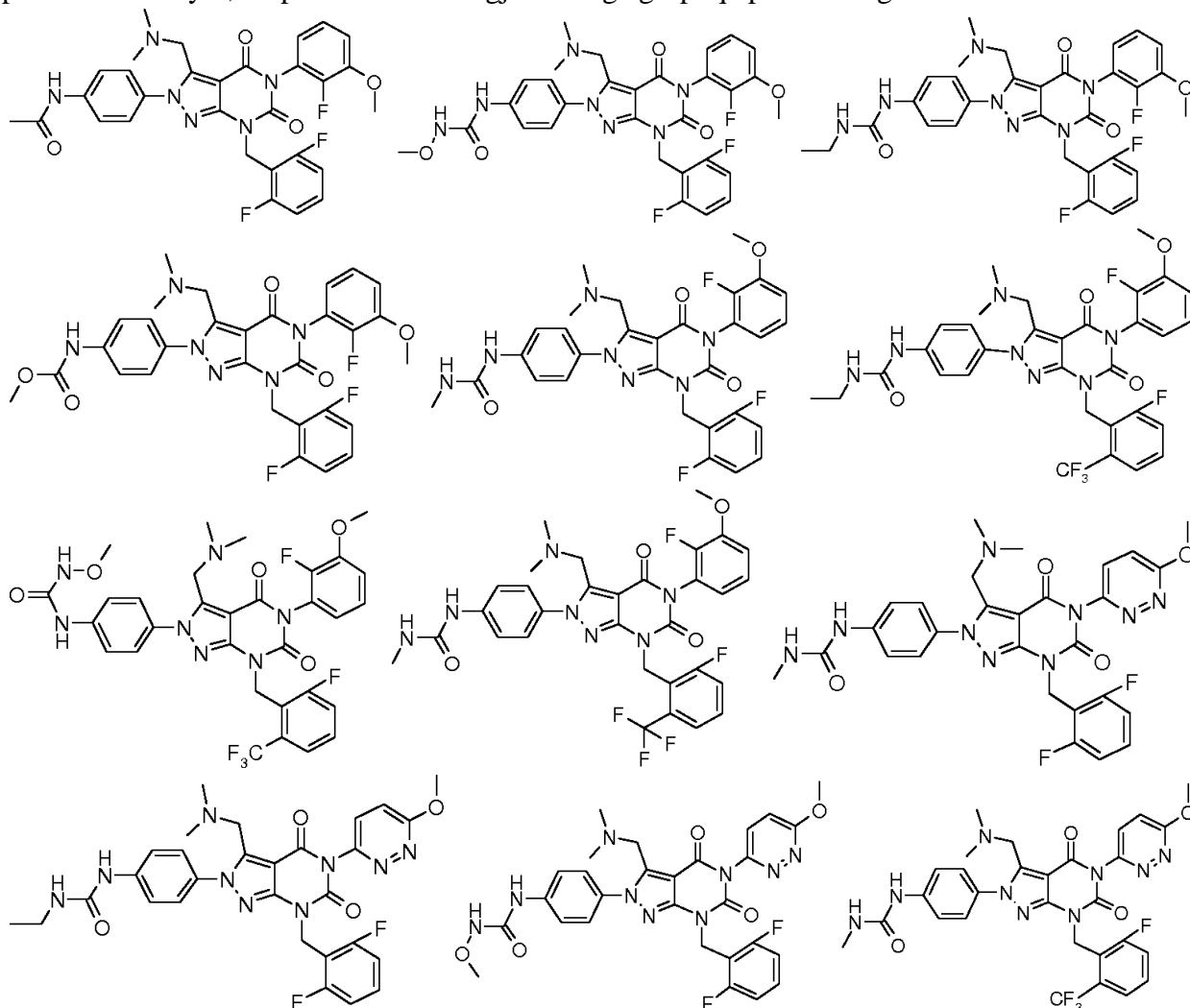
7. Përbërësi i formulës (I) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 5, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, ku R^4 është metil.

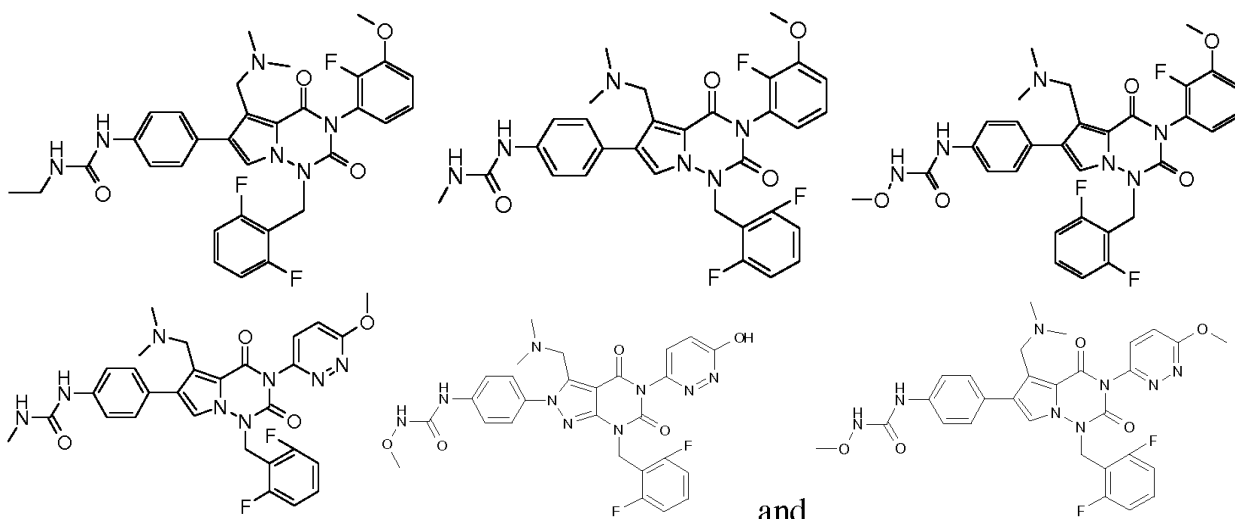
8. Përbërësi i formulës (I) sipas pretendimit 1, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që është një përbërës i formulës (IV) ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre:



ku: n, D, E, G, R¹, R², R⁴ dhe R⁵ janë sic përcaktohet në pretendimin 1;
 R^a është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga alkil dhe -OR⁶; dhe
 R⁶ është alkil.

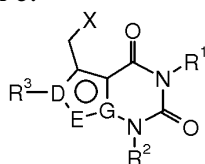
9. Përbërësi i formulës (I) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 7, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, ku përbërësi është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga:





and

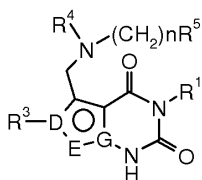
10. Një proces për përgatitjen e përbërësit të formulës (I) sipas pretendimit 1, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që përmban hapin e:



(IA)

reagimit të përbërësit të formulës (IA) me aminën e $\text{NH}(\text{R}^4)(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$; pakësimit në mënyrë opsionale ose/dhe acilimin e produktit që rezulton për të përfunduar përbërësin e formulës (I); ku: X është halogjen; n, D, E, G dhe R^1 deri R^5 janë sic përcaktohen në pretendimin 1.

11. Proces për përgatitjen e përbërësit të formulës (I) sipas pretendimit 1, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje e tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që përmban hapin e:

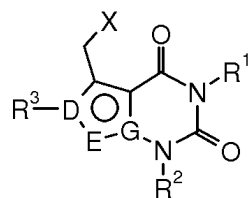


(IB)

reagimit të përbërësit të formulës (IB) me R^2X në prani të një reagjenti alkalik; pakësimi në mënyrë opsionale ose/dhe acilimi i produktit që rezulton për të përfunduar përbërësin e formulës (I);

ku: X është halogjen; n, D, E, G dhe R^1 deri R^5 janë sic përcaktohen në pretendimin 1.

12. Përbërës i formulës (IA), ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që përdoret si një ndërmjetësues në përgatitjen e përbërësit të formulës (I):



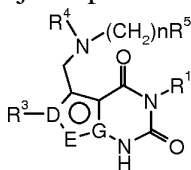
(IA)

ku:

X është halogjen;

D, E, G dhe R¹ deri R³ janë sic përcaktohen në formulën (I).

13. Një përbërës i formulës (IB), ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që është përdorur si një ndërmjetësues në përgatitjen e përbërësit të formulës (I):

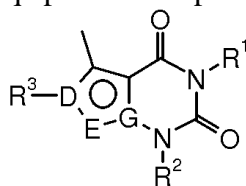


(IB)

ku:

n, D, E, G, R¹ dhe R³ deri R⁵ janë sic përcaktohet në formulën (I).

14. Proces për përgatitjen e përbërësit të formulës (IA) sipas pretendimit 12, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që përmban hapin e:

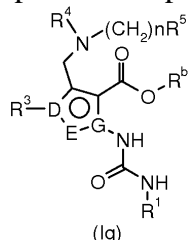


(Ib)

Që prodhon një reaksion halogjenetimi të një përbërësi të formulës (Ib) për të përfutur përbërësin e formulës (IA);

ku: D, E, G dhe R¹ deri R³ janë sic përcaktohet në pretendimin 1.

15. Proces përpërgatitjen e përbërësit të formulës (IB) sipas pretendimit 13, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, që përmban hapin e:



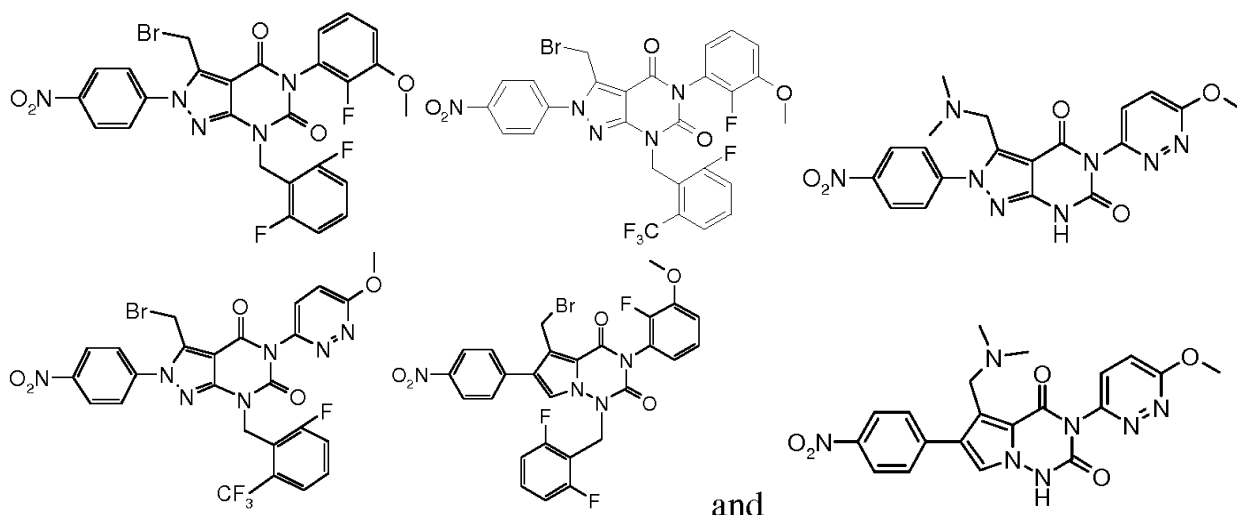
(Ic)

që prodhon ciklimin e një përbërësi të formulës (Ic) për të përfutur përbërësin e formulës (IB);

ku: n, D, E, G, R¹ dhe R³ ~ R⁵ janë sic përcaktohet në pretendimin 1;

R^b është alkil.

16. Një përbërës është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga:



17. Përbërje farmaceutike që përmban një sasi terapeutikisht efektive të përbërësit të formulës (I) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 9, ose një tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje të tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, dhe një ose më shumë mbajtës të pranueshëm farmaceutikisht, diluent ose eksipient.

18. Përbërësi i formulës (I) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 9, ose tautomer, mesomer, racemate, enantiomer, diastereomer, ose përzierje të tyre, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre, ose përbërje farmaceutike sipas pretendimit 17, për përdorim si medikamente për trajtimin ose parandalimin e sëmundjeve të kancerit varësi nga hormoni seksit, metastazat e kockës të kancereve të varësisë nga hormone i seksit, hiperplazia prostatike, leiomioma uterine, endometrioza, fibroidet uterine, puberteti i parakohshëm, amenorrhea, sindroma premenstruale, dismenorrhea, sindroma e vezores multilokulare, sindroma e vezores policistike, akne, alopecia, sëmundja e Alzheimerit, infertiliteti, sindroma e zorrës së irrituar, tumoret beninje ose malinje që janë të pavarur nga hormone dhe të ndjeshëm LH-RH, ose flash; për përdorim si rregullator riprodhues, pilula kontraceptive, nxitës ovulimi; ose për përdorim si medikamente për parandalimin e përsëritjes postoperative të kancerit me varësi nga hormone i seksit të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga kanceri i prostatës, kanceri i uterinës, kanceri i gjirit dhe kanceri i hipofizës; preferueshëm kanceri i prostatës, kanceri i uterinës, kanceri i gjirit, leiomioma endometrioze ose uterine.

(11) **8889**

(97) EP3081576 / 21/08/2019

(96) 14868918.5 / 14/11/2014

(22) 19/09/2019

(21) AL/P/ 2019/658

(54) **ANTITRUPI PD-1, FRAGMENTI I TIJ I LIDHJES ME ANTIGJENIN, DHE APLIKIMI I TIJ MJEKESOR**

21/02/2020

(30) 201310681942 12/12/2013 CN

(71) Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co., Ltd. and Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd.
279 Wienjing Road Minhang District, Shanghai 200245, CN ;No. 7 Kunlunshan Road
Economic and Technological Development Zone Lianyungang, Jiangsu 222047, CN

(72) YUAN, Jijun (279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245); QU, Xiangdong
(279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245); LIN, Jufang (279 Wenjing

RoadMinhang District, Shanghai 200245); YE, Xin (279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245); CAO, Guoqing (279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245); TAO, Weikang (279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245); ZHANG, Lianshan (279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245); ZHANG, Lei (279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245); YANG, Li (279 Wenjing RoadMinhang District, Shanghai 200245)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Antitrup PD-1 ose një fragment antigjen-lidhës i tyre, që përmban: një zonë e ndryshueshme me zinxhir të lehtë që përmban një LCDR1, një LCDR2 dhe një LCDR3 sic tregohet përkatësisht në SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 dhe SEQ ID NO: 8,; dhe zonë e ndryshueshme me zinxhir të rëndë që përmban një HCDR1, një HCDR2 dhe një HCDR3 sic tregohet përkatësisht në SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 dhe SEQ ID NO: 5
2. Antitrupi PD-1 ose fragmenti antigjen-lidhës i tyre sipas pretendimit, ku antitrupi ose fragmenti antigjen-lidhës i tyre është një antitrup kimerik.
3. Antitrupi PD-1 ose fragmenti antigjen-lidhës i tyre sipas pretendimit 2, ku zona e ndryshueshme me zinxhir të lehtë përmban sekuencën amino acid të vendosur në SEQ ID NO:10 dhe zona e ndryshueshme me zinxhir të rëndë përmban sekuencën amino acid të vendosur në SEQ ID NO:9.
4. Antitrupi PD-1 ose fragmenti antigjen-lidhës i tyre sipas pretendimit 1, ku antitrupi ose ose fragmenti antigjen-lidhës është një antitrup i humanizuar.
5. Antitrupi PD-1 ose fragmenti antigjen-lidhës i tyre sipas pretendimit 4, ku: zona e ndryshueshme me zinxhir të rëndë përmban zona me strukturë zinxhiri të rëndë (FR) që i përkasin FR1, FR2 dhe FR3 të IgHV3-7 dhe FR4 të JH6, secila prej të cilave rrjedh nga sequenca e kombinimit të zinxhirave të rëndë të mikrobeve njerëzore të zbuluar në SEQ ID NO:13; dhe zona e ndryshueshme me zinxhir të lehtë përmban zona me zinxhir të lehtë që i përkasin FR1, FR2 dhe FR3 të IGKV 1-39 dhe FR4 të JK4, secila prej të cilave rrjedh nga sequenca e kombinimit të zinxhirave të lehtë të krimbave njerëzore të zbuluar në SEQ ID NO:14.
6. Antitrupi PD-1 ose fragmenti antigjen-lidhës i tyre sipas pretendimit 4, që përmban: zinxhir të rëndë që përmban sekuencën amino acid të vendosur në SEQ ID NO:11; dhe zinxhir të lehtë që përmban sekuencën amino acid të vendosur në SEQ ID NO:12.
7. Molekulë DNA që kodon antitrupin sipas cdonjërit prej pretendimeve 1-6.
8. Vektor shprehjeje që përmban molekulën ADN sipas pretendimit 7.
9. Qelizë pritëse e transformuar me vektorin e shprehjes sipas pretendimit 8.
10. Qeliza pritëse sipas pretendimit 9, ku qeliza pritëse është bacteria.
11. Qeliza pritëse sipas pretendimit 9, ku qeliza pritëse është maja.
12. Përbërje farmaceutike që përmban antitrupin PD-1 ose fragmentin antigjen-lidhës sipas cdonjërit prej pretendimeve 1-6 dhe një eksipient, diluent ose mbajtës të pranueshëm farmaceutikisht.
13. Antitrupi PD-1 ose fragmenti antigjen-lidhës sipas cdonjërit prej pretendimeve 1-6, ose përbërje farmaceutike sipas pretendimit 12 për përdorim në trajtimin e kancerit.
14. Antitrupi PD-1 ose fragmenti antigjen-lidhës sipas cdonjërit prej pretendimeve 1-6, ose përbërje farmaceutike sipas pretendimit 12 për përdorim në trajtimin e kancerit të gjirit, kancerit të mushkërive, kancerit të stomakut, kancerit intestinal, kancerit të veshkës, melanoma ose kancerit të mushkërive me qelizë jo të vogël.

(11) **8877**

(97) EP2943511 / 07/08/2019

(96) 14738267.5 / 14/01/2014

(22) 23/09/2019

(21) AL/P/ 2019/667

(54) **PROTEINAT E REJA HETERODIMERIKE**

20/02/2020

(30) 201361752348 P 14/01/2013 US; 201361764954 P 14/02/2013 US; 201361778157 P 12/03/2013 US; 201361780334 P 13/03/2013 US; 201361818153 P 01/05/2013 US; 201361818410 P 01/05/2013 US; 201361913832 P 09/12/2013 US and 201361913870 P 09/12/2013 US

(71) Xencor, Inc.

111 W. Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016, US

(72) DESJARLAIS, John (c/o Xencor, Inc.11 West Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016);

MOORE, Gregory (c/o Xencor, Inc.11 West Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016);

RASHID, Rumana (c/o Xencor, Inc.11 West Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016)

;BERNETT, Matthew J. (c/o Xencor, Inc.11 West Lemon Avenue, Monrovia, CA 91016)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim që përfshin një rajon të ndryshueshëm anti-CD3, ku rajoni i ndryshueshëm i sipërpërmendur përfshin një fragment të ndryshueshëm të zinxhirit të vetëm (scFv) që përfshin një fushë të rëndë të ndryshueshme që përfshin SEQ ID NO:397 të figurës 26XX dhe një fushë të lehtë të ndryshueshme që përfshin SEQ ID NO:398 të figurës 26XX.

2. Kompozimi sipas pretendimit 1, ku scFV ka një sekuencë të SEQ ID NO:396 të figurës 26XX.

3. Një kompozim acidi nukleik që përfshin një acid nukleik që kodon scFv e sipërpërmendur të pretendimit 1 ose pretendimit 2.

4. Një kompozim acidi nukleik i pretendimit 3, ku acidi nukleik i sipërpërmendur përfshin një vektor shprehje që përfshin acidin nukleik të sipërpërmendur.

5. Një qelizë pritëse që përfshin kompozimin e acidit nukleik sipas pretendimit 3 ose pretendimit 4.

6. Një metodë e bërjes së një rajoni të ndryshueshëm anti-CD3, që përfshin kultivimin e qelizës pritëse të pretendimit 5 nën kushtet ku acidet nukleike të sipërpërmendura janë shprehur.

7. Një kompozim sipas ndonjë prej pretendimit A 1 ose pretendimit 2 për përdorim në terapi.

(11) **8878**

(97) EP3202769 / 02/10/2019

(96) 16203851.7 / 15/03/2013

(22) 07/10/2019

(21) AL/P/ 2019/699

(54) **Metodë pastrimi për përbërjet fosfaplatin**

20/02/2020

(30) 201261651200 P 24/05/2012 US

(71) Phosplatin Therapeutics LLC

1350 Avenue of The Americas, New York, NY 10019, US

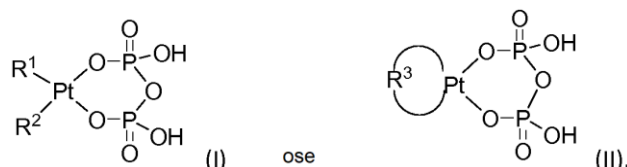
(72) JOST, Steffen (Oberlausitzer Straat 4, 63584 Grundau) ;LUKE, Wayne D. (208 Jennings Street, West Lafayette, Indiana 47906)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për pastrimin e një kompleksi pirofosfati platini monomerik të formulës (I) ose formulës (II):



ose një kripë e saj, që përfshin: tretjen e kompleksit të pirofosfatit të platinit monomerik në një zbutës që ka një pH në rangimin prej 6 deri në 9 dhe që përfshin një kripë pirofosfat; rikristalizimin e kompleksit nga zbutësi; izolimin e kompleksit pirofosfat platini monomerik; dhe larjen dhe tharje të kompleksit pirofosfat platini monomerik të izoluar, ku R¹ dhe R² janë secili në mënyrë të pavarur NH₃, një amine alifatik, ose një amine aromatik; dhe ku R³ është një diamine alifatike ose një diamine aromatik.

2. Metoda e pretendimit 1, ku zbutësi është një zbutës bikarbonati.

3. Metoda e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku tretësi i sipërpërmendur përfshin nxehjen e kompleksit pirofosfat të platinit monomerik në zbutës të një temperaturë e lartë.

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, që përfshin më tej shtimin të tretësira e zbutësit të kompleksit pirofosfat të platinit monomerik e një agjenti dekolorues, përzierjen për një periudhë kohe, dhe heqjen e agjentit dekolorues dhe çdo tretësirë të fortë të patretur nga filtrimi përpara rikristalizimit të sipërpërmendur, ku në mënyrë opsionale agjenti dekolorues është karbon i aktivizuar.

5. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, që përfshin më tej kalimin e tretësirës së zbutësit të kompleksit pirofosfat të platinit monomerik përmes një filtra në rradhë që përfshin një filter të mesëm për të hequr çdo tretësirë të fortë të patretur për të përftuar një tretësirë filtrati të pastër përpara rikristalizimit të sipërpërmendur.

6. Metoda e pretendimit 5, ku çdo njëri ose më shumë prej aplikimeve të mëposhtme,

a) tretësira e filtratit të pastër të sipërpërmendur është transferuar të një tjetër enë e pastër për të rikristalizuar produktin; dhe

b) filtra i mesëm përfshin karbon të aktivizuar.

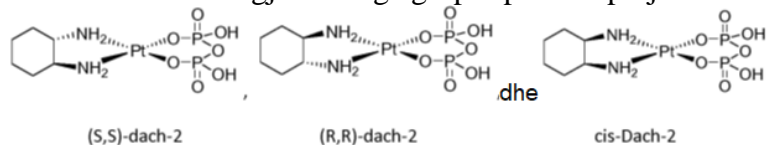
7. Metoda e pretendimit 5, ku tretësira e filtratit të pastër të sipërpërmendur është qarkulluar mbrapsht të ena për tretjen e kompleksit pirofosfat të platinit monomerik deri sa e gjithë tretësira e zbutësit të kompleksit pirofosfat të platinit monomerik bëhet e pastër, ku në mënyrë opsionale filtra i mesëm përfshin karbon të aktivizuar.

8. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku R¹ dhe R² janë zgjedhur secili në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej NH₃, metil amine, etil amine, propil amine, isopropil amine, butil amine, cikloheksane amine, aniline, dhe piridine; dhe R³ është 1,2-etilenediamine ose cikloheksane-1,2-diamine.

9. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku kompleksi pirofosfat i platinit monomerik përfshin një ligand diamine organik, ku në mënyrë opsionale diamina organike e sipërpërmendur është zgjedhur nga diaminet 1,2- alifatik dhe diaminet 1,2- aromatik, ose ku

në mënyrë opsionale diamina organike e sipërpërmendur është një diamine 1,2- alifatike zgjedhur nga 1,2-etilenediamine dhe cikloheksane-1,2-diamine.

10. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku kompleksi pirofosfat i platinit monomerik është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:



11. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku kompleksi pirofosfat i platinit monomerik të izoluar ka një pastërti prej të paktën 96.0% (w/w) ose të paktën 98.0% (w/w).

12. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku kompleksi pirofosfat i platinit monomerik është (R,R)-dach-2.

(11) **8876**

(97) EP3336482 / 07/08/2019

(96) 16405034.6 / 15/12/2016

(22) 06/11/2019

(21) AL/P/ 2019/778

(54) METODE DHE PAJISJE PER AKTIVIZIMIN DHE ÇAKTIVIZIMIN E NJE PREDHE QE LESHOHET MANUALISHT

20/02/2020

(30)

(71) RUAG Ammotec AG

Uttigenstrasse 67, 3602 Thun, CH

(72) Muster, Michael (Solothurnerstrasse 49, 3322 Urtenen-Schönbühl); Grünig, Markus (Chalbermoos 16, 3636 Längenbühl) ;Spatz, Peter (Auroraweg 24, 3185 Schmitten)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Metode per kycjen dhe çkycjen e nje predhe me nje pjese te pjerret me suste te tendosur (6), te vendosur ne zgavren e predhes, qe vepron te nje zinxhir ndezjeje, **karakterizuar ne ate qe** pjesa e pjerret (6) mbahet ne pozicion te kyçur nga nje pjese ne forme te zhvendosshme linearisht (1a, 1b, 1c) ne drejtimin aktivizo dhe hidh, I cili, per ndezjen e predhes, eshte I shkeputur ne matjen e pare te pjeses ne forme (1a, 1b, 1c) nga nje manual, orthogonal drejt rreshqitjes se orientuar drejt zones se siperme nga pozicioni I kyçur dhe zhvendoset linearisht ne matjen e dyte ne drejtimin aktivizo dhe hidh ndersa ruan gjendjen e çaktivizuar dhe hiqet nga zgavra e predhes dhe pajisje te tjera kyçese qe manualisht çkycin pjesen e pjerret (6) per te aktivizuar zinxhirin e ndezjes (20).
2. Metode sipas pretendimit 1, **karakterizuar ne ate qe** pjesa e pjerret (1a,1b,1c) eshte vendosur ne zgaver per nje kyç tjetër qe eshte vendosur manualisht ne pozicionin ortogonal te zhvendosshem linearisht.
3. Pjese e fiksuar per ekzekutimin e metodave sipas pretendimeve 1 dhe 2, per kycjen dhe çkycjen e predhes me nje pjese te pjerret me suste te tendosur (6), te vendosur

ne zgavren e predhes, qe vepron te nje zinxhir ndezjeje dhe qe mbahet poshte nga nje mjet mekanik dhe leshon nje pjese te pjerret (6) kur çkyçet dhe ky ndez nje zinxhir ndezes (20) **te karakterizuar ne ate qe** sigurohet nje pjese ne formen e nje gjetheje me suste te tendosur (1a,1b,1c) qe eshte linearisht e zhvendosshme ne drejtimin aktivizo dhe hidh, dhe qe, nga nje force (p) qe vepron pingul me pjesen e sipërme kercen nga pozicioni I kyçur ne nje pozicion te zhvendosshem dhe qe pjesa e pjerret (1a,1b,1c) eshte e zhvendosshme ne pozicionin aktivizo dhe hidh ne force konstante (p), ne menyre te tille qe te mund te realizohet çkyçja.

4. Pjese e fiksuar sipas pretendimit 3, **karakterizuar ne ate qe** pjesa (1a) eshte futur ne sipefaqen e dorezes (210) dhe eshte e heqshme ne drejtimin linear (A) ne fund te dorezes 210.
5. Pjese e fiksuar sipas pretendimit 3, **karakterizuar ne ate qe** pjesa (1b) shtyp ne nje hallke (5) te nje grenade dore nga nje suste ne forme gjetheje (2) dhe frenon levizjen e tij pilotuese.
6. Pjese e fiksuar sipas pretendimit 4, **karakterizuar ne ate qe** pjesa (1b) eshte vendosur dhe kyçet ne zgavren (4) nga nje ngrites porte (3).
7. Pjese e fiksuar sipas pretendimit 3, **karakterizuar ne ate qe** pjesa (1c) ka nje pllakez porte (26) qe kufizohet me zgavren (4) ne pozicionin e kyçur dhe penetron ne nje slot udhezues (3'') ne gjendjen e çkyçur.
8. Pjese e fiksuar sipas pretendimit 3, **karakterizuar ne ate qe** pjesa e pjerret (6) ngacmon nje kapuç ndezes (19) te nje zinxhiri ndezes piroteknik (20) ne gjendjen e çkyçur.
9. Pjese e fiksuar sipas pretendimit 3, **karakterizuar ne ate qe** kjo fillon nje kristal piezo te nje zinxhiri ndezes elektrik/piroteknik (2) ne gjendjen e çkyçur.
10. Pjese e fiksuar sipas pretendimit 3, **karakterizuar ne ate qe** siguron nje hallke suste (7) per kyçje te metejshme, qe udhezohet pjeserisht nga komplimentariteti I formes rreth nje qafe (8') dhe hallkes (5).

[0001] The present invention relates to a method according to claim 1 and a fixture according to claim 3 according to the respective preambles.

[0002] In the military area throw objects are often designed with pyrotechnic, with gas generators or as stun grenades.

The present invention relates to a locking and unlocking fixture for respective throw

EP 3 336 482 B1

objects, without being limited to this. Also the prevalent hand grenades count as throw objects, wherein its initiation happens timewise defined, delayed after the throw. Among others, this is the case for an ignition system according to DE -A1- 10 2009 059 951.

[0003] The initiation of an ignition chain in a hand grenade according to DE -A1- 10 2009 059 951 is carried out by a pivotably supported cocking piece and is secured by a locking clip and locking splint against undesired initiation.

[0004] A disadvantage regarding this kind of locking is the non-ergonomic handling and relatively high constructive height of the fixture. This affects the unlocking on the one hand and the throw of the object by present asymmetries on the other hand. Furthermore, once the throw object is unlocked it can hardly be locked if necessary.

[0005] It is therefore the task of the invention to solve the disadvantages and to facilitate a possibly compact integration of the locking and unlocking fixture in the throw object and to make its handling easier and more secure.

[0006] Embodiments regarding the method according to the invention are depicted hereafter by means of drawings. Same reference numbers are used for parts which have similar effects. It is shown:

- Fig. 1 the principle of a throw object with a system for its locking and unlocking integrated in the handle, in a part-sectional view,
- Fig. 2 a part of the handle according to a Fig. 1 in top view,
- Fig. 3 a first variant of a secured hand grenade according to the invention with a respective shaped piece for its operation,
- Fig. 4 the hand grenade Fig. 3 in unlocked state, with removed shaped piece and spring shackle,
- Fig. 5 a cross-sectional view of the hand grenade according to Fig. 3 in secured state,
- Fig. 6 the hand grenade according to Fig. 4 at its initiation, in part-cross-sectional view with guiding slot embedded in the housing,
- Fig. 7 the cocking mechanism in the state according to Fig. 6, in top view,
- Fig. 8 to Fig. 10 cross-sectional views of the shaped piece according to Fig. 3 with a leaf-spring with pressure point during its unlocking in significant single steps, wherein:
- Fig. 8 the secured starting position at the shaped piece,
- Fig. 9 the shaped piece in engaged state and
- Fig. 10 the activated ignition mechanism with removed shaped piece, and
- Fig. 11 a second variant of the shaped piece with a leaf spring with two pressure points parallel to each other,
- Fig. 12 to Fig. 15 cross-sectional views of a third variant of a shaped piece with a guiding slot, wherein:
- Fig. 12 the secured starting position at the shaped piece,
- Fig.13 its positioning reducing into the guiding slot on the pushed botton is pressed in,

Fig.14 the engaged state of the shaped piece prior to its pull and
Fig.15 the shaped piece after the unlocking.

[0007] Fig.1 shows a throw-object with acting charge 21 – for example Capsaicin (tear-gas-effect) - schematically. A laterally-guided shaped piece 1a is introduced into a shaft-shaped handle 210 in slider shape, which is secured in the handle 210 by a wave-shaped leaf spring 2. By pressing a push button 1a' with rips 1a' the shaped body can be removed in pull and throw direction A; compare Fig. 2. This is laying the foundations for an initiation. The initiation of the acting charge 21 can be secured additionally by notoriously known means and/or be activated delayed in time. Depending on the type of igniter a spring-streamed cocking piece or a spring-streamed piezo crystal can be used for ignition. The choice whether an ignition is executed mechanically/pyrotechnically or electrically/pyrotechnically mainly depends on the kind of acting charge 21 and on the usage doctrine of the acting piece and is not matter of the invention.

[0008] Fig. 3 shows a secured hand grenade according to the invention. The shaped piece 1b with flanges 1b' is introduced above a housing 4 with a shackle 5 known by itself and secures same. A leaf spring 2 arranged in the shaped piece 1b presses on the shackle 5 with its waves and inhibits its undesired displacement, together with a guiding runner 3 located at the inner face. An additional locking is established by a spring shackle, named clip 7. A bulge 5' and reinforcement bead 9 is apparent at the shackle 5. In addition, a drill hole 12 is designated for transport safety via a wire and seal.

[0009] Fig. 4 shows a hand grenade in the unlocked state right before being thrown: Clip 7 being made of spring steel and shaped body 1b being made of commercially available thermally stable polymer are removed. In order to prevent an early ignition, the throw hand – not depicted here - has to press shackle 5 at the acting object 8 before being thrown.

[0010] A constriction 10 at the shackle 5 cleared by clip 7 is apparent here. Advantageously, clip 7 is only removed after the removal of the shaped piece 1b from the collar 8' and from the constriction 10. This allows that the shaped body 1b can be reattached without danger and to secure the grenade in case the throw, by whatever reasons, should not be executed in the last moment.

[0011] It is shown in Fig. 4 that the guiding slot is introduced in the housing 4 in the shape of a horizontal and to vertical notch in which the shaped body 1b with its pins 13 is slightly guided. The pins 13 are held in the position depicted in Fig. 3 by the leaf spring 2. As shown in Fig. 4, the unlocking is established by orthogonal pressing of the shaped body 1b with a force P and simultaneous sliding in pull and throw direction A.

[0012] The hand grenade according to Fig. 3 in secured state is shown in cross-sectional view of Fig. 5. Clip 7 is left out for graphic reasons. It is apparent here how spring 2 is embedded in the shaped piece 1b and how same is putting load on the horizontal part of shackle 5. By that, the shaped piece 1b is at the front side at the protective frame 4' of the housing 4. The possibility for unlocking the hand grenade is demonstrated by pressing with a force P by the palm of the hand and subsequent pull in direction A. In addition, the position of the ignition cap, ignitor 19, the cocking piece 6, the hammer 15 with its rivet fixation 16 and a torsion spring 17 (leg spring) on an axes 18. Everything is supported on an ignition chain 20 with an upper thread connection 22 and a lower thread connection 23. The ignition chain 20 protrudes deeply into the acting charge 21 (explosive charge).

[0013] Fig. 6 shows the principle of the initiation of the ignition chain 20, wherein the shaped piece 1b is already removed; its housing 4 and the position of the guiding slot 3' is indicated. The cocking piece 6 is apparent after its pivoting movement S. By that, the shackle 5 is thrown out of his bearing, the pivoting axis 24; he is flying in direction F, compare Fig. 5.

[0014] From top view Fig. 7 it can be recognized that the cocking piece 6 is guided along a recess 25 in the housing 4.

[0015] Figures 8 to 10 show the method procedure in single steps:

The secured state according to Fig. 3 is apparent in detail in the cross-sectional view of Fig. 8, this state being denoted as position 1. Fig. 9 shows the procedure when a palm of the hand presses on the shaped piece 1b with a pressure P; the pins 13 thereby move out of the vertical guiding slot 3, position 2. Fig. 10 shows the procedure after the subsequent horizontal displacement of the shaped body 1b in pull direction A; the initialization of the ignitor 19 is taking place. The initialization procedure after dropping the shaped body 1b is denoted with position 4.

[0016] Fig. 11 is drawn analogously to Fig. 5, leaf spring 2' forming two waves being embedded in shaped body 1c here. Thereby, two pressure sections D1, D2 are produced, facilitating the activation of the respective shaped body 1c and still allowing sufficiently large pressing forces at the shackle 5. Accordingly, an activation of the shaped body 1c by means of a finger via the pushed button T (in orthogonal direction) and sliding in direction A is sufficient.

[0017] Fig. 12 to 15 show an alternative solution with a guiding slot 3''' in a housing 4' and a guiding plate 26 in the shaped body 1c. Fig. 12 shows the locking position Pos. 1, Fig. 15 the disengaged position Pos. 2, Fig. 14 the pull procedure, Pos. 3 as well as Fig. 15 shows the throwal procedure Pos. 4.

[0018] The guiding plate 26 is supported on top of the guiding slot 3''' and a housing 4, whereby a horizontal displacement is locked. A pressure P on the pushed button T performed by a finger suffices to achieve a compression stroke of the shaped body 1c into the position 2. In this position the shaped body 1c can be slid within the guiding slot 3''' in direction A. The procedure of sliding the shaped body 1c is denoted as position 3 in Fig. 14. According to Fig. 15, the initiation is executed because the shape body 1c is removed in pull and throw direction A from the housing 4: Pos. 4.

[0019] The object of the invention can be combined with notoriously known securing means and distinguishes oneself, among others, of the possibility of easy and repeated locking by sliding and inserting the shaped body.

[0020] The locking shackle 7 (Fig. 3 and Fig. 4) is preferably removed just before throwing the hand grenade. - In principle, this shackle 7 (clip) could be "clipped" on the collar 8' irrespective of the position, provided that the shackle 5 is held in its rest position, Fig. 1.

[0021] The object of the invention distinguishes oneself by its compact and simple construction and allows an ergonomic and intuitive handling of the hand grenade.

[0022] The overall safety of the hand grenade can be improved significantly by a logically connected, pyrotechnical ignition chain according to WO-A1-2016/091988 compared to prior art (DE-A1-10 2009 059 951).

[0023] Reference numbers

- 1a shaped piece (sliding manner)
- 1a' push button/ribs
- 1b shaped piece with leaf spring 2
- 1b' side flanges of shaped piece 1b
- 1c shaped piece with leaf spring 2'
- 2 leaf spring (a wave shape)
- 2' leaf spring (two waves)
- 3 guiding runner
- 3', 3'' guiding slot

- 3''' guiding plate
- 4 housing
- 4' protective frame at 4
- 5 shackle
- 5' bulge for 15
- 6 cocking piece
- 7 spring shackle/clip
- 8 acting object
- 8' collar on 8
- 9 reinforcement bead
- 10 constriction at 5 for clip
- 11 drill hole for spring axes
- 12 drill hole for transport safety (wire with seal)
- 13 pin (sliding object)
- 15 hammer
- 16 rivet/fixation of 15
- 17 torsion spring (leg spring)
- 18 spring axis
- 19 ignition cap/ignitor
- 20 ignition chain
- 21 acting charge/explosive charge
- 22 upper thread (connection)
- 23 lower thread (connection)
- 24 pivoting axis for 5
- 25 recess for 17
- 26 guiding plate

- 210 handle (shaft-shaped)
- A pull and throw direction D1, D2
pressure sections of 2'
- F direction of flight of 5
- P pressure of finger (or palm of hand)

Pos.1 to Pos.4 locking or unlocking states, respectively

- S pivoting movement of 6
- T push button in 1c

(11) **8879**

(97) EP2776408 / 06/11/2019

(96) 12794746.3 / 25/10/2012

(22) 14/11/2019

(21) AL/P/ 2019/799

(54) **BENZOPIRAZINET ANTIKANCER NËPËRMJET FRENIMIT TË KINAZËS FGFR**
20/02/2020

(30) 201118654 28/10/2011 GB and 201161552873 P 28/10/2011 US

(71) Astex Therapeutics Ltd.

436 Cambridge Science Park Milton Park Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, GB

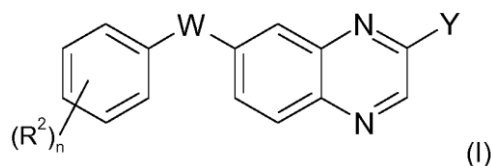
(72) BERDINI, Valerio (c/o Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA); MURRAY, Christopher William (c/o Astex Therapeutics Limited 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA); WOODHEAD, Steven John (12489 Ruelle Alliante, San Diego, California 92130); QUEROLLE, Olivier Alexis Georges (c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche Campus de Maigremont BP 615, 27106 Val de Reuil Cedex); MEERPOEL, Lieven (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse); SAXTY, Gordon (Prilaz baruna Filipovica 29, Zagreb HR-10000); PONCELET, Virginie Sophie (c/o Janssen-Cilag Centre de Recherche Campus de Maigremont BP 615, 27106 Val de Reuil Cedex); BESONG, Gilbert, Ebai (Auf dem Koeppel III/1, 67098 Bad Duerkheim)

(74) Krenar LOLOÇI

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

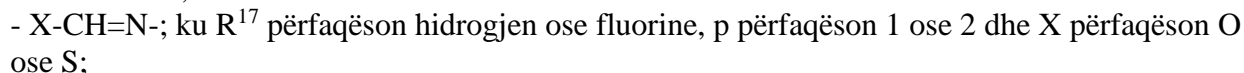
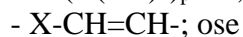
(57)

1. Një përbërje e formulës (I):



që përmban çdo formë izomerike tautomerike ose stereokimike të saj, ku W është -N(R³)- ose -C(R^{3a}R^{3b})-; secili R² është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidroksil, halogjen, ciano, C₁₋₄alkil, C₂₋₄alkenil, C₂₋₄alkinil, C₁₋₄alkoksi, hidroksiC₁₋₄alkil, hidroksiC₁₋₄alkoksi, haloC₁₋₄alkil, haloC₁₋₄alkoksi, hidroksihaloC₁₋₄alkil, hidroksihaloC₁₋₄alkoksi, C₁₋₄aloksiC₁₋₄alkil, haloC₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil ku secili C₁₋

4alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil, hidroksihaloC₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil, R¹³, C₁₋₄alkil zëvendësuar me R¹³, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alkoksi zëvendësuar me R¹³, C₁₋₄alkoksi zëvendësuar me -C(=O)-R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -NR⁷R⁸, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR⁷R⁸, C₁₋₄alkoksi zëvendësuar me -NR⁷R⁸, C₁₋₄alkoksi zëvendësuar me -C(=O)-NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ dhe -C(=O)-NR⁷R⁸; ose kur dy grupe R² janë bashkëngjitur te atomet e karbonit shtesë ato mund të merren së bashku për të formuar një radikal të formulës:



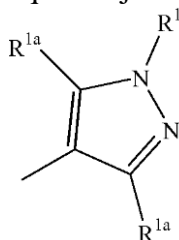
Y përfaqëson -CR¹⁸=N-OR¹⁹ ose-E-D;

E përfaqëson një lidhje, -(CR²²R²³)_n-, C₂₋₄alkenediil zëvendësuar në mënyrë opsionale me R²², C₂₋

4alkinediil zëvendësuar në mënyrë opsionale me R²², -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -O-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-O-, -S(O)_m-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-S(O)_m-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s ose -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-;

D përfaqëson një unazë monociklik ose biciklik karbociklik me 3 deri në 12 elemente ose një unazë monociklik ose biciklik heterociklik me 3 deri në 12 elemente që përmban të paktën një heteroatom zgjedhur nga N, O ose S, ku karbociklili dhe heterociklili i sipërpërmendur mund të jenë zëvendësuar secili në mënyrë opsionale nga një ose më shumë grupe R¹(p.sh. 1, 2 ose 3);

siguruar që kur Y përfaqëson -E-D, dhe E përfaqëson një lidhje, atëherë D nuk përfaqëson



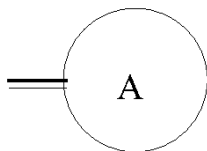
ku R¹ përfaqëson hidrogjen, C₁₋₆alkil, C₂₋₄alkenil, hidroksiC₁₋₆alkil, haloC₁₋₆alkil, hidroksihaloC₁₋₆alkil, cianoC₁₋₄alkil, C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil ku secili C₁₋₆alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR⁴R⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, -S(=O)₂haloC₁₋₆alkil, -S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NHS(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹²-S(=O)₂NR¹⁴R¹⁵, R⁶, C₁₋₆alkil zëvendësuar me R⁶, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-R⁶, hidroksiC₁₋₆alkil zëvendësuar me R⁶, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -Si(CH₃)₃, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -P(=O)(OH)₂ ose C₁₋₆alkil zëvendësuar me -P(=O)(OC₁₋₆alkil)₂; dhe secili R^{1a} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C₁₋₄alkil, hidroksiC₁₋₄alkil, C₁₋₄alkil zëvendësuar me amino ose mono- ose di(C₁₋₄alkil)amino ose -NH(C₃₋₈cikloalkil), cianoC₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil, dhe C₁₋₄alkil zëvendësuar me një ose më shumë atome fluoro;

R¹ përfaqëson hidrogjen, halo, ciano, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, -C(=O)-O- C₁₋₆alkil, C₂₋₄alkenil, hidroksiC₁₋₆alkil, haloC₁₋₆alkil, hidroksihaloC₁₋₆alkil, cianoC₁₋₄alkil, C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil ku secili C₁₋₆alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil, -NR⁴R⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -O-C(=O)- C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)-C₁₋₆alkil-NR⁴R⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR⁴R⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R⁶, C₁₋₆alkil zëvendësuar me R⁶, -C(=O)-R⁶, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-R⁶, hidroksiC₁₋₆alkil zëvendësuar me R⁶, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -Si(CH₃)₃, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -P(=O)(OH)₂ ose C₁₋₆alkil zëvendësuar me -P(=O)(OC₁₋₆alkil)₂;

R^{3a} përfaqëson -NR¹⁰R¹¹, hidroksil, C₁₋₆alkoksi, hidroksiC₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksi zëvendësuar me -

NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, haloC₁₋₆alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, hidroksiC₁₋₆alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, hidroksiC₂₋₆alkenil, hidroksiC₂₋₆alkinil, hidroksihaloC₁₋₆alkil, cianoC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me karboksil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-O-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil-O-C(=O)-, C₁₋₆alkil zëvendësuar me C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil-C(=O)-, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil ku secili C₁₋₆alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil ose me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil zëvendësuar me C₁₋₆alkoksi, C₂₋₆alkinil zëvendësuar me C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkil zëvendësuar me R⁹ dhe zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-R⁹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me hidroksil dhe R⁹, C₂₋₆alkenil zëvendësuar me R⁹, C₂₋₆alkinil zëvendësuar me R⁹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alkenil zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alkinil zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me hidroksil dhe -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me një ose dy halogjenë dhe -NR¹⁰R¹¹, -C₁₋₆alkil-C(R¹²)=NO-R¹², C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -P(=O)(OH)₂ ose C₁₋₆alkil zëvendësuar me -P(=O)(OC₁₋₆alkil)₂;

R^{3b} përfaqëson hidrogjen ose hidroksil; siguar që nëse R^{3a} përfaqëson -NR¹⁰R¹¹, atëherë R^{3b} përfaqëson hidrogjen; ose R^{3a} dhe R^{3b} janë marrë së bashku për të formuar =O, për të formuar =NR¹⁰, për të formuar ciklopropil së bashku me atomin karbon te i cili ata janë bashkëngjitur, për të formuar =CH-C₀₋₄alkil zëvendësuar me R^{3c}, ose për të formuar



ku unaza A është një heterocikël i ngopur monociklik me 5 deri në 7 elemente që përmban një heteroatom zgjedhur nga N, O ose S, heteroatomi i sipërpërmendur që nuk është pozicionuar në pozicionin alfa të lidhjes së dyfishtë, ku unaza A është zëvendësuar në mënyrë opsionale me ciano, C₁₋₄alkil, hidroksiC₁₋₄alkil, H₂N-C₁₋₄alkil, (C₁₋₄alkil)NH-C₁₋₄alkil, (C₁₋₄alkil)₂N-C₁₋₄alkil, haloC₁₋₄alkil)NH-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH(C₁₋₄alkil), -C(=O)-N(C₁₋₄alkil)₂;

R^{3c} përfaqëson hidrogjen, hidroksil, C₁₋₆alkoksi, R⁹, -NR¹⁰R¹¹, ciano, -C(=O)-C₁₋₆alkil ose -CH(OH)-C₁₋₆alkil; R³ përfaqëson hidroksil, C₁₋₆alkoksi, hidroksiC₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksi zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil, C₂₋₆alkinil, haloC₁₋₆alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, hidroksiC₁₋₆alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, hidroksiC₂₋₆alkenil, hidroksiC₂₋₆alkinil, hidroksihaloC₁₋₆alkil, cianoC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me karboksil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-O-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil-O-C(=O)-, C₁₋₆alkil zëvendësuar me C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil-C(=O)-, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil ku secili C₁₋₆alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil ose me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, C₂₋₆alkenil zëvendësuar me C₁₋₆alkoksi, C₂₋₆alkinil zëvendësuar me C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkil zëvendësuar me R⁹ dhe zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-R⁹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me hidroksil dhe R⁹, C₂₋₆alkenil zëvendësuar me R⁹, C₂₋₆alkinil zëvendësuar me R⁹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alkenil zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C₂₋₆alkinil zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me hidroksil dhe -NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me një ose dy halogjenë dhe -NR¹⁰R¹¹, -C₁₋₆alkil-C(R¹²)=NO-R¹², C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹²-S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -P(=O)(OH)₂ ose C₁₋₆alkil zëvendësuar me -P(=O)(OC₁₋₆alkil)₂;

R⁴ dhe R⁵ secili përfaqëson në mënyrë të pavarur hidrogjen, C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me-NR¹⁴R¹⁵, hidroksiC₁₋₆alkil, haloC₁₋₆alkil, hidroksihaloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil ku secili C₁₋₆alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil, -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-O-C₁₋₆alkil, -C(=O)-R¹³, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NHS(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NHS(=O)O₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³ ose C₁₋₆alkil zëvendësuar me R¹³;

R⁶ përfaqëson C₃₋₈cikloalkil, C₃₋₈cikloalkenil, fenil, heterociklil monociklik me 4 deri në 7-elemente që përmban të paktën një heteroatom zgjedhur nga N, O ose S; C₃₋₈cikloalkil i sipërpërmendur, C₃₋₈cikloalkenil, fenil, heterociklil monociklik me 4 deri në 7-elemente, në mënyrë opsionale dhe secili që është zëvendësuar në mënyrë të pavarur nga 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues, secili zëvendësues që është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga ciano, C₁₋₆alkil, cianoC₁₋₆alkil, hidroksil, karboksil, hidroksiC₁₋₆alkil, halogjen, haloC₁₋₆alkil, hidroksihaloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil-OC(=O)-, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil ose C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R⁷ dhe R⁸ secili përfaqëson në mënyrë të pavarur hidrogjen, C₁₋₆alkil, hidroksiC₁₋₆alkil, haloC₁₋₆alkil, hidroksihaloC₁₋₆alkil ose C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil;

R⁹ përfaqëson C₃₋₈cikloalkil, C₃₋₈cikloalkenil, fenil, naftil, ose heterociklil monociklik ose biciklik me 3 deri në 12 elemente që përmban të paktën një heteroatom zgjedhur nga N, O ose S, C₃₋₈cikloalkil i sipërpërmendur, C₃₋₈cikloalkenil, fenil, naftil, ose heterociklil monociklik ose biciklik me 3 deri në 12 elemente secili në mënyrë opsionale dhe secili është zëvendësuar në mënyrë të pavarur me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues, secili zëvendësues që është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga =O, C₁₋₄alkil, hidroksil, karboksil, hidroksiC₁₋₄alkil, ciano, cianoC₁₋₄alkil, C₁₋₄alkil-O-C(=O)-, C₁₋₄alkil zëvendësuar me C₁₋₄alkil-O-C(=O)-, C₁₋₄alkil-C(=O)-, C₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil ku secili C₁₋₄alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil, halogjen, haloC₁₋₄alkil, hidroksihaloC₁₋₄alkil, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkoksi, -S(=O)₂-C₁₋₄alkil, -S(=O)₂-haloC₁₋₄alkil, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₄alkil, C₁₋₄alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alkil zëvendësuar me R¹³, fenil zëvendësuar në mënyrë opsionale me R¹⁶, fenilC₁₋₆alkil ku fenili është zëvendësuar në mënyrë opsionale me R¹⁶, një heterociklil monociklik aromatik me 5 ose 6-elemente që përmban të paktën një heteroatom zgjedhur nga N, O ose S ku heterociklil i sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me R¹⁶;

ose kur dy prej zëvendësuesëve prej R⁹ janë bashkëngjitur te i njëjti atom, ato mund të merren së bashku për të formuar një heterociklil monociklik të ngopur me 4 deri në 7-elemente që përmban të paktën një heteroatom zgjedhur nga N, O ose S; R¹⁰ dhe R¹¹ secili përfaqëson në mënyrë të pavarur hidrogjen, karboksil, C₁₋₆alkil, cianoC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, haloC₁₋₆alkil, hidroksiC₁₋₆alkil, hidroksihaloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, C₁₋₆alkoksiC₁₋₆alkil ku secili C₁₋₆alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil, R⁶, C₁₋₆alkil zëvendësuar me R⁶, -C(=O)-R⁶, -C(=O)-C₁₋₆alkil, -C(=O)-hidroksiC₁₋₆alkil, -C(=O)-haloC₁₋₆alkil, -C(=O)-hidroksihaloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -Si(CH₃)₃, -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-haloC₁₋₆alkil, C₁₋₆alkil zëvendësuar me karboksil, ose C₁₋₆alkil zëvendësuar me -NH-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵;

R¹² përfaqëson hidrogjen ose C₁₋₄alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me C₁₋₄alkoksi;

R¹³ përfaqëson hidrogjen ose C₁₋₄alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me C₁₋₄alkoksi; R¹³ përfaqëson C₃₋₈cikloalkil ose një heterociklil monociklik të ngopur me 4 deri në 6-elemente që përmban të paktën një heteroatom zgjedhur nga N, O ose S, ku C₃₋₈cikloalkil ose heterociklil monociklik i sipërpërmendur është

zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2 ose 3 zëvendësues secili zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, hidroksil, C₁₋₆alkil, haloC₁₋₆alkil, =O, ciano, -C(=O)-C₁₋₆alkil, C₁₋₆alkoksi, ose -NR¹⁴R¹⁵; R¹⁴ dhe R¹⁵ secili përfaqëson në mënyrë të pavarur hidrogjen, ose haloC₁₋₄alkil, ose C₁₋₄alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me një zëvendësues zgjedhur nga hidroksil, C₁₋₄alkoksi, amino ose mono-ose di(C₁₋₄alkil)amino;

R¹⁶ përfaqëson hidroksil, halogjen, ciano, C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkoksi, -NR¹⁴R¹⁵ ose -C(=O)NR¹⁴R¹⁵;

R¹⁸ përfaqëson hidrogjen, C₁₋₆ alkil, C₃₋₈ cikloalkil, C₁₋₄alkil zëvendësuar me C₃₋₈ cikloalkil;

R¹⁹ përfaqëson hidrogjen; C₁₋₆ alkil; C₃₋₈ cikloalkil; C₁₋₆alkil zëvendësuar me -O-R²⁰; -(CH₂)_r-CN;

-(CH₂)_r CONR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_r-NR²⁰COR²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰-(CH₂)_s-SO₂-R²¹; -(CH₂)_{r1}-NHSO₂-NR²⁰R²¹; -(CH₂)_{r1}-NR²⁰CO₂R²¹; -(CH₂)_r-SO₂NR²⁰R²¹; fenil zëvendësuar në mënyrë opsionale

me 1, 2, 3, 4 ose 5 zëvendësues secili zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkiloksi, ciano ose amino; një heterocikël monociklik aromatik me 5- ose 6- elemente që përmban të paktën një heteroatom zgjedhur nga N, O ose S, heterocikli i sipërpërmendur që është zëvendësuar në mënyrë opsionale me 1, 2, 3 ose 4 zëvendësues secili zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, C₁₋₄alkil, C₁₋₄alkiloksi, ciano ose amino; ku C₁₋₆ alkil dhe C₃₋₈ cikloalkil i sipërpërmendur, mund të jenë zëvendësuar në mënyrë opsionale nga një ose më shumë grupe R²⁰;

R²⁰ dhe R²¹ përfaqëson në mënyrë të pavarur hidrogjen, C₁₋₆ alkil, hidroksiC₁₋₆alkil, -(CH₂)_n-O-C₁₋₆alkil, ose kur bashkëngjitet te një atom nitrogjen R²⁰ dhe R²¹ mund të merren së bashku për të formuar me

atomin nitrogjen te i cili ata janë bashkëngjitur një unazë monociklike të ngopur me 4, 5 ose 6-elemente të cilët në mënyrë opsionale përmbajnë një heteroatom të mëtejshëm zgjedhur nga O, S ose N;

R²² dhe R²³ përfaqëson në mënyrë të pavarur hidrogjen, C₁₋₆ alkil, ose hidroksiC₁₋₆alkil;

m përfaqëson në mënyrë të pavarur një numër të plotë të njëjtë me 0, 1 ose 2;

n përfaqëson në mënyrë të pavarur një numër të plotë të njëjtë me 0, 1, 2, 3 ose 4;

s përfaqëson në mënyrë të pavarur një numër të plotë të njëjtë me 0, 1, 2, 3 ose 4;

r përfaqëson në mënyrë të pavarur një numër të plotë të njëjtë me 1, 2, 3, ose 4;

r1 përfaqëson në mënyrë të pavarur një numër të plotë të njëjtë me 2, 3 ose 4;

siguron në mënyrë të tillë që kur R^{3a} dhe R^{3b} janë marrë së bashku për të formuar =O, n=0, Y përfaqëson -E-D, dhe E përfaqëson një lidhje, më pas D nuk përfaqëson fenil të pazëvendësuar;

një N-okside të saj, një kripë ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm të saj.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku Y përfaqëson -CR¹⁸=N-OR¹⁹.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku Y është -E-D.

4. Një përbërje sipas pretendimit 3 ku E përfaqëson:

(i) një lidhje, C₂₋₄alkenediil, -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- ose -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-; ose

(ii) një lidhje; ose

(iii) C₂₋₄alkenediil, -CO-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-CO-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CO-NR²²-(CR²²R²³)_s- ose -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-.

5. Një përbërje sipas pretendimit 3 ku D është

(i) në mënyrë opsionale pirazolil i zëvendësuar; ose

(ii) piperidinil, piridinil, fenil, pirolil, imidazolil, triazolil, pirolopiridinil, 1,3-benzodioksolil, indolil, tiazolil, ciklopentil, azetidil, morfolinil, tetrazolil, oksazolil, piperazinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, 2,5-dihidropirolil, pirimidinil, pirolidinil, tiadiazolil, oksadiazolil, unazat e sipërpërmendura janë zëvendësuar në mënyrë opsionale; ku zëvendësuesit opsionalë janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

6. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku W është -N(R³)-.

7. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 ku W është -C(R³⁸R^{3b})-.

8. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme ku R² është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidroksil, halogjen, ciano, C₁₋₄alkil, C₂₋₄alkenil, C₁₋₄alkoksi, hidroksiC₁₋₄alkil, hidroksiC₁₋₄alkoksi, haloC₁₋₄alkoksi, C₁₋₄alkoksiC₁₋₄alkil, R¹³, C₁₋₄alkoksi zëvendësuar me R¹³, -C(=O)-R¹³, C₁₋₄alkil zëvendësuar me NR⁷R⁸, C₁₋₄alkoksi zëvendësuar me NR⁷R⁸, -NR⁷R⁸ ose -C(=O)-NR⁷R⁸.

9. Një përbërje sipas pretendimit 8 ku R² përfaqëson C₁₋₄alkoksi.

10. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, 8 ose 9 ku R^3 përfaqëson

- (i) C_{1-6} alkil, hidroksi C_{1-6} alkil, hidroksihalo C_{1-6} alkil, halo C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -C(=O)- C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi C_{1-6} alkil ku secili C_{1-6} alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me R^9 , C_{1-6} alkil zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C_{1-6} alkil zëvendësuar me hidroksil dhe -NR¹⁰R¹¹, C_{1-6} alkil zëvendësuar me një ose dy halogjenë dhe -NR¹⁰R¹¹, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -C(=O)-OC C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C_{1-6} alkil zëvendësuar me karboksil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -NR¹²-S(=O)₂- C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -NR¹²-S(=O)₂-NR¹⁴R¹⁵, C_{1-6} alkil zëvendësuar me hidroksil dhe R^9 , - C_{1-6} alkil-C(R¹²)=N-O-R¹², C_{1-6} alkil zëvendësuar me -C(=O)-NR¹⁰R¹¹, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -C(=O)-R⁹, C_{2-6} alkinil zëvendësuar me R^9 , hidroksi C_{1-6} alkoksi, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil ose R^{13} ; ose
- (ii) C_{2-6} alkinil, halo C_{1-6} alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)- C_{1-6} alkil, hidroksi C_{1-6} alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)- C_{1-6} alkil, hidroksihalo C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi C_{1-6} alkil ku secili C_{1-6} alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil ose me -O-C(=O)- C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me R_9 , C_{2-6} alkinil zëvendësuar me R_9 , C_{1-6} alkil zëvendësuar me -NR₁₀R₁₁, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -OC(=O)-NR₁₀R₁₁.

11. Një përbërje sipas pretendimit 1 ku Y përfaqëson -CR¹⁸=N-OR¹⁹ ose -E-D; R¹⁸ dhe R¹⁹ përfaqëson C_{1-6} alkil; E përfaqëson një lidhje, C_{2-4} alkenediil, -CO-(CR²²R²³)_s-, -NR²²-(CR²²R²³)_s-, -(CR²²R²³)_s-NR²²-, -(CR²²R²³)_s-CONR²²-(CR²²R²³)_s- ose -(CR²²R²³)_s-NR²²-CO-(CR²²R²³)_s-, D është piperidinil, piridinil, fenil, pirolil, imidazolil, triazolil, piropiridinil, 1,3-benzodioksolil, indolil, tiazolil, ciklopentil, azetidil, morfolinil, tetrazolil, oksazolil, piperazinil, 1,2,3,6-tetrahidropiridinil, 2,5-dihidropirolil, pirimidinil, pirolidinil, tiadiazolil, oksadiazolil, pirazolil, unazat e sipërpërmendura që janë zëvendësuar në mënyrë opsionale me halo, ciano, C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi, -C(=O)-O- C_{1-6} alkil, hidroksi C_{1-6} alkil, -NR⁴R⁵, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -O-C(=O)- C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -NR⁴R⁵, -C(=O)-NR⁴R⁵, -C(=O)- C_{1-6} alkil-NR⁴R⁵, R⁶, C_{1-6} alkil zëvendësuar me R⁶; W është -N(R³)-; R² përfaqëson C_{1-4} alkoksi; n është e njëjtë me 2; R³ përfaqëson C_{2-6} alkinil, halo C_{1-6} alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)- C_{1-6} alkil, hidroksi C_{1-6} alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me -O-C(=O)- C_{1-6} alkil, hidroksihalo C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkoksi C_{1-6} alkil ku secili C_{1-6} alkil mund të jetë zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy grupe hidroksil ose me -O-C(=O)- C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me R^9 , C_{2-6} alkinil zëvendësuar me R^9 , C_{1-6} alkil zëvendësuar me -NR¹⁰R¹¹, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -O-C(=O)-NR¹⁰R¹¹; R⁹ përfaqëson C_{3-6} cikloalkil, një heterociklil i ngopur me 3 elemente, një heterocikël i ngopur i zëvendësuar në mënyrë opsionale me 5 elemente, një heterocikël i ngopur ose aromatik i zëvendësuar në mënyrë opsionale me 6 elemente, një heterocikël biciklik i zëvendësuar në mënyrë opsionale; R¹⁰ dhe R¹¹ përfaqëson hidrogjen, C_{1-6} alkil, halo C_{1-6} alkil, hidroksi C_{1-6} alkil, C_{1-6} alkil zëvendësuar me -NR¹⁴R¹⁵, C_{1-6} alkil zëvendësuar me karboksil; R⁶ përfaqëson një heterociklil aromatik ose monociklik të ngopur me 6-elemente monociklik i cili është zëvendësuar në mënyrë opsionale; R¹⁴ dhe R¹⁵ secili përfaqëson në mënyrë të pavarur hidrogjen ose C_{1-4} alkil; R²² dhe R²³ secili përfaqëson në mënyrë të pavarur hidrogjen; ku zëvendësuesit opsionalë janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

12. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11 ose një kripë ose tretës farmaceutikisht i pranueshëm i saj.

13. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I) siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 12.

14. Një përbërje siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 12 për

- (i) përdorim në terapi; ose
- (ii) përdorim në profilaksis ose trajtimin e një kanceri të ndërmjetësuar nga një kinazë FGFR; ose
- (iii) përdorim në profilaksis ose trajtimin e kancerit; ose
- (iv) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është zgjedhur nga mieloma e shumëfishtë, çrregullimet mieloproliferative, kanceri endometrial, kanceri i prostatës, kanceri i fshikëzës, kanceri i mushkërisë, kanceri i vezores, kanceri i gjirit, kanceri gastrik, kanceri kolorektal, dhe karcinoma e qelizës skuamoze orale; ose
- (v) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është zgjedhur nga kanceri i mushkërisë, në veçanti qelizat jo të-vogla të kancerit të mushkërisë, karcinoma e qelizës skuamoze, kanceri i mëlçisë,

kanceri i veshkës, kanceri i gjirit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri kolorektal, kanceri i prostatës; ose

(vi) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është zgjedhur nga kanceri i prostatës, kanceri i fshikëzës, kanceri i mushkërisë i tillë si qelizat jo-të vogla të kancerit të mushkërisë, kanceri i gjirit, kanceri gastrik, dhe kanceri i mëlçisë;

(vii) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është mieloma e shumëfishtë; ose

(viii) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është t(4;14) mieloma e shumëfishtë translokacion pozitive; ose

(ix) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kanceri i fshikëzës; ose

(x) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kanceri i fshikëzës me një translokacion kromozomal FGFR3; ose

(xi) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është kanceri i fshikëzës me një pikë mutacioni FGFR3; ose

(xii) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është një tumor me një mutant prej FGFR1, FGFR2, FGFR3 ose FGFR4; ose

(xiii) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është një tumor me një mutant të fitimit-të-funksionit prej FGFR2 ose FGFR3; ose

(xiv) përdorim në trajtimin e kancerit ku kanceri është një tumor me mbi-shprehjen prej FGFR1.

15. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 për përdorim në trajtimin e kancerit ku përbërja e sipërpërmendur është përdorur në kombinim me një ose më shumë agjentë antikancer.

16. Një produkt që përmban si përbërës të parë aktiv një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 dhe si përbërës aktiv të mëtejshëm një ose më shumë agjentë antikancer, si një përgatitje e kombinuar për përdorim të menjëhershëm, të ndarë ose të vazhdueshëm në trajtimin e pacientëve që vuajnë nga kanceri.

(11) **8880**

(97) EP2953969 / 28/08/2019

(96) 14708950.2 / 07/02/2014

(22) 20/11/2019

(21) AL/P/ 2019/816

(54) **Antittrupat anti-il-17a dhe përdorimi i tyre në trajtimin e çrregullimeve autoimune dhe inflamatore**

20/02/2020

(30) 201361762406 P 08/02/2013 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(72) HUBER, Thomas (Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel); DI PADOVA, Franco, E. (Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel) ;RONDEAU, Jean-Michel, Rene (Novartis Pharma AGPostfach, 4002 Basel)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antittrup njerëzor terapeutik, i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij, që përfshin një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rëndë (V_H) sipas SEQ ID NO: 12 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë (V_L) sipas SEQ ID NO: 43,

dhe ku antitropi i sipërpërmendur ose antigjeni që lidh pjesën e tij, në mënyrë specifike që lidhet te IL-17A homodimerik dhe IL-17AF heterodimerik, por nuk lidhet në mënyrë specifike te IL-17F homodimerik.

2. Një antitrop i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas pretendimit 1, ku IL-17A, IL-17AF ose IL-17F janë zgjedhur nga një ose më shumë prej majmunit cinomolgus, majmunit rezus makake, majmunit marmoset, miut, miut të arës ose njeriut.
3. Një antitrop i izoluar sipas pretendimit 1 ose 2, që përfshin një sekuencë amino acide të zinxhirit të rëndë sipas SEQ ID NO: 14 dhe një sekuencë amino acide të zinxhirit të lehtë sipas SEQ ID NO: 44.
4. Një antitrop i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, i cili është i aftë për të frenuar sekrecionin IL-6, ose sekrecionin GRO-alfa kur vlerësohet *in vitro*, në mënyrë të preferuar duke përdorur kondrocite të kultivuara ose fibroblaste.
5. Një antitrop i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, i cili është i aftë për të frenuar enjtjen e gjurit në një model eksperimental të artritit të induktuar nga antigjeni *in vivo*.
6. Një antitrop i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, i cili është konjuguar në një pjesë tjetër aktive.
7. Një antitrop i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, i cili është një antitrop monoklonal ose një antigjen që lidh pjesën e tij.
8. Një kompozim farmaceutik që përfshin një antitrop ose antigjenin që lidh pjesën e tij sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, në kombinim me një ose me shumë ekscipient, diluent ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
9. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 8, që përfshin më tej një ose më shumë përbërës aktivë shtesë.

10. Një antitруп i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 për përdorim si një medikament.
11. Një antitруп i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, për përdorim në trajtimin e një çrregullimi ose gjendjeje inflamatore.
12. Një antitруп i izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas pretendimit 11, ku çrregullimi ose gjendja është artriti, artriti reumatoid, psoriasis, sëmundje kronike obstruktive pulmonare, lupus eritematoz sistemik (SLE), nefrit lupus, azmë, sklerozë e shumëfishtë ose fibrozë cistike.
13. Një molekulë acidi nukleik e izoluar që kodon çdonjërin prej antitрупave ose antigjenin që lidh pjesët e tyre siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 7.
14. Një vektor shprehjeje ose klonimi që përfshin një ose më shumë sekuenca të acidit nukleik sipas pretendimit 13, ku vektori është i përshtatshëm për prodhimin rekombinant të antitрупit të izoluar ose antigjenit që lidh pjesën e tij siç përcaktohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 7.
15. Një qelizë pritëse që përfshin një ose më shumë vektorë shprehjeje ose klonimi sipas pretendimit 14.
16. Një molekulë acidi nukleik e izoluar sipas pretendimit 13, ku molekula e acidit nukleik është ARN lajmëtare (mRNA),
17. Një proces për prodhimin e një antitрупi të izoluar ose antigjeni që lidh pjesën e tij sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, që përfshin kultivimin e një qelize pritëse sipas pretendimit 15, duke pastruar dhe rikuperuar antitрупin ose antigjenin që lidh pjesën e tij të sipërpërmendur.

(11) **8881**

(97) EP3313537 / 16/10/2019

(96) 16813420.3 / 05/04/2016

(22) 20/11/2019

(21) AL/P/ 2019/817

(54) **METODË PËR IZOLIMIN E ARSENIKUT**

20/02/2020

(30) 201562183248 P 23/06/2015 US

(71) Dundee Sustainable Technologies Inc.

1002 Sherbrooke Street West Suite 2060, Montreal, Quebec H3A 3L6, CA
(72) NASRALLAH, Khalil (1818 Rue Maurice app. 5, Thetford Mines, Québec G6G 0B8); DUBREUIL, Bertrand (3830 Cote Richelieu, Trois-Rivières, Québec G9B 2A5); LALANCETTE, Jean-Marc (470 Irène Couture, Sherbrooke, Québec J1L 1J4); LEMIEUX, David (1254 rue Mooney Ouest, Thetford Mines, Québec G6G 2J3)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për qelqëzimin e oksidit arsenoz nga një material që përmban-arsenik, që përfshin zgjedhjen e një materiali hekuri që përmban-oksidi që përmban të paktën 15% w/w oksid hekuri; përzierjen e materialit që përmban-arsenik me materialin që përmban-oksidi hekuri dhe qelq në një përzierje, dhe shkrirjen e përzierjes, duke dhënë një qelq rezultat që inkorporon arsenik.

2. Metoda e pretendimit 1, që përfshin zgjedhjen e një materiali qelqi me një përmbajtje silici prej të paktën 40% w/w.

3. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 dhe 2, ku shkrirja e sipërpërmendur performohet në një temperaturë prej të paktën 900°C, në shtypje atmosferike.

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 dhe 2, ku shkrirja e sipërpërmendur performohet në një temperaturë që përfshihet në një renditje ndërmjet 950 dhe 1250°C, në shtypje atmosferike.

5. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku zgjedhja e një materiali që përmban-oksidi hekuri e sipërpërmendur përfshin zgjedhjen e një prej: i) hematitit dhe ii) hematitit ore.

6. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 2 deri në 5, ku zgjedhja e një materiali qelqi e sipërpërmendur përfshin zgjedhjen e një prej: i) qelqit me silic të lartë, ii) qelqit të ricikluar dhe iii) elementëve që formojnë qelqin.

7. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku përzierja përfshin ndërmjet 1 dhe 20% w/w oksid arsenoz dhe ndërmjet 6 dhe 15% w/w oksid hekuri.

8. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku materiali që përmban-arsenik përfshin oksid arsenoz në një renditje ndërmjet 5 dhe 95% w/w.

9. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku materiali që përmban-arsenik përfshin oksid arsenoz në një renditje ndërmjet 5 dhe 95% w/w dhe kontaminuesit, metoda që jep qelqëzimin e kontaminuesëve në qelqin rezultat.

10. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku materiali që përmban-arsenik përfshin oksid arsenoz në një renditje ndërmjet 5 dhe 95% w/w dhe kontaminuesit, metoda që jep qelqëzimin e kontaminuesëve në qelqin rezultat, kontaminuesit që janë të paktën një prej: arsenid, plumb, antinom, bismut, kadmium, selenium ose përbërje teluri, dhe kombinimet e tyre.

11. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku qelqi rezultat përfshin oksid arseniku në një renditje ndërmjet 1 dhe 25% w/w.

12. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku qelqi rezultat përfshin oksid arseniku në një renditje ndërmjet 1 dhe 20% w/w.

13. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku qelqi rezultat përfshin hekur në një renditje ndërmjet 8 dhe 20 % w/w.

14. Metoda e pretendimit 1, ku përzierja përfshin ndërmjet 1 dhe 20% w/w oksid arsenoz dhe ndërmjet 6 dhe 15% w/w oksid hekuri dhe shkrirja e sipërpërmendur e përzierjes performohet në një temperaturë të përfshirë në një renditje ndërmjet 950 dhe 1250°C, në shtypje atmosferike.

(11) **8916**

(97) EP3063275 / 25/09/2019

(96) 14802986.1 / 31/10/2014

(22) 20/11/2019

(21) AL/P/ 2019/819

(54) **METODAT DHE FUZIONET E NUKLEAZË-ALBUMINËS TERAPEUTIKE**

28/02/2020

(30) 201361898370 P 31/10/2013 US; 201361898384 P 31/10/2013 US and 201361898393 P 31/10/2013 US

(71) Resolve Therapeutics, LLC

454 North 34th Street, Seattle, WA 98103-8602, US

(72) POSADA, James, Arthur (35 Meadow Creek Road, May, ID 83253) ;GABEL, Chris (4419 SW Rose Street, Seattle, WA 98136)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një polipeptid që përfshin një fushë të parë nukleaze, një fushë të dytë nukleaze, dhe një albuminë, ose një variant albumine që ka më shumë se 80% ngjashmëri të sekuenca e amino acidit të albuminës së serumit njerëzor të përcaktuar në SEQ ID NO: 1, ose një fragment i albuminës që përfshin të paktën fushën III të albuminës ose fushën III të albuminës dhe një fushë shtesë zgjedhur nga grupi i përbërë prej fushës I, fushës II, dhe fushës III, ku fusha e parë dhe/ose e dytë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të albumina, ose varianti ose fragmenti i saj, në mënyrë opsionale nëpërmjet një lidhësi, ku fusha e parë e nukleazës është një RNase dhe një fushë e dytë nukleaze është një DNase1 njerëzore që përfshin zëvendësimet e amino acideve E13R, N74K, A114F, dhe T205K, numërimi i amino acidit referohet te SEQ ID NO: 66.

2. Polipeptidi i pretendimit 1, ku fusha e dytë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të N-terminusi i albuminës, ose variant i saj, dhe fusha e parë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të C-terminusi i albuminës, ose variant i saj, në mënyrë të preferueshme ku fusha e parë dhe e dytë e nukleazës janë lidhur në mënyrë të operueshme të N- dhe C- terminus, respektivisht, te albumina, ose varianti i saj, nëpërmjet një lidhësi.

3. Polipeptidi i pretendimit 1, ku fusha e parë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të N-terminus i albuminës, ose variant i fragmentit të saj, dhe fusha e dytë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të C-terminusi i albuminës, ose varianti ose fragmenti i saj, në mënyrë të preferueshme ku fusha e parë dhe e dytë e nukleazës janë lidhur në mënyrë të operueshme të N- dhe C-terminusi, respektivisht, i albuminës, ose varianti ose fragmenti i saj, nëpërmjet një lidhësi.

4. Polipeptidi i pretendimit 1, ku fusha e parë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të fusha e dytë e nukleazës nëpërmjet një lidhësi, dhe fusha e dytë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të albumina, ose varianti ose fragmenti i saj, në mënyrë të preferueshme ku fusha e dytë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të N-terminusi i albuminës, ose varianti ose fragmenti i saj ose në mënyrë të preferueshme ku fusha e dytë e nukleazës është lidhur në mënyrë të operueshme të C-terminusi i albuminës, ose varianti ose fragmenti i saj.

5. Polipeptidi i çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku RNase është një tip i egër i Rnase njerëzore, i tillë si një RNase1 pankreatik njerëzor i përcaktuar si SEQ ID NO: 75, ose një mutacion RNase, i tillë si një RNase 1 e aglikosiluar ose nënglikosiluar, e tillë si RNase1 N34S/N76S/N88S njerëzore e përcaktuar si SEQ ID NO: 84.

6. Polipeptidi i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, i cili degradon qarkullimin e RNA dhe/ose DNA dhe RNA dhe/ose DNA në kompleksët imune, ose frenon prodhimin e interferonit-a, ose të dyja.
7. Polipeptidi i çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku fusha lidhëse është një lidhës polipeptid, i tillë si një lidhës gli-ser, ose ku fusha lidhëse është një lidhës NLG.
8. Polipeptidi i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku albumina, ose varianti ose fragmenti i saj, rrit gjysmën-e jetëgjatësisë së serumit.
9. Polipeptidi i ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku albumina, ose varianti ose fragmenti i saj, është derivuar nga albumina e serumit njerëzor, albumina e serumit primate, albumina e serumit të brejtësit, albumina e serumit të gjedhit, albumina e serumit të kalit, albumina e serumit të dhisë, albumina e serumit të deles, albumina e serumit të qenit, albumina e serumit të derrit guinea, albumina e serumit të pulës, ose albumina e serumit të derrit, në mënyrë të preferueshme ku albumina, ose varianti ose fragmenti i saj, është derivuar nga albumina e serumit njerëzor, në mënyrë të preferueshme ku albumina është më shumë se 85% e ngjashme të sekuenca e amino acidit korrespondues të përcaktuar në SEQ ID NO: 1, në mënyrë të preferueshme ku albumina, ose varianti ose fragmenti i saj, është më shumë se 90% e ngjashme të sekuenca e amino acidit korrespondues të përcaktuar në SEQ ID NO: 1, në mënyrë të preferueshme ku albumina, ose varianti ose fragmenti i saj, është më shumë se 95% e njëjtë të sekuenca e amino acidit korrespondues të përcaktuar në SEQ ID NO: 1.
10. Polipeptidi i pretendimit 9, ku varianti ose fragmenti i albuminës së serumit njerëzor lidhet të FcRn me një lidhje më të lartë se sa për një albuminë të serumit njerëzor që korrespondon të tipi i egër ose fragment i saj.
11. Polipeptidi i pretendimit 1 që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO: 112-114 ose 120-122, ose një molekulë hibride nukleazë-albuminë që përfshin sekuencën amino acide të paktën 90% të ngjashme të sekuenca e amino acidit të përcaktuar në SEQ ID NO: 112-114 ose 120-122.
12. Një kompozim që përfshin polipeptidin e ndonjë prej pretendimeve të mëparshme dhe një mbartës.
13. Një molekulë acidi nukleik që kodon polipeptidin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10.
14. Një vektor shprehës rekombinant që përfshin një molekulë acidi nukleik sipas pretendimit 13.

15. Një qelizë pritëse e transformuar me vektorin shprehës rekombinant sipas pretendimit 14.
16. Një metodë për të bërë polipeptidin e çdo njërit prej pretendimeve 1-11, që përfshin: sigurimin e një qelize pritëse që përfshin një sekuencë acidi nukleik që kodon polipeptidin; dhe mirëmbajtjen e qelizës pritëse nën gjendjet në të cilat molekula hibride nukleazë-albuminë është shprehur.
17. Një polipeptid i çdo njërit prej pretendimeve 1-11 ose një kompozim i pretendimit 12 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e eritematozës së lupusit sistemik (SLE).
18. Një polipeptid i çdo njërit prej pretendimeve 1-11 ose një kompozim i pretendimit 12 për përdorim në trajtimin ose parandalimin e sindromës Sjogren.

(11) **8903**

(97) EP3055332 / 25/09/2019

(96) 14852834.2 / 08/10/2014

(22) 27/11/2019

(21) AL/P/ 2019/828

(54) **REGJIME DOZIMI TË IMUNOKONJUGATËVE ANTI-FOLR1**

26/02/2020

(30) 201361888337 P 08/10/2013 US; 201361888365 P 08/10/2013 US; 201461948363 P 05/03/2014 US and 201462004815 P 29/05/2014 US

(71) ImmunoGen, Inc.

830 Winter Street, Waltham, MA 02451-1477, US

(72) LUTZ, Robert J. (218 Old Connecticut Path, Wayland, Massachusetts 01778) ;PONTE, Jose (83 Cottage Lane, Weymouth, Massachusetts 02188)

(74) Ardit Loloçi

Rr. Fortuzi, Nr.137, Tiranë

(57)

1. Një imunokonjugat i cili lidhet te një polipeptid FOLR1 për përdorim në trajtimin e një kanceri që shpreh FOLR1, ku imunokonjugati përfshin një maitansinoid dhe një antitrop ose antigjen që lidh fragmentin e tij që përfshin zinxhirin e lehtë të ndryshueshëm (VL) të rajonit përcaktues të plotësueshmërisë (CDR)-1 e SEQ ID NO: 6, VL CDR-2 e SEQ ID NO: 7, VL CDR-3 e SEQ ID NO: 8, zinxhirin e rëndë të ndryshueshëm (VH) CDR-1 të SEQ ID NO: 9, VH CDR-2 të SEQ ID NO: 11, dhe VH CDR-3 të SEQ ID NO: 12, ku kanceri është kancer ovarian, kanceri i peritoneumit, kancer endometrik, ose kancer i mitrës, në mënyrë të preferuar, ku kanceri është një kancer ovarian që shpreh FOLR1, dhe ku imunokonjugati është administruar në një dozë prej 6 milligramësh (mg) për kilogram (kg) të peshës trupore ideale të rregulluar (AIBW).

2. Imunokonjugati i pretendimit 1, ku antitropi ose antigjeni që lidh fragmentin e tij përfshin një fushë të zinxhirit të rëndë të ndryshueshëm që përfshin SEQ ID NO: 3 dhe një fushë të zinxhirit të lehtë të ndryshueshëm që përfshin SEQ ID NO: 4 ose SEQ ID NO: 5.

- 3.** Imunokonjugati i pretendimeve 1 ose 2, ku imunokonjugati përfshin 1-10 molekula maitansinoid, me e preferueshme 2-5 molekula maitansinoid, dhe më tepër e preferueshme 3-4 molekula maitansinoid.
- 4.** Imunokonjugati i çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku maitansinoid është DM4.
- 5.** Imunokonjugati i çdonjërit prej pretendimeve 1-4, ku imunokonjugati përfshin lidhësin sulfo-SPDB.
- 6.** Imunokonjugati i çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku antitrupi përfshin (i) një zinxhir të rëndë që përfshin të njëjtën sekuencë amino acide si sekuenca e amino acidit të zinxhirit të rëndë që kodohet nga plasmidi i depozituar në Koleksionin e Kulturës së Llojit Amerikan (ATCC) si PTA-10772 dhe (ii) një zinxhir të lehtë që përfshin të njëjtën sekuencë amino acide si sekuenca amino acide e zinxhirit të lehtë që kodohet nga plasmidi i depozituar në ATCC si PTA-10774, ku maitansinoidi është DM4, dhe ku DM4 është lidhur te antitrupi nga sulfo-SPDB.
- 7.** Imunokonjugati i çdonjërit prej pretendimeve 1-3, ku antitrupi përfshin (i) një zinxhir të rëndë që përfshin sekuencën e amino acidit të SEQ ID NO: 13 dhe (ii) një zinxhir të lehtë që përfshin sekuencën e amino acidit të SEQ ID NO: 15, ku maitansinoid është DM4, dhe ku DM4 është lidhur te antitrupi nga sulfo-SPDB.
- 8.** Imunokonjugati i çdonjërit prej pretendimeve 1-7, ku imunokonjugati është formuluar për administrimin IV ose administrimin parenteral.
- 9.** Imunokonjugati i çdonjërit prej pretendimeve 1-8, ku kanceri është kancer ovarian ose kancer i peritoneumit, në mënyrë opsionale ku kanceri ovarian është kancer ovarian epitelial ose ku kanceri ovarian është rezistent ndaj platinit, i relaksuar ose refraktar.
- 10.** Një imunokonjugat që lidhet te polipeptidi FOLR1 për përdorim në trajtimin e një kanceri ovarian që shpreh FOLR1, ku imunokonjugati përfshin DM4 dhe një antitrop që përfshin (i) një zinxhir të rëndë që përfshin të njëjtën sekuencë amino acide si sekuenca e amino acidit të zinxhirit të rëndë që kodohet nga plasmidi i depozituar në Koleksionin e Kulturës së Llojit Amerikan (ATCC) si PTA-10772 dhe (ii) një zinxhir të lehtë që përfshin të njëjtën sekuencë amino acide si sekuenca amino acide e zinxhirit të lehtë që kodohet nga plasmidi i depozituar në ATCC si PTA-10774, ku DM4 është lidhur te antitrupi nga sulfo-SPDB, ku imunokonjugati është formuluar për administrimin IV, dhe ku imunokonjugati është administruar në një dozë prej 6 milligramësh (mg) për kilogram (kg) të peshës trupore ideale të rregulluar (AIBW).
- 11.** Një imunokonjugat që lidhet te polipeptidi FOLR1 për përdorim në trajtimin e një kanceri të peritoneumit që shpreh FOLR1, ku imunokonjugati përfshin DM4 dhe një antitrop që përfshin (i) një zinxhir të rëndë që përfshin të njëjtën sekuencë amino acide si sekuenca e amino acidit të zinxhirit të rëndë që kodohet nga plasmidi i depozituar në Koleksionin e Kulturës së Llojit Amerikan (ATCC) si PTA-10772 dhe (ii) një zinxhir të lehtë që përfshin të njëjtën sekuencë amino acide si sekuenca amino acide e zinxhirit të lehtë që kodohet nga plasmidi i depozituar në ATCC si PTA-10774, ku DM4 është lidhur te antitrupi nga sulfo-SPDB, ku imunokonjugati është formuluar për administrimin IV, dhe ku imunokonjugati është administruar në një dozë prej 6 milligramësh (mg) për kilogram (kg) të peshës trupore ideale të rregulluar (AIBW).
- 12.** Imunokonjugati i çdonjërit prej pretendimeve 1-11, ku një kampion i marrë nga pacienti ekspozon shprehjen FOLR1 siç matet nga imunohistokimia (IHC).

13. Imunokonjugati i 12, ku kampioni ka një intensitet ngjyrosje të paktën 2 hetero, të paktën 2 homo, të paktën 3 hetero, ose të paktën 3 homo.

14. Imunokonjugati i çdonjërit prej pretendimeve 1-13, ku imunokonjugati është administruar një herë në tre javë ose një herë në katër javë.

15. Imunokonjugati i pretendimit 10 ose 11, ku imunokonjugati përfshin 1-10 molekula maitansinoid për antitруп, me e preferueshme 2-5 molekula maitansinoid për antitруп, dhe më tepër e preferueshme 3-4 molekula maitansinoid për antitруп.

(11) **8882**

(97) EP3110418 / 06/11/2019

(96) 15755617.6 / 25/02/2015

(22) 02/12/2019

(21) AL/P/ 2019/836

(54) **PËRBËRJET ARIL, HETEROARIL, DHE HETEROCIKLIKE PËR TRAJTIMIN E ÇRREGULLIMEVE TË NDËRMJETËSUARA NGA KOMPLEMENTI**

20/02/2020

(30) 201461944189 P 25/02/2014 US; 201462022916 P 10/07/2014 US and 201462046783 P 05/09/2014 US

(71) Achillion Pharmaceuticals, Inc.

300 George Street, New Haven, CT 06511, US

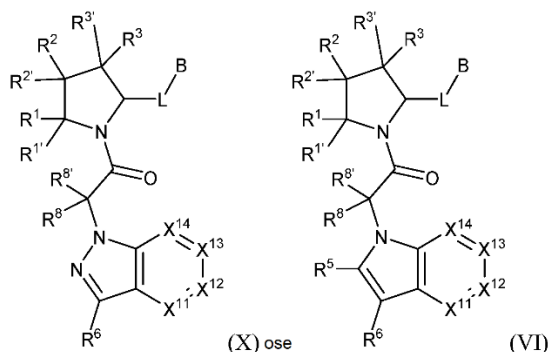
(72) WANG, Qiuping (79 Carriage Drive, Bethany, CT 06524); HASHIMOTO, Akihiro (47 Laurel Street, Branford, CT 06405); PAIS, Godwin (370 West Todd Street, Hamden, CT 06518); CHEN, Dawei (1117 Durham Road, Guilford, CT 06437); WANG, Xiangzhu (147 Foxbridge Village Road, Branford, CT 06405); DESHPANDE, Milind (44 Field Brook Road, Madison, CT 06443); GADHACHANDA, Venkat, Rao (39 Ives Street Unit 104, Hamden, CT 06518); AGARWAL, Atul (75 Nicholas Court, Hamden, CT 06518); WILES, Jason, Allan (116 Blinnshed Road, Madison, CT 06443); PHADKE, Avinash, S. (51 Gilbert Lane, Branford, CT 06405)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës



dhe kripërat farmaceutikisht të pranueshme të tyre, ku:

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , dhe $R^{3'}$ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen, hidroksil, nitro, ciano, amino, C_1 - C_6 alkil, C_2 - C_6 alkenil, C_2 - C_6 alkinil, C_1 - C_6 alkoksi, C_2 - C_6 alkinil, C_2 - C_6 alkanoil, C_1 - C_6 tioalkil, hidroksi C_1 - C_6 alkil, amino C_1 - C_6 alkil, $-C_0$ - C_4 alkil NR^9R^{10} , $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$,

-C(O)NR⁹R¹⁰, -OC(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)OR¹⁰, C₁-C₂haloalkil, dhe C₁-C₂haloalkoksi, ku R⁹ dhe R¹⁰ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilin rast nga hidrogjen, C₁-C₆alkil, (C₃-C₇cikloalkil)C₀-C₄alkil, -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), dhe -O-C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil);

or R¹ dhe R² mund të merren së bashku për të formuar një unazë karbociklike me 3 anëtarë, ose një unazë karbociklike me 4 deri në 6 anëtarë ose unazë aril ose një unazë heterociklike me 4 deri në 6 anëtarë ose unazë heteroarili që përmban 1 ose dy heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, ose S; or R² dhe R³ formojnë një unazë karbociklike me 3 deri në 6 anëtarë ose arile ose një unazë heterociklike me 3 deri në 6 anëtarë ose unaza heteroarile;

or R¹ dhe R^{1'}, ose R² dhe R^{2'}, ose R³ dhe R^{3'} formojnë një unazë karbociklike spiro me 3 deri në 6 anëtarë; or R¹ dhe R^{1'}, ose R³ dhe R^{3'} formojnë një unazë heterociklike spiro me 3 deri në 6 anëtarë që përmban 1 ose 2 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, ose S; ose R² dhe R^{2'} formojnë një unazë heterociklike spiro me 3 deri në 6 anëtarë, secila prej të cilave unaza është e pazëvendësuar ose e zëvendësuar me 1 ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, hidroksil, ciano, -COOH, C₁-C₄alkil, C₂-C₄alkenil, C₂-C₄alkinil, C₁-C₄alkoksi, C₂-C₄alkanoil, hidroksiC₁-C₄alkil, (mono- dhe di-C₁-C₄alkilamino)C₀-C₄alkil, -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), -OC₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), C₁-C₂haloalkil, dhe C₁-C₂haloalkoksi;

or R¹ dhe R^{1'}, R² dhe R^{2'}, ose R³ dhe R^{3'} formojnë një grup karbonil;

or R¹ dhe R² ose R² dhe R³ formojnë një lidhje dyshe karbon - karbon;

R⁵ dhe R⁶ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -CHO, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), C₂-C₆alkanoil, hidrogjen, hidroksil, halogjen, ciano, nitro, -COOH, -SO₂NH₂, vinil, C₁-C₆alkil, C₂-C₆alkenil, C₁-C₆alkoksi, -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), -C(O)C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), -P(O)(OR⁹)₂, -OC(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(CH₂CH₂R⁹)(R¹⁰), -NR⁹C(O)R¹⁰, fenil, ose heteroaril me 5 deri në 6 anëtarë; dhe ku secila R⁵ dhe R⁶ përveç se hidrogjen, hidroksil, ciano, dhe -COOH është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar në mënyrë opsionale;

R⁸ dhe R^{8'} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen, hidroksil, C₁-C₆alkil, -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), C₁-C₆alkoksi, dhe (C₁-C₄alkilamino)C₀-C₂alkil; ose R⁸ dhe R^{8'} janë marrë së bashku për të formojnë një grup okso; ose R⁸ dhe R^{8'} mund të merren së bashku me karbonin me të cilin janë lidhur formojnë një unazë karbociklike me 3 anëtarë;

X¹¹ është Nor CR¹¹;

X¹² është N ose CR¹²;

X¹³ është N ose CR¹³;

X¹⁴ është N ose CR¹⁴, dhe ku jo më shumë se dy nga X¹¹, X¹², X¹³, dhe X¹⁴ are N;

një nga R¹² dhe R¹³ është H dhe tjetri i R¹² dhe R¹³ është R³², ku të paktën një prej R¹² dhe R¹³ është i pranishëm dhe është zgjedhur nga R³²;

R³² është zgjedhur nga aril; heterocikli i ngopur ose i pangopur me 5-6 anëtarë që ka 1, 2 ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S, ku heterocikli është është i lidhur përmes një atom karboni në unazën heterociklike me një atom karboni në pozicionin R¹² ose R¹³; dhe heteroarili me 5-6 anëtarë që ka 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S, ku arili, heterocikli, ose unaza heteroaril mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale;

R¹¹ dhe R¹⁴ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilin rast nga hidrogjen, halogjen, hidroksil, nitro, ciano, -O(PO)(OR⁹)₂, -(PO)(OR⁹)₂, C₁-C₆alkil, C₂-C₆alkenil, C₂-C₆alkinil, C₂-C₆alkanoil, C₁-C₆alkoksi, C₁-C₆tioalkil, -C₀-C₄alkil(mono- dhe di-C₁-C₆alkilamino), -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), -C₀-C₄alkoksi(C₃-C₇cikloalkil), C₁-C₂haloalkil, dhe C₁-C₂haloalkoksi;

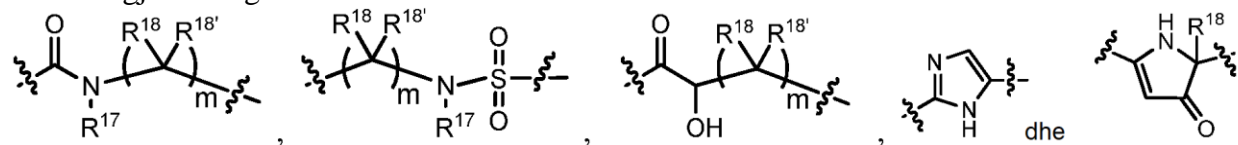
R²¹ dhe R²² janë zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilin rast nga hidrogjen, hidroksil, ciano, amino, C₁-C₆alkil, C₁-C₆haloalkil, C₁-C₆alkoksi, (C₃-C₇cikloalkil)C₀-C₄alkil, (fenil)C₀-C₄alkil, -C₁-C₄alkilOC(O)OC₁-C₆alkil, -C₁-C₄alkilOC(O)C₁-C₆alkil, -C₁-C₄alkilC(O)OC₁-C₆alkil, (heterocikloalkil me 4 deri në 7 anëtarë)C₀-C₄alkil having 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S, dhe (heterocikli aromatik ose i pangopur me 5- ose 6- anëtarë)C₀-C₄alkil që ka 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S, dhe secila R²¹ dhe R²² mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale;

R²³ është zgjedhur në mënyrë të pavarur në secilin rast C₁-C₆alkil, C₁-C₆haloalkil, (aril)C₀-C₄alkil, (C₃-

C₇cikloalkil)C₀-C₄alkil, (fenil)C₀-C₄alkil, (heterocikloalkil me 4 deri në 7 anëtarë)C₀-C₄alkil që ka 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S, dhe (heterocikli aromatik ose i pangopur me 5- ose 6- anëtarë)C₀-C₄alkil që ka 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S, dhe secila R²³ mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale;

R²⁴ dhe R²⁵ janë marrë së bashku me azotin së cilës i bashkëngjiten formojnë një grup heterocikloalkil monociklik me 4 deri në 7 anëtarë, ose një grup heterociklik biciklik me 6 deri në 10 anëtarë ka unaza të shkrira, spiro ose urë, dhe secila R²⁴ dhe R²⁵ mund të zëvendësohen në mënyrë opsionale;

L është zgjedhur nga formulat



ose është një lidhje, ku R¹⁷ është hidrogjen, C₁-C₆alkil, ose -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), dhe R¹⁸ dhe R^{18'} janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, halogjen, hidroksimetil, dhe metil; dhe m është 0, 1, 2, ose 3;

B është një karbociklik monociklik ose biciklik; një grup karbociklik-oksi monociklik ose biciklik; një grup heterociklik monociklik, biciklik, ose triciklik që ka 1, 2, 3, ose 4 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S dhe nga 4 deri në 7 atome unazash për unazë; C₂-C₆alkenil; C₂-C₆alkinil; -(C₀-C₄alkil)(aril); -(C₀-C₄alkil)(heteroaril); ose -(C₀-C₄alkil)(bifenil) secila prej të cilave B është e pazëvendësueshme ose e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga R³³ dhe R³⁴, dhe 0 ose 1 zëvendësues të zgjedhur nga chosen from R³⁵ dhe R³⁶;

R³³ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, hidroksil, -COOH, ciano, C₁-C₆alkil, C₂-C₆alkanoil, C₁-C₆alkoksi, -C₀-C₄alkilNR⁹R¹⁰, -SO₂R⁹, C₁-C₂haloalkil, dhe C₁-C₂haloalkoksi;

R³⁴ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga nitro, C₂-C₆alkenil, C₂-C₆alkinil, C₁-C₆tioalkil, -JC₃-C₇cikloalkil, -B(OH)₂, -JC(O)NR⁹R²³, -JOSO₂OR²¹, -C(O)(CH₂)₁₋₄S(O)R²¹, -O(CH₂)₁₋₄S(O)NR²¹R²², -JOP(O)(OR²¹)(OR²²), -JP(O)(OR²¹)(OR²²), -JOP(O)(OR²¹)R²², -JP(O)(OR²¹)R²², -JOP(O)R²¹R²², -JP(O)R²¹R²², -JSP(O)(OR²¹)(OR²²), -JSP(O)(OR²¹)(R²²), -JSP(O)(R²¹)(R²²), -JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²), -JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²), -JC(S)R²¹, -JNR²¹SO₂R²², -JNR⁹S(O)NR¹⁰R²², -JNR⁹SO₂NR¹⁰R²², -JSO₂NR⁹COR²², -JSO₂NR⁹CONR²¹R²², -JNR²¹SO₂R²², -JC(O)NR²¹SO₂R²², -JC(NH₂)NR²², -JC(NH₂)NR⁹S(O)₂R²², -JOC(O)NR²¹R²², -JNR²¹C(O)OR²², -JNR²¹OC(O)R²², -(CH₂)₁₋₄C(O)NR²¹R²², -JC(O)R²⁴R²⁵, -JNR⁹C(O)R²¹, -JC(O)R²¹, -JNR⁹C(O)NR¹⁰R²², -CCR²¹, -(CH₂)₁₋₄OC(O)R²¹, dhe -JC(O)OR²³; secila prej të cilave R³⁴ mund të jenë të pazëvendësuar ose të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, hidroksil, nitro, ciano, amino, okso, -B(OH)₂, -Si(CH₃)₃, -COOH, -CONH₂, -P(O)(OH)₂, C₁-C₆alkil, -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), C₁-C₆alkoksi, -C₀-C₂alkil(mono- dhe di-C₁-C₄alkilamino), C₁-C₆alkilester, C₁-C₄alkilamino, C₁-C₄hidroksilalkil, C₁-C₂haloalkil, dhe C₁-C₂haloalkoksi;

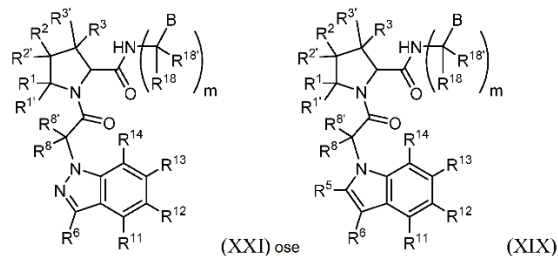
R³⁵ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga naftil, naftiloksi, indanil, (heterocikloalkil me 4 deri në 7 anëtarë)C₀-C₄alkil që përmban 1 ose 2 heteroatoms të zgjedhur nga N, O, dhe S, dhe heterocikli biciklik që përmban 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, dhe S, dhe përmban 4-deri në 7- unaza të atomeve në secilën unazë; secila prej të cilave R³⁵ është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, hidroksil, nitro, ciano, C₁-C₆alkil, C₂-C₆alkenil, C₂-C₆alkanoil, C₁-C₆alkoksi, (mono- dhe di-C₁-C₆alkilamino)C₀-C₄alkil, C₁-C₆alkilester, -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), -SO₂R⁹, C₁-C₂haloalkil, dhe C₁-C₂haloalkoksi; dhe R³⁶ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga tetrazolil, (fenil)C₀-C₂alkil, (fenil)C₁-C₂alkoksi, fenoksi, dhe 5- ose 6- membered heteroaril containing 1, 2, ose 3 heteroatome të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga N, O, B, dhe S, secila prej të cilave R³⁶ është i pazëvendësuar ose i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjen, hidroksil, nitro, ciano, C₁-C₆alkil, C₂-C₆alkenil, C₂-C₆alkanoil, C₁-C₆alkoksi, (mono- dhe di-C₁-C₆alkilamino)C₀-C₄alkil, C₁-C₆alkilester, -C₀-C₄alkil(C₃-C₇cikloalkil), -SO₂R⁹, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -Si(CH₃)₂C(CH₃)₃, C₁-C₂haloalkil, dhe C₁-C₂haloalkoksi; dhe

J zgjidhet në mënyrë të pavarur në secilin rast nga një lidhje kovalente, C₁-C₄alkilene, -OC₁-C₄alkilene, C₂-C₄alkenilene, dhe C₂-C₄alkinilene;

ku, përveç nëse specifikohet ndryshe, çdo grup që është zëvendësuar në mënyrë opsionale mund të zëvendësohet në mënyrë të pavarur nga një ose më shumë nga sa vijon: halogjen; ciano; hidroksil; nitro; azido; alkanoil; karboxamide; alkil, cikloalkil, alkenil, alkinil, alkoksi, ariloksi siç është fenoksi; alkiltio duke përfshirë ato që kanë një ose më shumë lidhje tioether; alkilsulfomil; grupe alkilsulfonil duke përfshirë ato që kanë një ose më shumë lidhje sulfonil; grupe aminoalkil duke përfshirë grupe që kanë një ose më shumë atome N; aril; arilalkil që kanë 1 deri në 3 unaza të ndara ose të bashkuara dhe nga 6 deri rreth 14 ose 18 atome karboni unazor; arilalkoksi që ka 1 deri në 3 unaza të ndara ose të bashkuara; ose një grup heterociklik i ngopur, i pangopur ose aromatik që ka 1 deri në 3 unaza të veçanta ose të bashkuara me një ose më shumë atome N, O ose S; amino, -CHO, -COOH, -CONH₂, C₁-C₆alkilester, (mono- dhe di-C₁-C₆alkilamino)C₀-C₂alkil, C₁-C₂haloalkil, hidoksiC₁-C₆alkil, ester, karbamat, urea, sulfonamide, -C₁-C₆alkil(heterociklo), C₁-C₆alkil(heteroaril), -C₁-C₆alky(C₃-C₇cikloalkil), -O-C₁-C₆alky(C₃-C₇cikloalkil), B(OH)₂, fosfate, fosfonate dhe C₁-C₂haloalkoksi.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku X¹² është CR¹² dhe X¹³ është CR¹³.

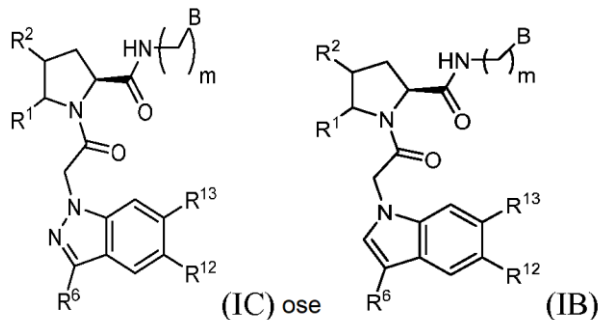
3. Përbërja e pretendimit 1 e formulës:



ku m është 0 ose 1;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

4. Përbërja e pretendimit 1 e formulës:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku:

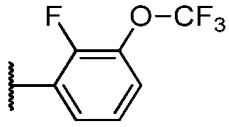
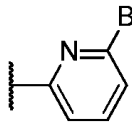
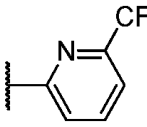
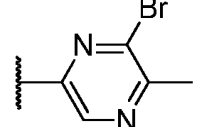
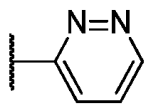
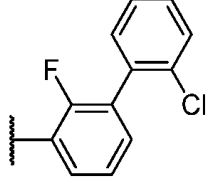
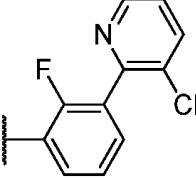
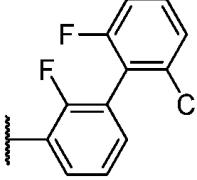
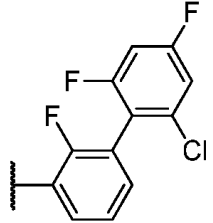
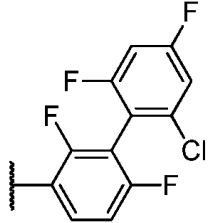
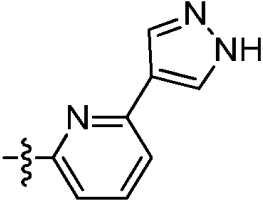
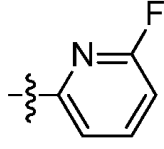
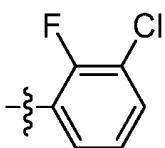
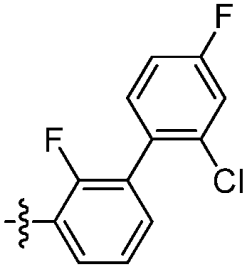
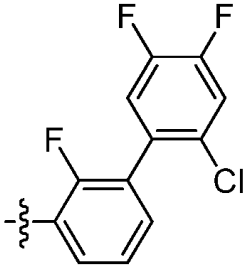
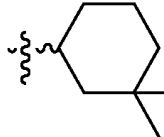
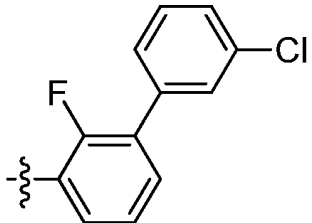
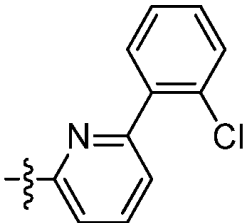
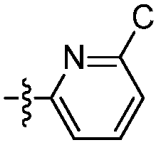
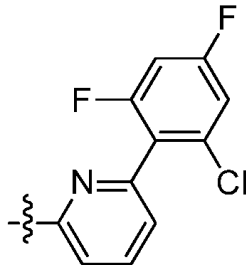
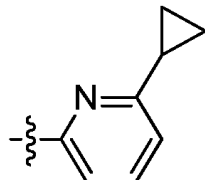
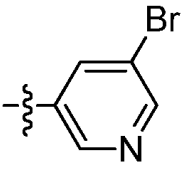
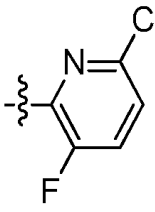
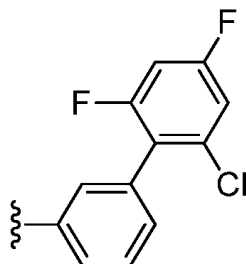
- R¹, R^{1'}, R², R³ dhe R^{3'}, nëse janë të pranishme, janë të gjitha hidrogjen dhe R² është fluoro; ose
- R¹ dhe R² janë marrë së bashku për të formuar një grup cikloalkil me 3 deri në 6 anëtarë dhe R^{1'}, R^{2'}, R³ dhe R^{3'}, aty ku janë të pranishme, janë të gjitha hidrogjen.

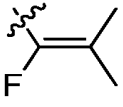
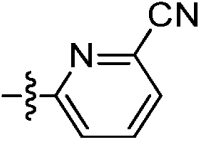
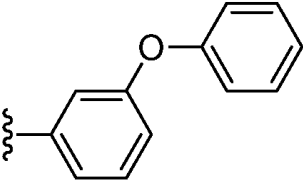
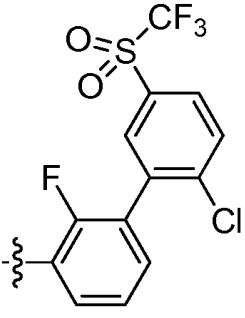
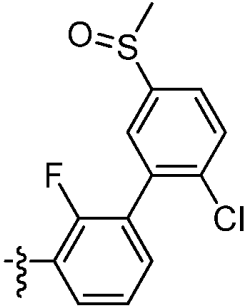
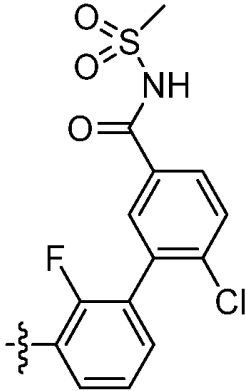
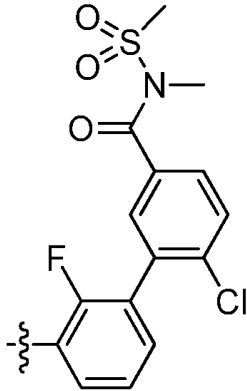
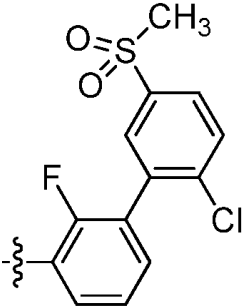
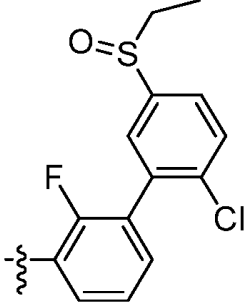
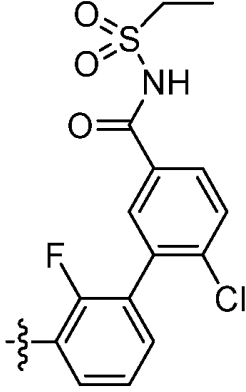
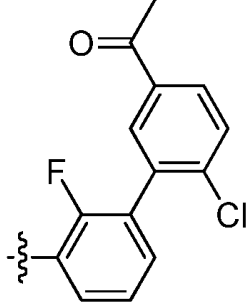
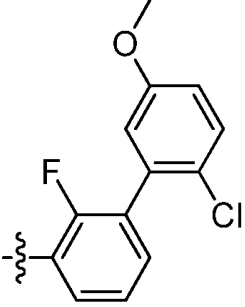
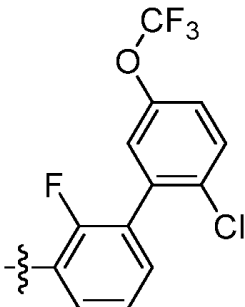
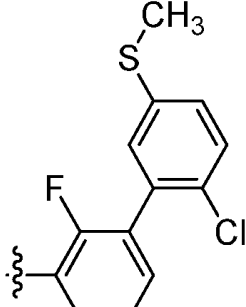
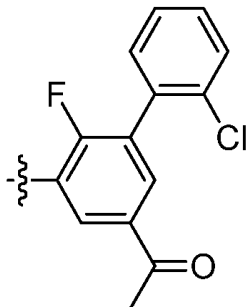
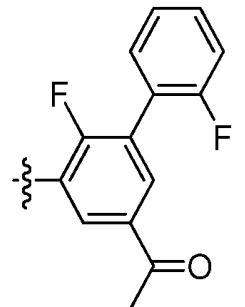
6. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ku R¹² është heteroaril I zëvendësuar në mënyrë opsionale.

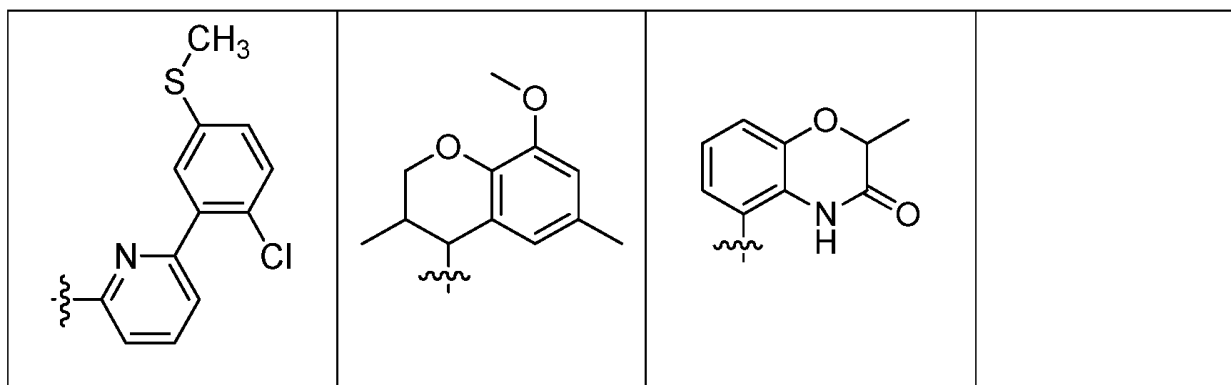
7. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-6, ku përveç nëse specifikohet ndryshe, çdo grup që është zëvendësuar në mënyrë opsionale mund të zëvendësohet në mënyrë të pavarur nga një ose më shumë nga sa vijon halogjen, hidroksil, amino, ciano, -CHO, -COOH, -CONH₂, C₁-C₆alkil, C₂-C₆alkenil, C₂-C₆alkinil, -C₁-C₆alkoksi, C₂-C₆alkanoil, C₁-C₆alkilester, (mono- dhe di-C₁-C₆alkilamino)C₀-C₂alkil, C₁-C₂haloalkil, hidoksiC₁-C₆alkil, ester, karbamat, urea, sulfonamide, -C₁-C₆alkil(heterociklo), C₁-C₆alkil(heteroaril), -C₁-C₆alky(C₃-C₇cikloalkil), -O-C₁-C₆alky(C₃-C₇cikloalkil), B(OH)₂, fosfat, fosfonat dhe C₁-C₂haloalkoksi.

8. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1-7, ku B është fenil ose piridinil zëvendësuar me 1, 2 ose 3 zëvendësues të zgjedhur nga chloro, bromo, hidroksil, -SCF₃, C₁-C₂alkil, C₁-C₂alkoksi, trifluorometil, fenil dhe trifluoromethoksi.

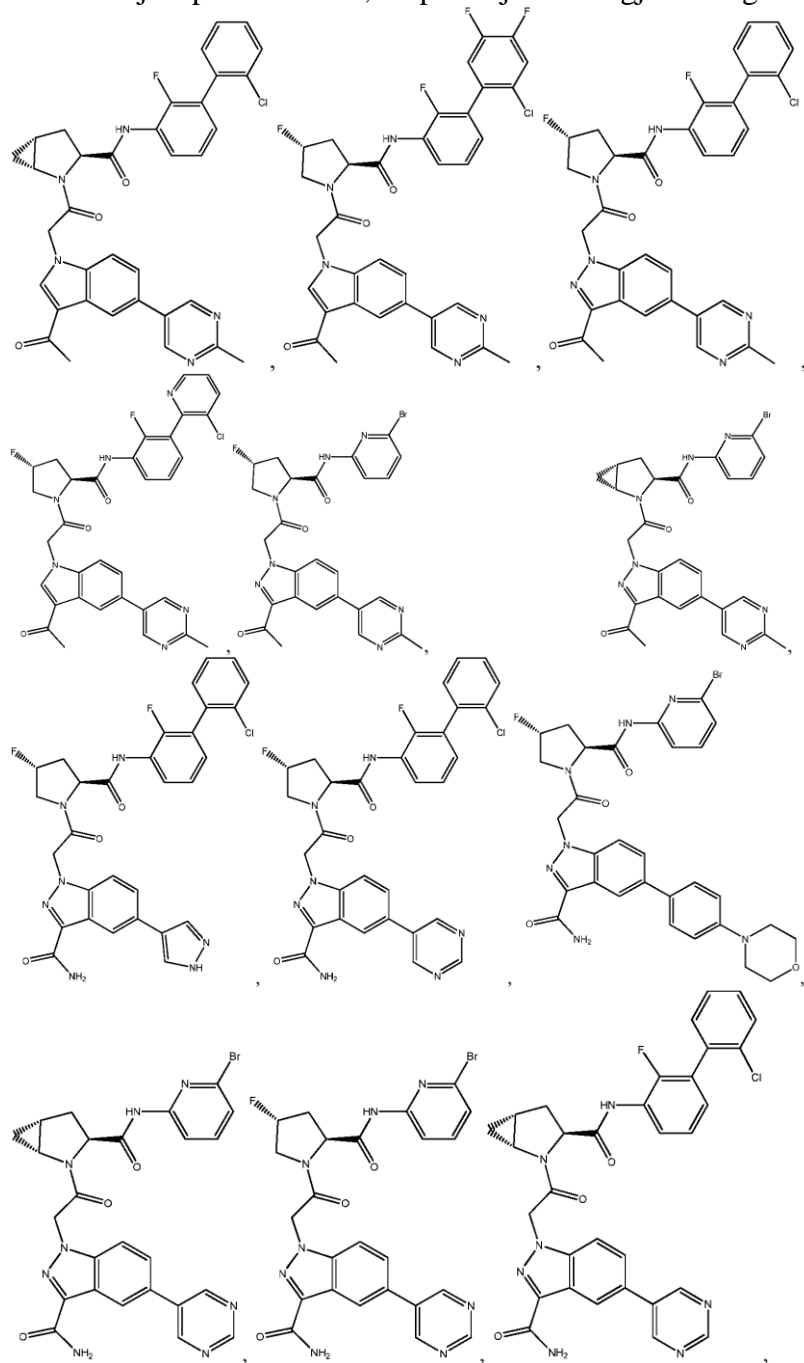
9. Përbërja e pretendimit 1, ku B është zgjedhur nga:

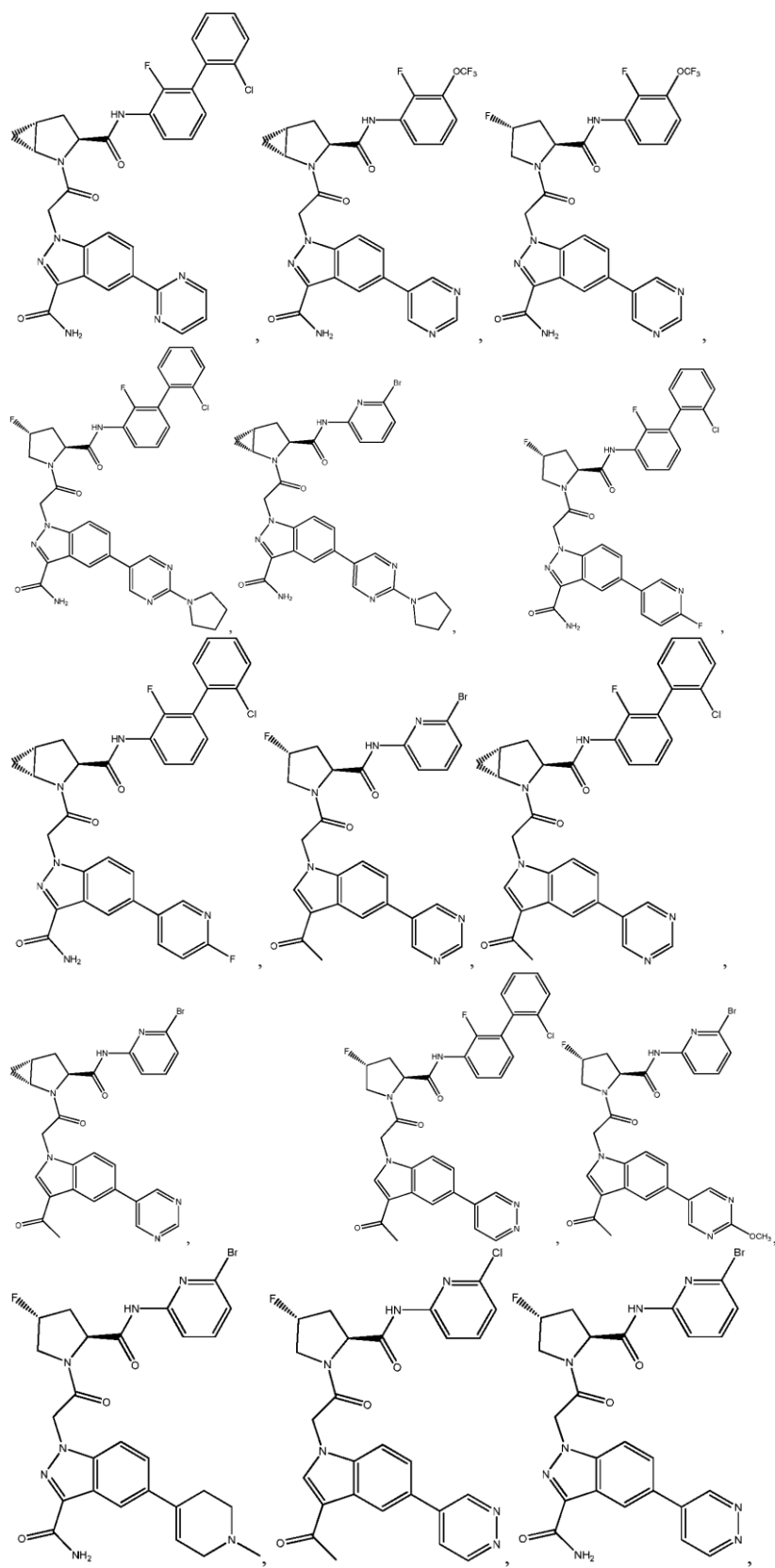
			
			
			
			
			
			

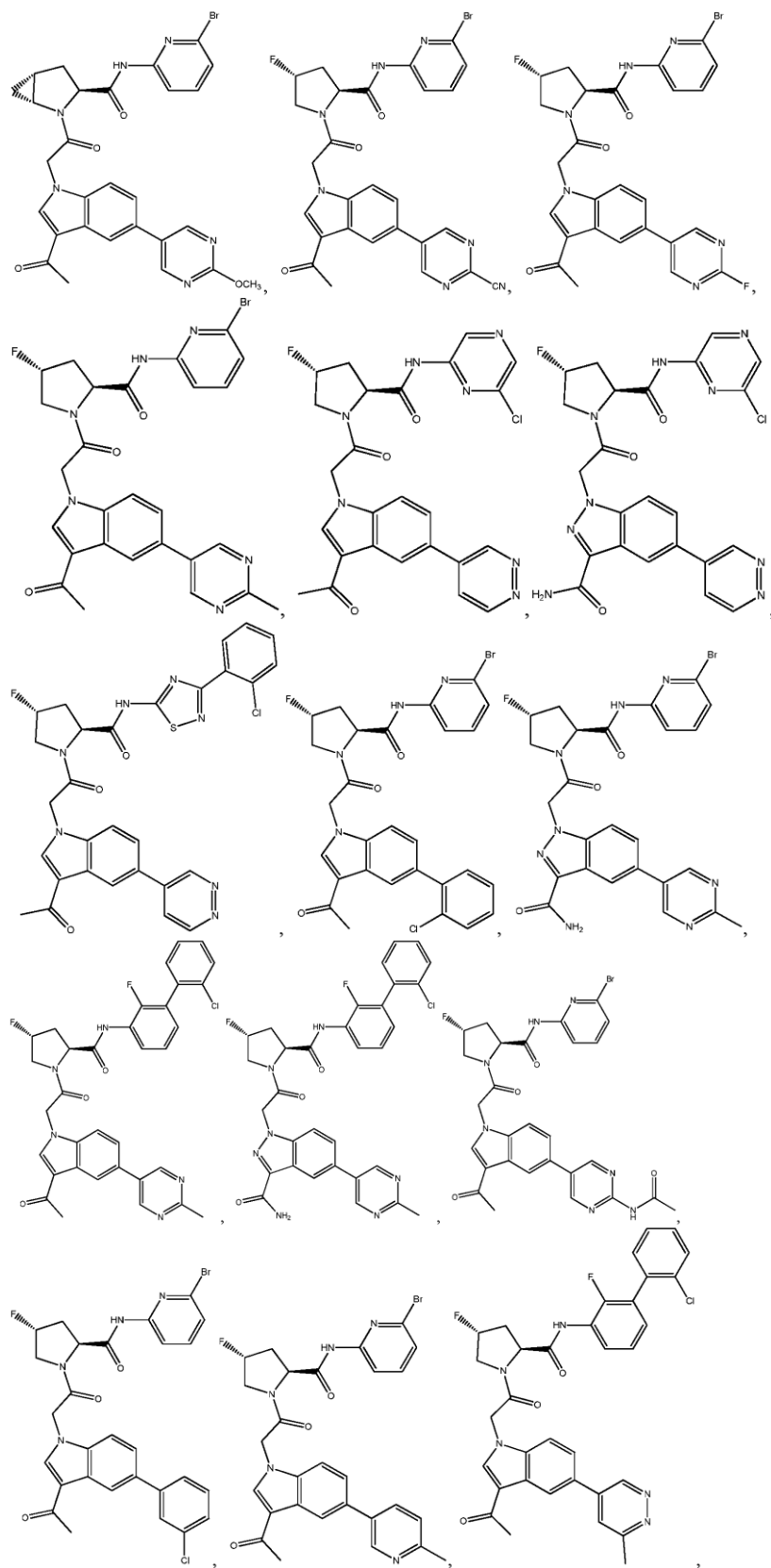
			
			
			
			

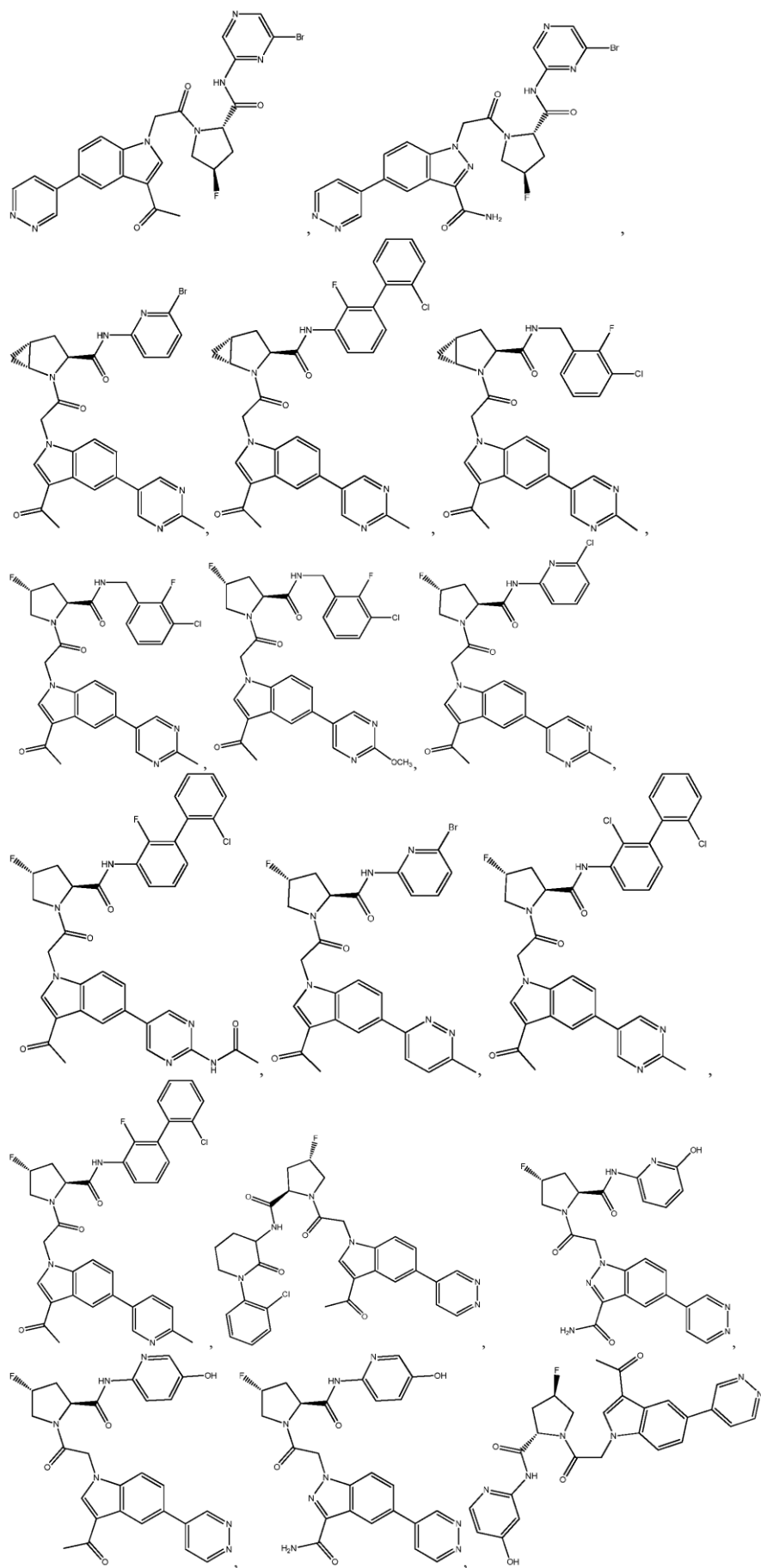


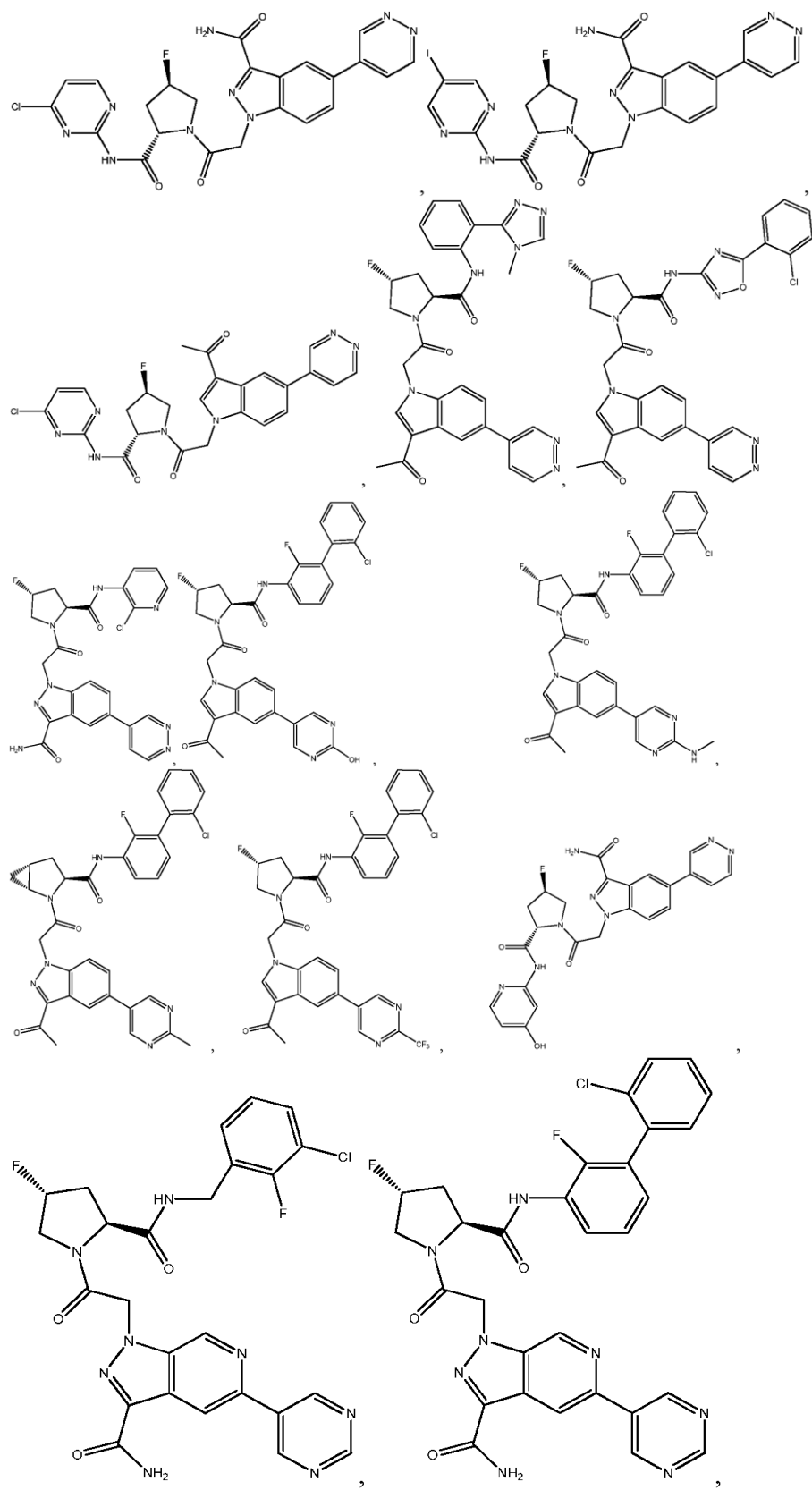
10. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është zgjedhur nga:



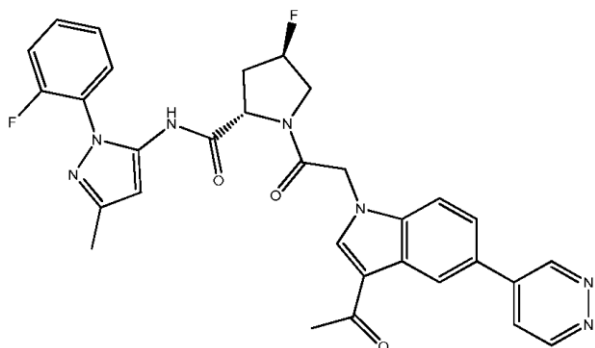






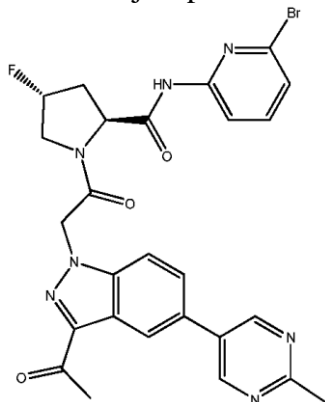


01



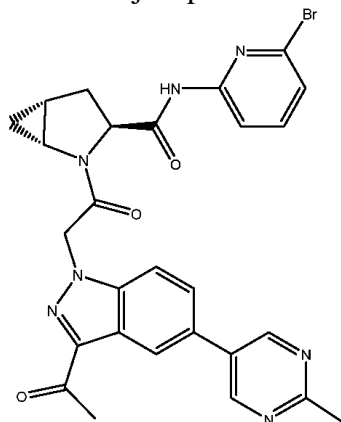
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

11. Përbërja e pretendimit 1 e formulës:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

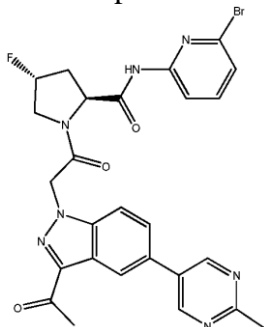
12. Përbërja e pretendimit 1 e formulës:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

13. Një kompozim farmaceutik që përfshin një sasi efektive të një përbërjeje të çdo njërit prej pretendimeve 1-12 në një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

14. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 13, ku përbërja është:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

15. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1-12 ose një kompozim farmaceutik I pretendimit 13 për përdorim në trajtimin e një çrregullimi të ndërmjetësuar nga Faktori D komplementar në një subject human.

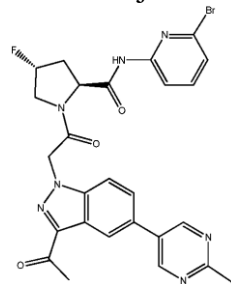
16. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 15, ku çrregullimi është degjenerim makular i lidhur me moshën (AMD), degjenerimi i retinës, sëmundja oftalmike, hemoglobinuria paroksismale e natës (PNH), skleroza e shumëfishtë, artriti, artriti reumatoid, një sëmundje e frymëmarrjes, një sëmundje kardiovaskulare.

17. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 15, ku çrregullimi është C3 glomerulonefritis.

18. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 15, ku çrregullimi është sindromi uremik atolik atipik.

19. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 15, ku çrregullimi është MPGN II.

20. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 15, ku përbërja është:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

21. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 20, ku çrregullimi është degjenerim makular i lidhur me moshën (AMD), degjenerimi i retinës, sëmundja oftalmike, hemoglobinuria paroksismale e natës (PNH), skleroza e shumëfishtë, artriti, artriti reumatoid, një sëmundje e frymëmarrjes, një sëmundje kardiovaskulare.

22. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 20, ku çrregullimi është C3 glomerulonefritis.

23. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 20, ku çrregullimi është sindromi uremik atolik atipik.

24. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 20, ku çrregullimi është hemoglobinuria paroksismale e natës (PNH).

25. Përbërja ose kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 20, ku çrregullimi është MPGN II.

(11) **8883**

(97) EP3033102 / 23/10/2019

(96) 14836306.2 / 13/08/2014

(22) 02/12/2019

(21) AL/P/ 2019/837

(54) **GRIMCA TË KONJUGUARA PEPTIDESH**

20/02/2020

(30) 201361865389 P 13/08/2013 US; 201361869279 P 23/08/2013 US and 201361887112 P 04/10/2013 US

(71) Northwestern University

633 Clark Street, Evanston, IL 60208, US

(72) SHEA, Lonnie D (in care of Northwestern University 633 Clark Street, Evanston Illinois 60208);

MILLER, Stephen D. (633 Clark Street, Evanston Illinois 60208); YAP, Jonathan Woon Teck (in care of Northwestern University 633 Clark Street, Evanston Illinois 60208); GETTS, Daniel R. (3303 20th Street

N.E., Washington District of Columbia 20018) ;MCCARTHY, Derrick (in care of Northwestern University 633 Clark Street, Evanston Illinois 60208)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim që përfshin grimca të funksionalizuara të biodegradueshme sipërfaqësore që përfshijnë gliadin të kapsuluar ose një ose më shumë epitope gliadin antigjenik, ku grimca ka një potencial zeta negativ dhe ku grimca e sipërpërmendur është ndërmjet 0.1 μm dhe 10 μm në diametër, ku grimcat kanë një potencial zeta prej -100 mV deri në -40 mV.

2. Një kompozim që përfshin grimca të funksionalizuara të biodegradueshme sipërfaqësore që përfshijnë gliadin të kapsuluar ose një ose më shumë epitope gliadin antigjenik, ku grimca ka një potencial zeta negativ dhe ku grimcat e sipërpërmendura janë ndërmjet 400 dhe 800 nanometra në diametër dhe kanë një potencial zeta prej -25mV dhe -70mV.

3. Një kompozim që përfshin grimca të funksionalizuara të biodegradueshme sipërfaqësore që përfshijnë gliadin të kapsuluar ose një ose më shumë epitope gliadin antigjenik, ku grimca ka një potencial zeta negativ dhe ku grimcat e sipërpërmendura kanë një madhësi mesatare pas-sintezës prej 600 - 1500 nm dhe një ngarkesë mesatare pas-sintezës midis -30mV dhe -80mV.

4. Kompozimi i pretendimeve 1-3, ku gliadina ose një ose më shumë epitope gliadin antigjenik përfshin një ose më shumë të sekuencave të përcaktuara në SEQ ID NOS: 1295-1724, 1726-1766, 4983-4985 dhe 4986-5140.

5. Kompozimi i pretendimeve 1-3, ku grimcat përfshijnë poli(laktid-ko-glikolid)(PLG), në mënyrë opsionale ku grimcat përfshijnë PLG me një raport kopolimeri prej 50:50 prej acidi polilaktik: acid poliglikolik.

6. Kompozimi i pretendimeve 1-3, ku funksionalizimi i sipërfaqes është karboksilim, në mënyrë opsionale ku karboksilimi është arritur duke përdorur poli(etilen-maleik anhidrid) (PEMA).

7. Kompozimi i pretendimeve 1-3, ku grimcat kanë një madhësi mesatare pas-sintezës prej 600nm dhe një ngarkesë mesatare pas sintezës prej -50 mV.

8. Kompozimi i pretendimeve 1-3, përfshin më tej eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Kompozimi i pretendimeve 1-3 për përdorim në trajtimin e sëmundjes celiake në një subjekt në nevojë të tij, metoda që përfshin administrimin e një kompozimi farmaceutik që përfshin grimcat e funksionalizuara të sipërfaqes të pretendimeve 1-3.

(11) **8917**

(97) EP2536399 / 20/11/2019

(96) 11745404.1 / 21/02/2011

(22) 05/12/2019

(21) AL/P/ 2019/858

(54) **METODË PËR AKTIVIZIMIN DHE KONJUGIMIN E BIOMOLEKULAVE**

28/02/2020

(30) 306513 P 21/02/2010 US

(71) Bayer HealthCare LLC

555 White Plains Road, Tarrytown, NY 10591, US

(72) VOGEL, Jens H. (7401 Terrace Drive, El Cerrito California 94530); TO, Chi Shung Brian (3083 Silva Way, San Ramon California 94582) ;BIANCO, Carolina Lucia (Jaegerstr. 33, 71394 Kernen i.R.)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për prodhimin e një konjuguesi të faktorit të koagulimit që përfshin hapat e aktivizimit të faktorit të koagulimit duke e vënë në kontakt me një agjent aktivizues; heqjes së agjentit aktivizues; dhe konjugimit të faktorit koagulues nëpërmjet reaktimit të faktorit koagulues me një polimer të aktivizuar; ku hapat e metodës janë integruar në një sistem filtrimi të rrjedhës tangencial të integruar, dhe, ku polimeri është glikol polietilen, dhe ku agjenti aktivizues është një agjent reduktimi.
2. Metoda e pretendimit 1, që përfshin më tej hapin e ndarjes së konjugatit të faktorit të koagulimit nga faktori i koagulimit i pakonjuguar.
3. Metoda e pretendimit 2, ku konjugati i faktorit të koagulimit është ndarë nga faktori I koagulimit i pakonjuguar nëpërmjet kromatografisë së përjashtimit të madhësisë ose kromatografisë së shkëmbimit jonik.
4. Metoda e një ose më shumë prej pretendimeve 1 deri në 3, ku faktori i koagulimit është rFVIII.
5. Metoda e një ose më shumë prej pretendimeve 1 deri në 4, ku agjenti reduktues është ditiotreitoli ose fosfine tris 2-karboksietil.

(11) **8865**

(97) EP3494116 / 23/10/2019

(96) 18705097.6 / 29/01/2018

(22) 10/12/2019

(21) AL/P/ 2019/867

(54) **MODULATORËT E RECEPTORIT ESTROGJEN**

13/02/2020

(30) 201762451971 P 30/01/2017 US; 201762523695 P 22/06/2017 US; 201762560304 P 19/09/2017 US and 201762592485 P 30/11/2017 US

(71) Astrazeneca AB

, 151 85 Södertälje, SE

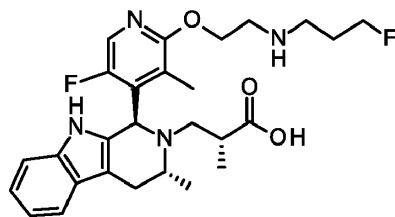
(72) BARLAAM, Bernard, Christophe (AstraZeneca, Darwin Building, Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG); SCOTT, James, Stewart (AstraZeneca, Darwin Building Cambridge Science Park Milton Road, Cambridgeshire CB4 0WG); YANG, Bin (AstraZeneca, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451); MOSS, Thomas, Andrew (AstraZeneca, Darwin Building, Cambridge Science Park Milton Road, Cambridgeshire CB4 0WG); HUGHES, Samantha, Jayne (AstraZeneca, Darwin Building, Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG); NISSINK, Johannes, Wilhelmus, Maria (AstraZeneca Darwin Building, Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0WG)

(74) Krenar LOLOÇI

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

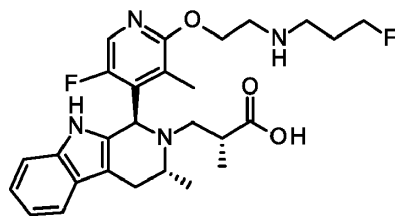
(57)

1. (R)-3-((1R,3R)-1-(5-Fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoksi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2- acid metilpropanoik,



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

2. Përbërja e pretendimit 1, që është (R)-3-((1R,3R)-1-(5-fluoro-2-(2-((3-fluoropropil)amino)etoksi)-3-metilpiridin-4-il)-3-metil-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-il)-2- acid metilpropanoik,



3. Një kompozim farmaceutik që përfshin përbërjen e pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, dhe një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm.
4. Një përbërje, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, sipas pretendimit 1, për përdorim si një medikament.
5. Një përbërje, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj sipas pretendimit 1, për përdorim në parandalimin ose trajtimin e kancerit në një kafshë me gjak-të ngrohtë.
6. Përbërja, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, për përdorim sipas pretendimit 5, ku kanceri është kancer gjiri ose gjinekologjik.

(11) **8835**

(97) EP3405471 / 30/10/2019

(96) 16816667.6 / 19/12/2016

(22) 16/12/2019

(21) AL/P/ 2019/875

(54) **DERIVATE TE REJA AMONI, METODE PER PERGATITJEN E TYRE DHE PERBERJET FARMACEUTIKE QE I PERMBAJNE**

03/02/2020

(30) FRA 1650411 19/01/2016 FR

(71) Vernalis (R&D) Limited and Les Laboratoires Servier

Granta Park, Cambridge CB 21 6, GB, GB ;35, Rue de Verdun 92284 Suresnes , FR

(72) SIPOS, Szabolcs (Röppentyü utca 21-23.A épület 3/10, 1139 Budapest); GENESTE, Olivier

(Bâtiment A17, rue Crevel Duval, 92500 Reuil Malmaison); SZLÁVIK, Zoltán (Költö utca 2-4 D/2, 1121

Budapest); PACZAL, Attila (Orjárat utca 95., 1158 Budapest); KOTSCHY, András (Álmos Vezér u.4,

2045 Törökbálint); BÁLINT, Balázs (Lehel utca 18, 2151 Fót); CHANRION, Maia (14 rue de la

Galiote Apt D441, 92130 Issy Les Moulineaux); MARAGNO, Ana Leticia (4, Allée Anastasi, 78290

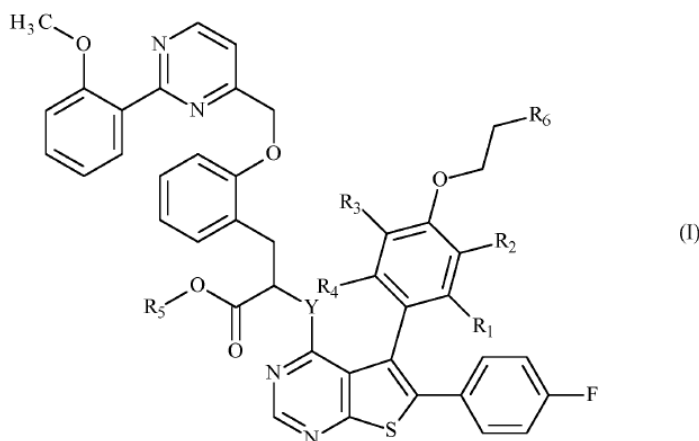
Croissy-sur-Seine) ;DEMARLES, Didier (21 rue du Lièvre, 45430 Checy)

(74) Vladimir Nika

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

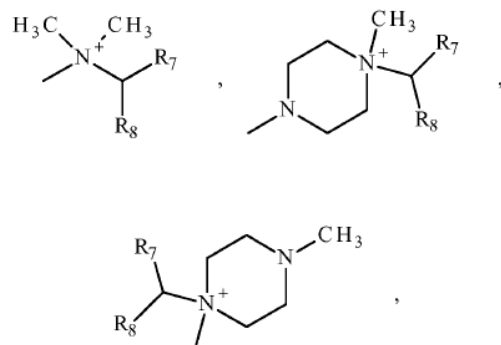
(57)

1. Përbërësi sipas formulës (I)



ku

- ◆ Y përfaqëson një grup -NH- ose një atom oksigjeni,
- ◆ R₁ paraqet një grup alkil linear ose të degëzuar (C₁-C₆), një grup alkenil linear ose të degëzuar (C₂-C₆), një grup alkinil linear ose të degëzuar (C₂-C₆), një grup alkoksi linear ose të degëzuar (C₁-C₆), një grup alkil -S-(C₁-C₆), një grup polihaloalkil linear ose i degëzuar (C₁-C₆), një grup hidroksi, një grup alkil hidroksi (C₁-C₆), një grup ciano, -NR₉R₉' , -Cy1 ose një atom halogjen,
- ◆ R₂, R₃ dhe R₄ në mënyrë të pavarur nga përfaqësojnë një atom hidrogjeni, një atom halogjen, një grup alkil (C₁-C₆)linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkinil linear ose të degëzuar (C₂- C₆), një grup polihaloalkil linear ose i degëzuar (C₁-C₆), një grup hidroksi, një grup alkil hidroksi (C₁-C₆), një grup alkoksi linear ose i degëzuar (C₁-C₆), një grup alkil -S-(C₁-C₆), një grup ciano, një grup nitro, -alkil (C₀-C₆) -NR₉R₉' , -O-alkil (C₁-C₆) -NR₉R₉' , -C(O)-OR₉, -OC(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉' , -NR₉-C(O)-R₉' , -R₉-C(O)-OR₉'-alkyl (C₁-C₆) -NR₉-C(O)-R₉' , -SO₂-NR₉R₉' , -SO₂-alkil (C₁-C₆),
- ◆ R₅ përfaqëson një atom hidrogjeni,
- ◆ R₆ përfaqëson grupin



- ◆ R7 përfaqëson një atom hidrogjeni ose një grup alkil linear ose të degëzuar (C₁-C₆),
- ◆ R8 përfaqëson një grup -OP(O)(O-)(O-), një grup -OP(O)(O-)(OR₁₀), një grup -OP(O)(OR₁₀)(OR_{10'}), një grup -O-SO₂-O-, një grup -O-SO₂-OR₁₀, -C_{Y2}, një grup -OC(O)-R₉, një grup -OC(O)-OR₉ ose një grup -OC(O)-NR₉R_{9'};
- ◆ R₉ dhe R_{9'} në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjeni, një grup alkil linear ose të degëzuar (C₁-C₆) ose një grup alkil amino linear ose të degëzuar, (C₁-C₆),
- ◆ R₁₀ dhe R_{10'} në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjeni, një grup alkil linear ose të degëzuar (C₁-C₆) ose një grup arilalkil (C₁-C₆),
- ◆ C_{Y1} dhe C_{Y2} në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra, përfaqësojnë një grup cikloalkil, një grup heterocikloalkil, një grup aril ose një grup heteroaril,

është e mundur që amoniumi i përcaktuar në mënyrë të tillë të ekzistojë në formë zwitterionike ose të ketë një anti-jon anionik monovalent, duke ditur se

- "aril" nënkupton një grup fenil ose naftil,
- "heteroaril" nënkupton çdo grup mono ose bi-ciklik të përbërë nga 5 deri në 10 elemente të unazës, që kanë të paktën një grup aromatik dhe që përmban nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhur nga oksigjeni, squfuri dhe azoti,
- "cikloalkil" nënkupton çdo grup karo-aromatik mono- ose bi-ciklik jo-aromatik që përmban nga 3 deri në 10 anëtarë të unazës,
- "heterocikloalkil" nënkupton çdo grup karokociklik mono ose bi-ciklik jo-aromatik që përmban nga 3 deri në 10 elemente të unazës, dhe që përmban nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhura nga oksigjeni, squfuri dhe azoti, të cilat mund të përfshijnë sisteme unaze të shkrirë, me urë ose spiro

duke qënë e mundur që grupet aril, heteroaril, cikloalkil dhe heterocikloalkil të përcaktuara ashtu dhe grupet alkil, alkenil, alkinil, alkoksi, të zëvendësohen nga nga 1 në 4 grupe të zgjedhura nga grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, grup alkinil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, alkoksi (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, (C₁-C₆) alkil-S-, hidroksi, okso (ose N-oksid kur është e përshtatshme), nitro, ciano, -C(O)-R', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', polihaloalkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, trifluorometoksi ose halogjen, duke ditur se R' dhe R'' në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra, përfaqësojnë një atom hidrogjeni ose një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, dhe duke ditur se një ose më shumë nga atomet e karbonit të zëvendësuesve të mëparshëm të mundshëm, mund të çterohet, enantiomeet e tyre, diastereoizomeret dhe atropizomeret, dhe kriperat shtesë të tyre me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme

2. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku Y përfaqëson një atom oksigjeni.

3. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku të paktën një prej grupeve të përzgjedhur nga R₂, R₃ dhe R₄ nuk përfaqëson një atom hidrogjeni.

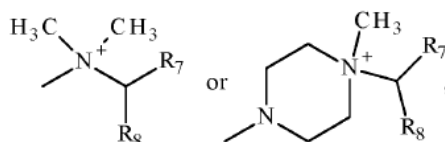
4. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R₁ përfaqëson një grup alkil linear ose të degëzuar (C₁-C₆) ose një atom halogjen.

5. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R₂ përfaqëson një atom halogjen, një grup hidroksi, një grup alkoksi (C₁-C₆) linear ose të degëzuar.

6. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R₃ dhe R₄ përfaqësojnë një atom hidrogjeni.

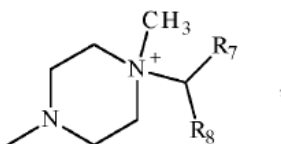
7. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku zëvendësuesit e çiftit (R₁, R₄) janë identikë dhe zëvendësuesit e çiftit (R₂, R₃) janë identikë.

8. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R₆ përfaqëson grupin



ku R₇ dhe R₈ janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

9. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R₆ përfaqëson grupin



ku R₇ dhe R₈ janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

10. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R₇ përfaqëson një grup metil ose një atom hidrogjeni.

11. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R₈ përfaqëson një grup -O-P(O)(O-) (OR₁₀) në të cilin R₁₀ paraqet një atom hidrogjeni, një grup benzil ose një grup metil.

12. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R₈ përfaqëson një grup 5-metil-2-okso-1,3-dioksol-4-il; një grup -O-C(O)-CH₃; një grup -O-C(O)-tBu; një grup -O-C(O)-CH₂-NH₂; një grup -O-C(O)-CH[CH(CH₃)₂]-NH₂; një grup -O-C(O)-O-CH₂CH₃; ose një grup -O-C(O)-N(CH₂CH₃)₂.

13. Përbërësi sipas pretendimit 1, të cilat janë:

- {4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil hidrogenofosfat;
- benzil {4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil fosfat;
- {4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil metil fosfat;

- {4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-etilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil hidrogjen fosfat;
- {4-[2-(3-bromo-4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-klorofenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil hidrogjenofosfat;
- benzil {4-[2-(3-bromo-4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-klorofenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil fosfat;
- {4-[2-(3-bromo-4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-klorofenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil metil fosfat;
- N-[(5Sa)-5-{3-kloro-4-[2-(4-{[(hidroksifosfinato)oksi]metil}-4-metilpiperazin-4-ium-1-il)etoksi]-2-metilfenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]-2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]meth-oksi}-D-fenilalanine;
- {4-[2-(4-{4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2,6-dikloro-3,5-dimetilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil hidrogjenofosfat;
- {4-[2-(4-{4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-3,5-dimetilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil hidrogjenofosfat;
- {[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil] (dimetil)ammonio}metil hidrogjenofosfat;
- 1-{4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}etil hidrogjenofosfat;
- 1-{4-[2-(3-bromo-4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-klorofenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}etil hidrogjenofosfat;
- {1-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-4-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil hidrogjenofosfat;
- {1-[2-(3-bromo-4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-klorofenoksi)etil]-4-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil hidrogjenofosfat;
- {4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium-1-il}metil sulfat;
- 1-[(acetiloksi)metil]-4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]meth-oksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-[(etoksikarbonil)oksi]metil]-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-[[diethylkarbamoil]oksi]metil]-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(4-{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-[(glyciloksi)metil]-1-metilpiperazin-1-ium;

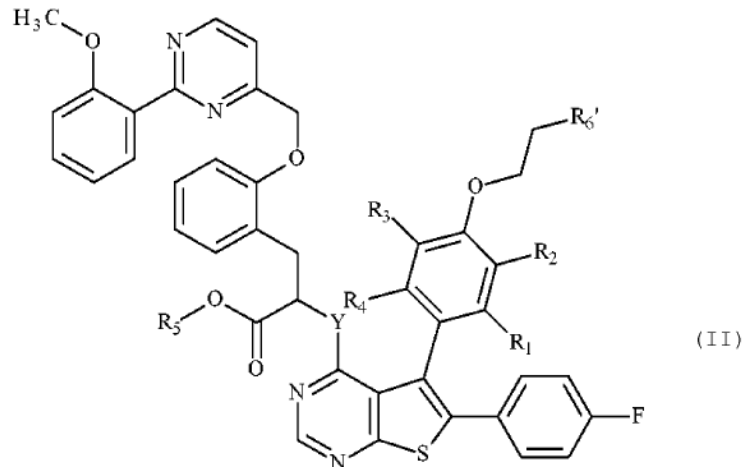
- 4-[2-(4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi} fenil) etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-{{1-[(dietilkarbamoil)oksi]etil}}-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi} fenil) etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-metil-1-[(5-metil-2-oxo-1,3-di-oxol-4-il)metil]piperazin-1-ium;
- 4-[2-(4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi} fenil) etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-metil-1-[(L-valiloksi)metil]piperazin-1-ium;
- 4-[2-(4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi} fenil) etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-kloro-3-metilfenoksi)etil]-1-{{(2,2-dimetilpropanoil)oksi]me-til}}-1-metilpiperazin-1-ium;
- 1-[(acetiloksi)metil]-4-[2-(3-bromo-4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi} fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-klorofenoksi)etil]-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il] metoksi} fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-klorofenoksi) etil]-1-{{(etoksikarbonil)oksi]metil}}-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il] metoksi} fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-klorofenoksi)etil]-1-{{(dietilkarbamoil)oksi]metil}}-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il] metoksi} fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-klorofenoksi)etil]-1-[(glyciloksi)metil]-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il] metoksi} fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-klorofenoksi)etil]-1-{{1-[(dietilkarbamoil)oksi]etil}}-1-metilpiperazin-1-ium;
- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il] metoksi} fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-klorofenoksi) etil]-1-metil-1-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil]piperazin-1-ium;
- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi} fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-klorofenoksi)etil]-1-metil-1-[(L-valiloksi)metil]piper-azin-1-ium;
- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5Sa)-4-[(1R)-1-karboksi-2-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi} fenil)etoksi]-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-5-il}}-2-klorofenoksi)etil]-1-{{(2,2-dimetilpropanoil)oksi]metil}}-1-metilpiperazin-1-ium.

14. Një përbërës sipas pretendimit 1, i cili është {4- [2- (4 - {{(5Sa)-4 - [(1R)-1-karboksi-2- (2 - {{[2- (2-metoksifenil) pirimidin-4-il] metoksi} fenil) etoksi} -6- (4-fluorofenil) tieno [2,3-d] pirimidin-5-il} -2-kloro-3-metilfenoksi) etil] -1-metilpiperazin- 1-ium-1-il} metil hidrogjenofosfat.

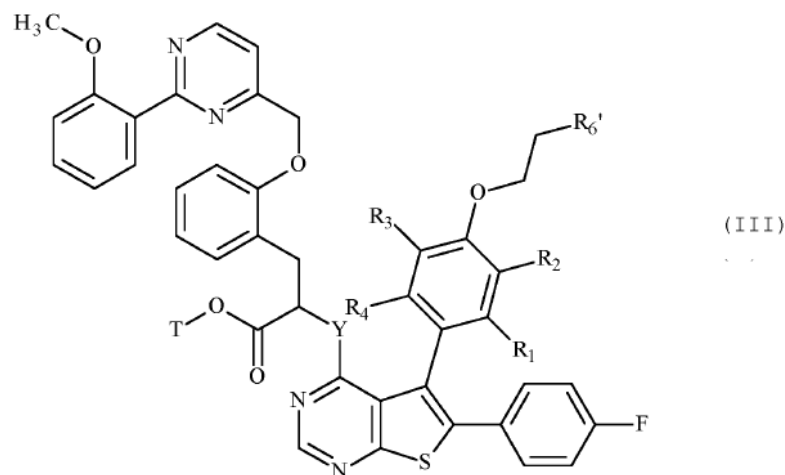
15. Një përbërës sipas pretendimit 1, i cili është {4- [2- (3-bromo-4 - {{(5Sa)-4 - [(1R)-1-karboksi-2- (2 - {{[2- (2-metoksif-nil) pirimidin-4-il] metoksi} fenil) etoksi} -6- (4-fluorofenil) tieno [2,3-d] pirimidin-5-il} -2-klorofenoksi) etil] -1- metilpiperazin-1-ium-1-il} metil hidrogjenofosfat.

16. Një përbërës sipas pretendimit 1, që është {[2- (4 - {{(5Sa)-4 - [(1R)-1-karboksi-2- (2 - {{[2- (2-metoksifenil) pirimidin- 4-il] metoksi} fenil) etoksi} -6- (4-fluorofenil) tieno [2,3-d] pirimidin-5-il} -2-kloro-3-metilfenoksi) etil] (dimetil) amoni} metil hidrogjenofosfat.

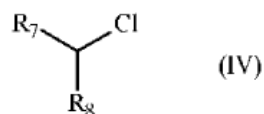
17. Procesi për përgatitjen e një përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** përdoret si material fillestar përbërja sipas formulës (II)



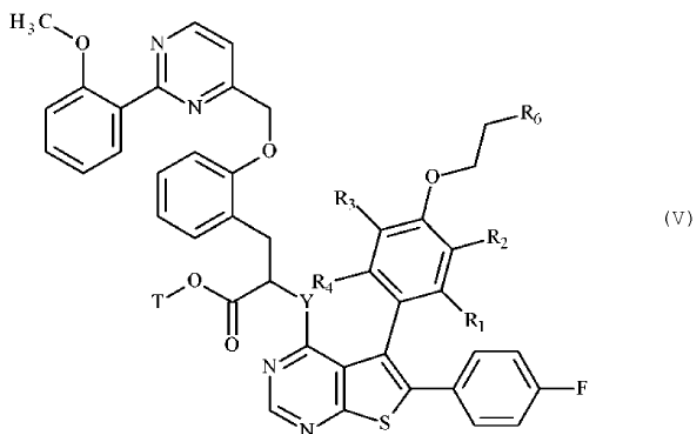
ku R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 dhe Y janë siç përcaktohen për formulën (I), dhe R_6' përfaqëson një grup $-N(CH_3)_2$ ose një grup 4-metil-piperazinil, i cili i nënshtrohet një reaksioni që mbron funksionin e acidit karboksilik për të dhënë përbërjen sipas formulës (III):



ku R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6' dhe Y janë siç përcaktohen më sipër, dhe T përfaqëson një grup mbrojtës për funksionin e acidit karboksilik siç është, për shembull, një grup para-metoksibenzil, i cili i nënshtrohet bashkimit me një përbërës sipas formulës (IV):



ku R_7 dhe R_8 janë siç përcaktohen për formulën (I), për të dhënë përbërjen me formulë (V):



ku R₁, R₂, R₃, R₄, T dhe Y janë siç përcaktohen më lart, dhe R₆ është siç përcaktohet në pretendimin 1, i cili më pas i nënshtrohet një reaksioni që çliron funksionin e acidit karboksilik,

për të dhënë përbërësin sipas formulës (I), i cili mund të purifikohet sipas një teknike konvencionale ndarjeje, që konvertohet, nëse dëshirohet, në kripërat e tij shtesë me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme dhe i cili është opsionalisht i ndarë në izomeret e tij sipas një teknike konvencionale ndarjeje, duke ditur se në çdo moment që konsiderohet i përshtatshëm gjatë procesit të përshkruar më sipër, disa grupe (hidroksi, amino ...) të reagentëve fillestarë ose të ndërmjetësve të sintezës mund të mbrohen, të çlirohen më pas dhe të funksionalizohen, siç kërkohet nga sinteza.

18. Përbërja farmaceutike që përmban një përbërës sipas formulës (I), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose një kripë shtesë të tij me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme në kombinim me një ose më shumë eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

19. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 18 për përdorim si agjentë pro-apoptotikë.

20. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 19 për përdorim në trajtimin e kancerëve dhe të sëmundjeve të sistemit auto- imunitare dhe imunitare.

21. Përbërja farmaceutike për përdorim në trajtimin e kancerëve sipas pretendimit 20 ku kanceret janë kancerë të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive limfoide kronike, kanceri i zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemive akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezoreve, kancerit të mushkërive jo me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

22. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 18 në prodhimin e ilaçeve për t'u përdorur si agjentë pro-apoptotikë.

23. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 18 në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancerëve dhe sëmundjeve të sistemit auto- imunitar dhe imunitar.

24. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 18 në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive limfoide kronike, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemive akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezoreve, kancerit të mushkërive jo me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

25. Përbërësi sipas formulës (I), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose një kripë shtesë e tij me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme, për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive kronike limfoide, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemive akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezoreve, kancerit të mushkërive jo me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

26. Përdorimi i një përbërësi sipas formulës (I), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 16, ose një kripë shtesë e tij me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme, në prodhimin e ilaçeve për t'u përdorur në

trajtimin e kancerit të fshikëzës , trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive kronike limfoide, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemive akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezoreve, kancerit të mushkërive jo me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

27. Kombinimi i një përbërësi sipas formulës (I), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 16, me një agjent kundër kancerit të zgjedhur nga agjentët gjenotoksikë, helmet mitotike, antimetabolitet, frenuesit proteazome, frenuesit e kinazës dhe antittrupat.

28. Përbërja farmaceutike që përmban një kombinim sipas pretendimit 27 në kombinim me një ose më shumë ekcipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

29. Kombinim sipas pretendimit 27 për përdorim në trajtimin e kancereve.

30. Përdorimi i një kombinimi sipas pretendimit 27 në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancereve.

31. Përbërësi sipas formulës (I), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 16, për përdorim në trajtimin e kancereve që kërkojnë radioterapi.

(11) **8872**

(97) EP3102004 / 09/10/2019

(96) 14873521.0 / 24/12/2014

(22) 16/12/2019

(21) AL/P/ 2019/877

(54) **MJET PËR TË BËRË DRITË DHE KUADËR ME MJETIN PËR TË BËRË DRITË BASHKËNGJITUR NË TË**

17/02/2020

(30) 2013265341 24/12/2013 JP

(71) AG Inc.

9-2, Izuo 4-chome Taisho-ku, Osaka-shi, Osaka 551-0031, JP

(72) Nakano, Kazuo (5-9-2 IzuoTaisho-ku, Osaka-shi, Osaka 551-0031)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një mjet ndriçimi (1) i adoptuar për të ndriçuar një pikturë (P) e cila pjesërisht është vizatuar me një bojë speciale që emeton ose reflekton dritë pas marrjes së rezeve ultraviolet, mjet ndriçues (1) që përmban:

një llampë ndriçimi të parë (15) e aftë të rezatojë reze ultraviolet;

një llampë ndriçimi të dytë (16, 17, 18, 19) e aftë të rezatojë dritë të bardhë; dhe

një njësi kontrolli ndriçimi (23) e aftë të kontrollojë ndezjen/shuarjen e llampës së parë të ndriçimit (15), dhe të kontrollojë ndezjen/shuarjen dhe ndriçimin e llampës së dytë të ndriçimit (16, 17, 18, 19),

ku njësia e kontrollit të ndriçimit (23) konfigurohet të kontrollojë llampën e dytë të ndriçimit (16, 17, 18, 19) të përsërisë një model sipas të cilit ndriçimi të rritet gradualisht në periudhën e parë të paracaktuar të kohës që vendoset më parë duke filluar në gjendjen e shuar të llampës së dytë të ndriçimit (16, 17, 18, 19), sipas të cilës ndriçimi maksimal mbahet në periudhën e dytë të

paracaktuar të kohës që vendoset më parë dhe që ndjek periudhën e paracaktuar të parë të

kohës, sipas të cilës ndriçimi ulet gradualisht në një periudhë të tretë të paracaktuar të kohës të

vendosur më parë dhe që ndjek periudhën e dytë të paracaktuar të kohës, dhe sipas të cilit gjendja e

shuar mbahet në një periudhë të paracaktuar të katërt të kohës që vendoset më parë dhe që ndjek

periudhën e paracaktuar të tretë të kohës, dhe të kontrollojë llampën e parë të ndriçimit (15) të

përsërisë një model sipas të cilit llampa e parë e ndriçimit (15) shuhet në një periudhë të

paracaktuar të pestë të kohës të vendosur më parë dhe që është gjatë një kohe kur llampa e dytë e

ndriçimit (16, 17, 18, 19) është ndezur, dhe sipas të cilës llampa e parë e ndriçimit (15) ndizet në një periudhë të paracaktuar të gjashtë të kohës së vendosur më parë dhe që përfshin një kohë kur llampa e dytë e ndriçimit (16, 17, 18, 19) është shuar, **që karakterizohet në atë që** mjete i ndriçimit (1) më tej përmban një njësi marrjeje sinjali (50) të konfiguruar për të marrë një sinjal audio nga jashtë; një njësi nxjerrjeje pjese muzikore (60) të konfiguruar të përcaktojë nëse një pjesë muzikore është e pranishme në sinjalin audio duke nxjerrë tinguj bashngëtingëlloreje vazhduese në sinjalin audio; dhe një njësi konstatuese të gjendjes së performancës (70) të konfiguruar për të konstatuar një fillim dhe një fund të gjendjes së performancës së një pjesë muzikore sipas një rezultati të nxjerrë nga njësia e nxjerrjes së pjesës muzikore (60); ku njësia e kontrollit të ndriçimit (23) më tej konfigurohet të bëjë që llampa e parë e ndriçimit (15) dhe llampa e dytë e ndriçimit (16, 17, 18, 19) të ndizen dhe të shuhen me ndërprerje sipas modeleve të tyre respektive në përgjigje të konstatimit të fillimit të performancës nga njësia e konstatimit të gjendjes së performancës (70), dhe të bëjë që llampa e parë e ndriçimit (15) dhe llampa e dytë e ndriçimit (16, 17, 18, 19) të shuhen në përgjigje të konstatimit të fundit të performancës nga njësia e konstatimit të gjendjes së performancës (70).

2. Mjet ndriçimi sipas pretendimit 1, ku njësia e nxjerrjes së pjesës muzikore (60) përfshin një njësi konvertimi të dhënash të konfiguruar të gjenerojë të dhëna frekuence duke aplikuar transformimin *Fourier* mbi të dhënat e sinjalit audio, një njësi nxjerrjeje bande (62) të konfiguruar të nxjerrë të dhëna të një bande specifike që i korrespondon tingujve të bashkëtingëlloreve vazhduese nga të dhënat e frekuencës, dhe një njësi përcaktimi të pranisë së pjesës muzikore (63) të konfiguruar të përcaktojë që pjesa muzikore është e pranishme në sinjalin audio, në përgjigje të nxjerrjes së të dhënave të bandës specifike nga njësia e nxjerrjes së bandës (62).

3. Mjet ndriçimi sipas pretendimit 2, ku njësia e konstatimit të gjendjes së performancës (70) konfigurohet të konstatojë fillimin e performancës kur njësia e përcaktimit të pranisë së pjesës muzikore (63) përcakton se pjesa muzikore është e pranishme në sinjalin audio, dhe të konstatojë fundin e performancës kur një gjendje, në të cilën të dhënat e bandës specifike nuk nxirren nga njësia e nxjerrjes së bandës (62), vazhdon për një periudhë që vendoset më parë.

4. Mjet ndriçimi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 3, ku njësia e kontrollit të ndriçimit (23) përfshin një mjet depozitimi që depoziton një tërësi modelesh kontrolli në lidhje me kohët e ndezjes ose shuarjes së llampës së parë të ndriçimit (15) dhe të llampës së dytë të ndriçimit (16, 17, 18, 19), dhe konfigurohet të seleksionojë një model kontrolli duke seleksionuar nga tërësia e modeleve të kontrollit si dhe të kryejë kontrollin sipas njërit model kontrolli të seleksionuar.

5. Mjet ndriçimi sipas pretendimit 4, që përmban:

një mjet transmetimi për lëshimin e një sinjali funksionimi; dhe një mjet marrjeje për marrjen, dhe kalimin tek njësia e kontrollit të ndriçimit (23), të sinjalit të funksionimit nga mjete i transmetimit ku njësia e kontrollit të ndriçimit (23) konfigurohet të kryejë seleksionimin e modelit të kontrollit sipas sinjalit të funksionimit.

6. Mjet ndriçimi sipas pretendimit 4 ose 5

që përmban një llampë indikator për emetim drite të një tërësie ngjyrash, ku llampa indikator konfigurohet të emetojë dritë të një ngjyre që i korrespondon një modeli kontrolli sipas secilit model kontrolli të seleksionuar.

7. Mjet ndriçimi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 6, ku llampa e parë e ndriçimit (15) është njëra një llampe ultraviolet dhe njëra një LED ultraviolet.

8. Mjet ndriçimi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 7, ku llampa e dytë e ndriçimit (16, 17, 18, 19) është njëra një llampë inkandeshente dhe njëra një LED i bardhë.

9. Një kuadër, ku kuadri përmban mjetin e ndriçimit (1) sipas secilit prej pretendimeve 1 deri 8.

(11) **8873**

(97) EP3159409 / 04/12/2019

(96) 15810097.4 / 16/06/2015

(22) 17/12/2019

(21) AL/P/ 2019/880

(54) **ACIDI NUKLEIK ANTISENS PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E DISTROFISË MUSKULARE DUCHENNE**

17/02/2020

(30) 2014124157 17/06/2014 JP

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

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

(72) TAKEDA Shin'ichi (c/o NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY 1-1

Ogawahigashi-cho 4-chome, Kodaira-shiTokyo 187-8551); NAGATA Tetsuya (c/o NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY 1-1 Ogawahigashi-cho 4-chome, Kodaira-shiTokyo 187-8551); WATANABE Naoki (c/o NIPPON SHINYAKU CO. LTD. 14-1 Sakura 3-chome, Tsukuba-shiIbaraki 305-0003) ;TONE Yuuichirou (c/o NIPPON SHINYAKU CO. LTD. 14-1 Sakura 3-chome, Tsukuba-shiIbaraki 305-0003)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një oligomer antisens i cili përbëhet prej një sekuence zgjedhur nga një grup i përbërë prej SEQ ID NOs 6 deri në 9, dhe përfshin kalimin e ekzonit 44 në gjenin distrofinë njerëzor, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij.

2. Oligomeri antisens sipas pretendimit 1, i cili është një oligonukleotid, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij.

3. Oligomeri antisens sipas pretendimit 2, ku pjesa e sheqerit dhe/ose rajoni lidhës-i fosfatit prej të paktën një nukleotidi që ndërton oligonukleotide është modifikuar, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij.

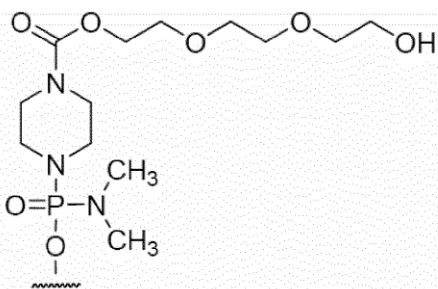
4. Oligomeri antisens sipas pretendimit 2 ose 3, ku pjesa e sheqerit prej të paktën një nukleotidi që ndërton oligonukleotide është një ribozë në të cilën grupi 2'-OH është zëvendësuar nga çdonjëri zgjedhur nga grupi i përbërë prej OR, R, R'OR, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, N₃, CN, F, Cl, Br dhe I (ku R është një alkil ose një aril dhe R' është një alkilene), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij.

5. Oligomeri antisens sipas çdonjërit prej pretendimeve 2 deri në 4, ku rajoni që lidh-fosfatin prej të paktën një nukleotidi që ndërton oligonukleotide është çdonjëri zgjedhur nga grupi i përbërë prej një lidhje fosforotioate, një lidhje fosforoditioate, një lidhje alkilfosfonate, një lidhje fosforamidate dhe një lidhje boranofosfate, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij.

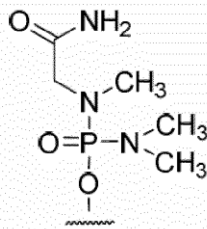
6. Oligomeri antisens sipas pretendimit 1 ose 2, i cili është një oligomer morfolino, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij.

7. Oligomeri antisens sipas pretendimit 6, i cili është një oligomer morholino fosforoamidate, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij.

8. Oligomeri antisens sipas pretendimit 6 ose 7, ku fundi 5' është çdonjëri prej formulave kimike (1) deri në (3) të mëposhtme, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij:



(1)



(2)



(3)

9. Një kompozim farmaceutik për trajtimin e distrofisë muskulare, që përfshin si një përbërës aktiv oligomeri antisens sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij.

10. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 9, që përfshin më tej një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

11. Oligomeri antisens ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8 për përdorim në trajtimin e një distrofie muskulare.

12. Oligomeri antisens, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose hidrat i tij për përdorim sipas pretendimit 11, ku pacienti me distrofi muskulare në trajtimin e sipërpërmendur ka një mutacion(e) i cili është për t'u shënuar për ekzonin 44 që kalon në gjenin distrofin.

(11) **8841**

(97) EP3334707 / 09/10/2019

(96) 16756641.3 / 10/08/2016

(22) 17/12/2019

(21) AL/P/ 2019/881

(54) **NJË PROCES PËR PËRGATITJEN E PËRBËRJES N-(3,5-DIMETILFENIL)-N'-(2-TRIFLUOROMETILFENIL) GUANIDINE**

04/02/2020

(30) EP 150102582 11/08/2015 AR and AR 15382424 11/08/2015 EP

(71) Chemo Research, S.L.

C/Manuel Pombo Angulo 28, 3^a y 4^a planta, 28050 Madrid, ES

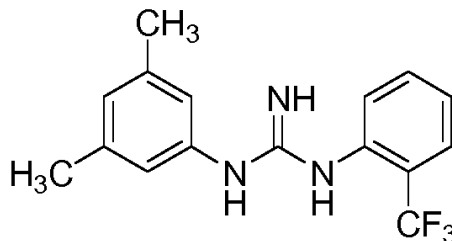
(72) AMATO, José (Sanabria 2353, Buenos Aires C1417AZE)

(74) Krenar LOLOÇI

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

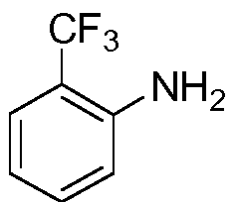
(57)

1. Një proces për përgatitjen e përbërjes N-(3,5-dimetilfenil)-N'-(2-trifluorometilfenil) guanidine të formulës (I),



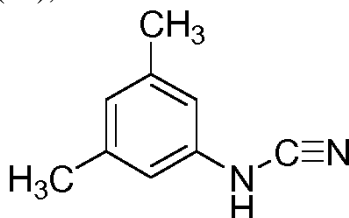
(I)

e cila përfshin reaksionin e një kripe të një përbërje të formulës (II) ose një përzjerje të kripës së përbërjes së formulës (II) dhe një përbërje të formulës (II)



(II)

me një përbërje cianamide të formulës (III),



(III)

në praninë e një tretësi organik polar.

2. Procesi sipas pretendimit 1, ku procesi po kryhet nga reaksioni i një përzjerje të një përbërje të formulës (II) dhe një kripë e përbërjes së formulës (II) me një përbërje cianamide të formulës (III).

3. Procesi sipas çdonjë prej pretendimeve 1-2, ku kripa e përbërjes së formulës (II) është kripa klorhidrate e përbërjes së formulës (II).

4. Procesi sipas çdonjë prej pretendimeve 1-3, ku tretësi organik polar është një alkool (C₁-C₃).

5. Procesi sipas pretendimit 4, ku alkooli (C₁-C₃) është etanol.

6. Procesi sipas çdonjë prej pretendimeve 1-5, ku reaksioni kryhet në një temperaturë që përfshin nga 60°C deri në 75°C.

7. Procesi sipas çdonjë prej pretendimeve 1-6, më tej duke përfshirë një hap shtesë të kristalizimit të përbërjes së formulës (I).

8. Procesi sipas pretendimit 7, ku kristalizimi është kryer në praninë e një përzjerjeje të alkool (C₁-C₃.) dhe ujë.

9. Një formë solide kristaline A e përbërjes N-(3,5-dimetilfenil)-N'-(2-trifluorometilfenil) guanidine të formulës (I) që tregon një pikë shkrirjeje prej 131.5°C.

10. Forma solide kristaline A e formulës (I) sipas pretendimit 9, që tregon një DSC prej 132.4 °C.

11. Një përbërje farmaceutike që përfshin një sasi efektive terapeutike të formës solide kristaline të përbërjes N-(3,5-dimetilfenil)-N'-(2-trifluorometilfenil) guanidine të formulës (I) siç përcaktohet në çdonjë prej pretendimeve 9-10, së bashku me një ose më shumë përshpejtues ose transportues të pranueshëm farmaceutikisht.

12. Forma solide kristaline A e përbërjes N-(3,5-dimetilfenil)-N'-(2-trifluorometilfenil) guanidine e formulës (I) siç përcaktohet në çdonjë prej pretendimeve 9-10, për përdorim si një medikament.

13. Forma solide kristaline A e përbërjes N-(3,5-dimetilfenil)-N'-(2-trifluorometilfenil) guanidine e formulës (I) siç përcaktohet në çdonjë prej pretendimeve 9-10, për përdorim në trajtimin e një gjendjeje të ndërmjetësuar nga proteinat e qelizës Rho-GTPase.

(11) **8842**

(97) EP3129018 / 23/10/2019

(96) 15728222.9 / 10/04/2015

(22) 17/12/2019

(21) AL/P/ 2019/882

(54) **TRAJTIMI I NAFLD DHE NASH**

04/02/2020

(30) USP201461978335 P 11/04/2014 US

(71) CymaBay Therapeutics, Inc.

7575 Gateway Boulevard, Suite 110, Newark, CA 94560, US

(72) ROBERTS, Brian (7575 Gateway Boulevard, Suite 110, Newark, CA 94560); WANG, Xueyan (7575 Gateway Boulevard, Suite 110, Newark, CA 94560); CHOI, Yun-Jung (7575 Gateway Boulevard, Suite 110, Newark, CA 94560); KARPf, David (7575 Gateway Boulevard, Suite 110, Newark, CA 94560); MARTIN, Robert (7575 Gateway Boulevard, Suite 110, Newark, CA 94560); MCWHERTER, Charles A. (7575 Gateway Boulevard, Suite 110, Newark, CA 94560)

(74) Raimonda KARAPICI

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

(57)

1. Nje perberes qe eshte acetik acid (*R*)-2-(4-((2-etoksi-3-(4-(triflorometil)fenoksi) propil)tio)-2-metilfenoksi) (MBX-8025) ose nje kripe e tij per perdorim ne trajtimin e nje gjendjeje qe eshte semundje e dhjamosjes se melcise jo-alkolike ose steatohepatit jo-alkolik.

2. Perberesi per perdorim sipas pretendimit 1 ku perberesi eshte kripe dihidrate L-lysine e acidit acetic (*R*)-2-(4-((2-etoksi-3-(4-(triflorometil)fenoksi) propil)tio)-2-metilfenoksi).

3. Perberesi per perdorim i pretendimit 1 ose 2 per administrim oral.

4. Perberesi per perdorim i cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 3 ku doza ditore e perberesit (kur llogaritet si acid i lire) eshte 20-200 mg.

5. Perberesi per perdorim i pretendimit 4 ku doza ditore e perberesit (kur llogaritet si acid i lire) eshte 50-200 mg.

6. Perberesi per perdorim i cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme ku perberesi administrohet nje here ne dite.

7. Perberesi per perdorim i cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme ku gjendja eshte semundje e dhjamosjes se melcise jo-alkolike.

8. Perberesi per perdorim i cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme ku gjendja eshte steatohepatit jo-alkolik.

(11) **8875**

(97) EP2440231 / 04/12/2019

(96) 10786870.5 / 10/06/2010

(22) 18/12/2019

(21) AL/P/ 2019/886

(54) **KO-ADMINISTRIMI I NJË AGJENTI TË LIDHUR ME NJË PEPTID TAT-INTERNALIZIMI ME NJË FRENUES TË DEGRANULIMIT TË QELIZAVE MAST**

20/02/2020

(30) 185943 P 10/06/2009 US

(71) NoNO Inc.

88 Strath Avenue, Toronto ON M8X 1R5, CA

(72) TYMIANSKI, Michael (88 Strath Avenue, TorontoOntario M8X 1R5); GARMAN, Jonathan David (88 Strath Avenue, TorontoOntario M8X 1R5) ;CUI, Hong (88 Strath Avenue, TorontoOntario M8X 1R5)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një agjent farmakologjik i lidhur me një peptid tat për përdorim në trajtimin ose profilaksinë e sëmundjes ku agjenti farmakologjik është administruar me një frenues të degranulimit të qelizës mast për frenimin e një përgjigje inflamatore i induktueshëm nga peptid tat; dhe frenuesi i degranulimit të qelizës mast është lodoksamid, tranilast, bepotasin, klorzoksazon, epinastin, izoproterenol, olopatadin, pemirolast, pimekrolimus ose pirbuterol.

2. Agjenti farmakologjik për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi i degranulimit të qelizës mast është ko-formular me agjentin farmakologjik dhe frenuesi i degranulimit të qelizës mast është lodoksamid dhe agjenti farmakologjik është Tat-NR2B9c.

3. Një agjent farmakologjik i lidhur me peptid tat të administruar me një frenues të degranulimit të qelizës mast që frenon një përgjigje inflamatore të induktueshme nga peptidi tat për përdorim në trajtimin ose profilaksinë e goditjes, epilepsi, hipoksi, dëmtimi traumatik në CNS që nuk shoqërohet me goditje, sëmundjen e Alzheimerit, sëmundjen e Parkinsonit, ose një pacienti që i nënshtrohet një operacioni që prek ose mund të ndikojë në furnizimin e enëve të gjakut ose largimin e gjakut nga truri, ku agjenti frenon ndërveprimet midis PSD -95 dhe NMDAR2B dhe është një peptid që përfshin SEQ ID NO:38 në Cterminus dhe frenuesi i degranulimit të qelizës mast është lodoksamid, tranilast, bepotastin, klorzoksazon, epinastin, izoproterenol, olopatadin, pemirolast, pimekrolimus ose pirbuterol.

4. Agjenti farmakologjik i lidhur me një peptid tat për përdorim sipas pretendimit 3, ku agjenti farmakologjik është Tat-NR2B9c

5. Agjenti farmakologjik i lidhur me një peptid tat për përdorim sipas pretendimit 3, ku peptidi tat ka një sekuencë amino acide që përfshin RKKRRQRRR (SEQ ID NO:51), GRKKRRQRRR (SEQ ID NO:1), YGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:2), FGRKKRRQRRR (SEQ ID NO:3) ose GRKKRRQRRRPQ (SEQ ID NO:4) ose RRRQRRKKRGY (amino acide 1-11 të SEQ ID NO:70).

6. Agjenti farmakologjik i lidhur me një peptid tat për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi i degranulimit të qelizës mast është administruar nga një rrugë periferike.

7. Agjenti farmakologjik i lidhur me një peptid tat për përdorim sipas pretendimit 1, ku frenuesi i degranulimit të qelizës mast është administruar brenda një dritareje prej 30 minutash para 15 pas administrimit të agjentit farmakologjik.

8. Agjenti farmakologjik i lidhur me një peptid tat për përdorim sipas pretendimit 7, për administrimin e një subjekti që vuan nga një episod i një sëmundjeje dhe ku agjenti farmakologjik and frenuesi i degranulimit të qelizës mast janë administruar një herë gjatë episodit të sëmundjes.

9. Agjenti farmakologjik i lidhur me një peptid tat për përdorim sipas pretendimit 2, ku ko-formulimi është administruar në mënyrë intravenoze.

10. Agjenti farmakologjik i lidhur me një peptid tat për përdorim sipas pretendimit 1, ku agjenti farmakologjik është administruar gjithashtu me një antihistaminë.

11. Një pajisje që përfshin një agjent farmakologjik të lidhur me një peptid tat, dhe lodoksamid.

12. Lodoksamid për përdorim në frenimin e një përgjigje inflamatore të shkaktuar nga përgjigja e induktuar e degranulimit të një qelize mast nga një agjent farmakologjik i lidhur me një peptid tat.

13. Një ko-formulim që përfshin lodoksamid dhe një peptid që ka një sekuencë amino acide të SEQ ID NO:6 (YGRKKRRQRRRKLSSIESDV) dhe ujë.

14. Kompozimi i ko-formulimit i pretendimit 13 përfshin më tej klorid natriumi në një përqëndrim prej 50-200 mM dhe ku përqëndrimi i lodoksamidit është 0.5-1 mg/ml dhe përqëndrimi i peptidit është 5-20 mg/ml.

(97) EP3003386 / 16/10/2019

(96) 14732514.6 / 02/06/2014

(22) 19/12/2019

(21) AL/P/ 2019/887

(54) **KONJUGATE ILAÇI ANTITRUPASH**

17/02/2020

(30) 201309807 31/05/2013 GB

(71) Pharma Mar S.A.

Poligono Industrial La Mina Avda. de los Reyes 1 Colmenar Viejo, 28770 Madrid, ES

(72) FRANCESCH SOLLOSO, Andrés (Pharma Mar S.A. Avda. de los Reyes 1 Pol. Ind. La

Mina Colmenar Viejo, E-28770 Madrid); DOMÍNGUEZ CORREA, Juan Manuel (Pharma Mar S.A. Avda.

de los Reyes 1 Pol. Ind. La Mina Colmenar Viejo, E-28770 Madrid); CUEVAS MARCHANTE, Carmen

(Pharma Mar S.A. Avda. de los Reyes 1 Pol. Ind. La Mina Colmenar Viejo, E-28770 Madrid);

GARRANZO GARCÍA-IBARROLA, María (Pharma Mar S.A. Avda. de los Reyes 1 Pol. Ind. La

Mina Colmenar Viejo, E-28770 Madrid); MUNOZ ALONSO, María José (Pharma Mar S.A. Avda. de los

Reyes 1 Pol. Ind. La Mina Colmenar Viejo, E-28770 Madrid); SÁNCHEZ MADRID, Francisco (Servicio

de Inmunología Hospital Universitario de la Princesa C/ Diego de Leon 62, E-28006 Madrid); ZAPATA

HERNÁNDEZ, Juan Manuel (Instituto de Investigaciones Biomedicas "Alberto Sols" (IIBM) C/ Arturo

Duperier 4, E-28029 Madrid); GARCÍA ARROYO, Alicia (Centro Nacional de

Investigaciones Cardiovasculares C/ Melchor Fernández Almagro 3, E-28029 Madrid); URSA

PECHARROMÁN, María Ángeles (Servicio de Inmunología Hospital Universitario de la Princesa C/

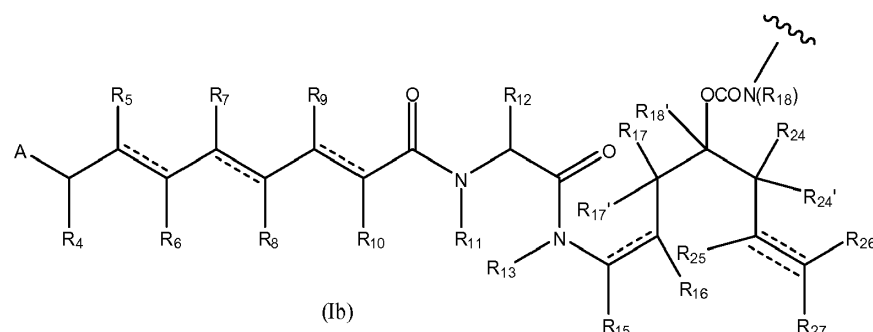
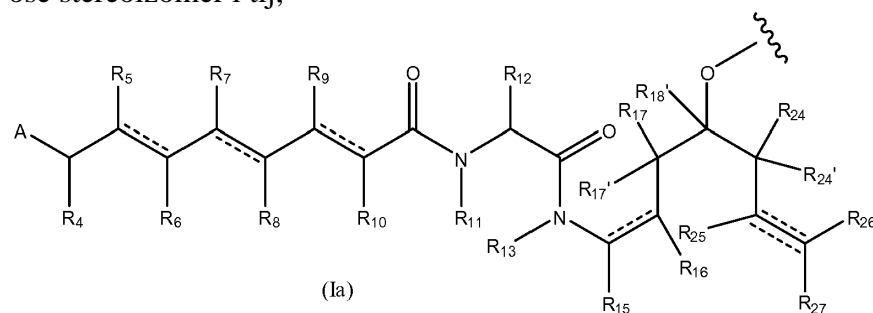
Diego de Leon 62, E-28006 Madrid)

(74) Fatos DEGA

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

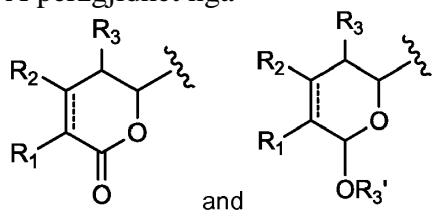
(57)

1. Një konjugat ilaçi që përmban një pjesë (moiety) ilaçi të bashkuar në mënyrë kovalente të pjesa tjetër e konjugatit të ilaçit, ku përbërësi ka formulë $[D-(X)_b-(AA)_w-(L)]_n-Ab$, ku D është një pjesë ilaçi e përzgjedhur nga formulat (Ia) dhe (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereoizomer i tij,



ku vijat e valëzuara të (Ia) dhe (Ib) tregojnë pikën e bashkimit kovalent të $(X)_b$ nëse ka, ose të $(AA)_w$ nëse ka, ose të grupi linker L;

A përzgjidhet nga



ku vijat e valëzuara të pjesës A tregojnë pikën e bashkimit kovalent të mbetja (pjesa tjetër) e pjesës (moiety) së ilaçit;

secili prej R₁, R₂ dhe R₃ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, OR_a, OCOR_a, OCOOR_a, NR_aR_b, NR_aCOR_b, NR_aC(=NR_a)NR_aR_b, C₁-C₁₂ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe C₂-C₁₂ alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësues jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

R_{3'} përzgjidhet nga hidrogjen, COR_a, COOR_a, CONR_aR_b, S(O)R_a, SO₂R_a, P(O)(R_a)R_b, C₁-C₁₂ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe C₂-C₁₂ alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësues jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

secili prej R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ dhe R₁₂ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga hidrogjen, C₁-C₁₂ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe C₂-C₁₂ alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësues jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

R₁₁ përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen, COR_a, COOR_a, C₁-C₁₂ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe C₂-C₁₂ alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ose R₁₁ dhe R₁₂, së bashku me atomet korrespondues N dhe C të cilët ata bashkohen, mund të formojnë një grup heterociklik 5- deri 14-anëtarësh të zëvendësuar ose të pazëvendësuar të pangopur ose të ngopur me një ose më shumë unaza dhe që përmbajnë jodetyrimisht një ose më shumë heteroatome të tjerë të përzgjedhur nga atome oksigjen, azot dhe squfur në këto unaza përveç atomit të azotit të NR₁₁, ku zëvendësues jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

R₁₃ përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen, COR_a, COOR_a, C₁-C₁₂ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe C₄-C₁₂ alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësues jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

secili prej R₁₅, R₁₆, R₁₇, R_{17'}, R₁₈, R₂₄, R_{24'}, R₂₅ dhe R₂₆ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga hidrogjen, C₁-C₁₂ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe C₂-C₁₂ alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësues jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

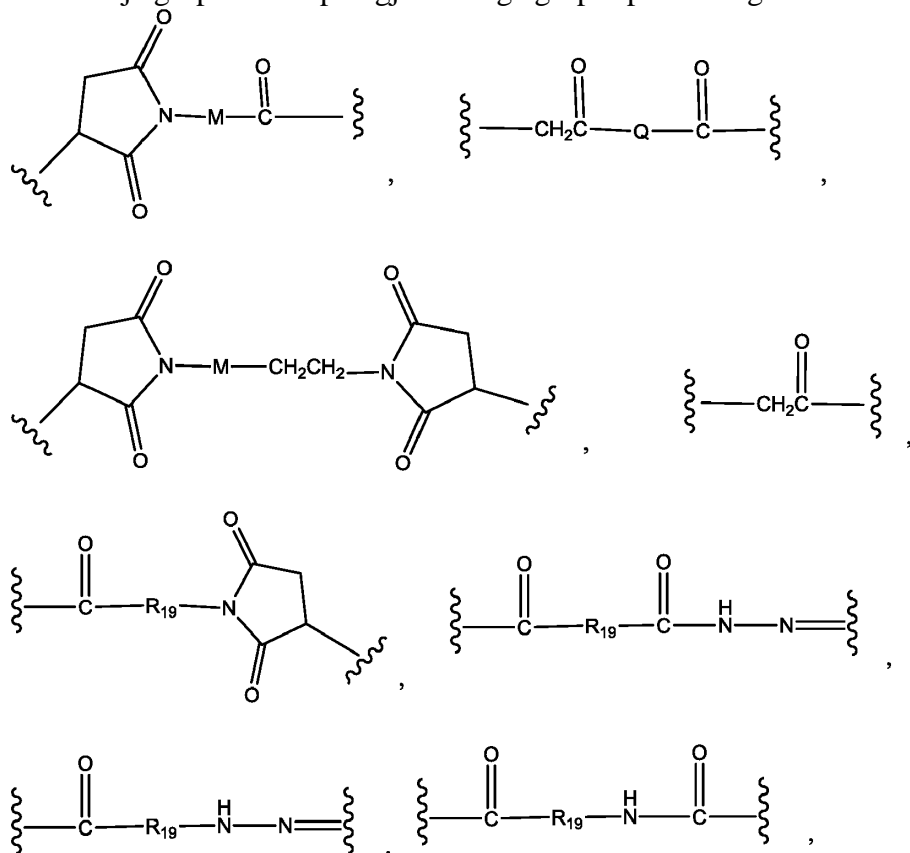
R₁₈ përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen, grupe C₁-C₁₂ alkil që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me të paktën një grup R_x, grupe arile me nga 6 deri 18 atome karboni në një ose më shumë unaza aromatike, ku këto grupe arile jodetyrimisht zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, dhe grupe heterociklike 5- deri 14-anëtarësh të zëvendësuar ose të pazëvendësuar të pangopur ose të ngopur me një ose më shumë unaza, ku zëvendësues jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

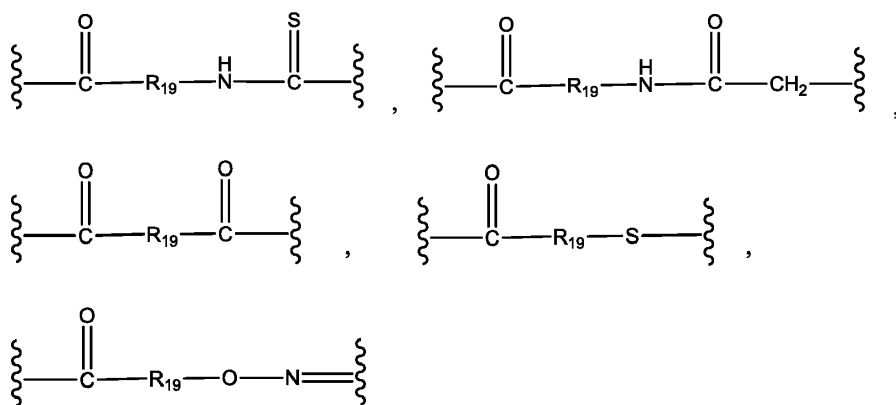
R₂₇ përzgjidhet nga hidrogjen, C₁-C₁₂ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe halogjen; secili prej R_a dhe R_b përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga hidrogjen, C₁-C₁₂ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkenil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, C₂-C₁₂ alkinil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, grupe aril me nga 6 deri 18 atome karboni në një ose më shumë unaza, dhe grupe heterociklike 5- deri 14-anëtarësh të zëvendësuar ose të pazëvendësuar të pangopur ose të ngopur me një ose më shumë unaza, ku zëvendësues jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

zëvendësuesit R_x përzgjidhen nga grupi i përbërë nga grupe alkil C_1-C_{12} që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me të paktën një grup R_y , grupe alkenil C_2-C_{12} që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me të paktën një grup R_y , grupe alkinil C_2-C_{12} që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me të paktën një grup R_y , atome halogjenë, grupe okso, grupe tio, grupe ciano, grupe nitro, OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, COR_y , $COOR_y$, $CONR_yR_z$, $CONR_yR_z$, $S(O)R_y$, SO_2R_y , $P(O)(R_y)OR_z$, NR_yR_z , NR_yCOR_z , $NR_yC(=O)NR_yR_z$, $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, grupe aril me nga 6 deri 18 atome karbon në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues që mund të jenë të njëjtë ose të ndryshëm të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga R_y , OR_y , $OCOR_y$, $OCOOR_y$, NR_yR_z , NR_yCOR_z dhe $NR_yC(=NR_y)NR_yR_z$, grupe aralkil që përmbajnë një grup alkil me nga 1 deri 12 atome karboni të zëvendësuar jodetyrimisht me një grup aril të përcaktuar si më sipër, grupe aralkiloksi që përmbajnë një grup alkoksi me nga 1 deri 12 atome karboni të zëvendësuar jodetyrimisht me një grup aril të përcaktuar si më sipër, dhe një grup heterociklik 5- deri 14-anëtarësh të pangopur ose të ngopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në këto unaza, ku grupi heterociklik jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_y , dhe ku ka më shumë se një zëvendësues jodetyrimisht në çdo grup të dhënë ku jodetyrimisht zëvendësuesit R_y mund të jenë të njëjtë ose të ndryshëm;

secili prej R_y dhe R_z përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga hidrogjen, grupe C_1-C_{12} alkil, grupe C_1-C_{12} alkil të zëvendësuar me të paktën një atom halogjen, grupe aralkil që përmbajnë një grup C_1-C_{12} alkil që zëvendësohet me një grup aril me nga 6 deri 18 atome karboni në një ose më shumë unaza dhe grupe heterocikloalkil që përmbajnë një grup C_1-C_{12} alkil që zëvendësohet me një grup heterociklik 5- deri 14-anëtarësh të pangopur ose të ngopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në këto unaza; dhe çdo vijë e ndërprerë përfaqëson një lidhje shtesë jo të detyrueshme, përveçse kur ekziston një lidhje treshe ndërmjet atomit C tek i cili bashkohet R_{25} dhe atomit C tek i cili bashkohet R_{26} dhe R_{27} , atëherë R_{25} dhe qoftë R_{26} ose R_{27} mungojnë;

L është një grup linker i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:





ku

vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të një Ab (vija e valëzuar djathtas) dhe (AA)_w nësa ka, ose (X)_b nësa ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas);

R₁₉ përzgjidhet nga -C₁-C₁₂ alkilen-, -C₃-C₈ karbocikël, -O-(C₁-C₁₂ alkilen), -C₆-C₁₈ arilen në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-C₆-C₁₈ arilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₆-C₁₈ arilen-C₁-C₁₂ alkilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-(C₃-C₈ karbocikël)-, -(C₃-C₈ karbocikël)-C₁-C₁₂ alkilen-, -C₅-C₁₄ heterociklo- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-(C₅-C₁₄ heterociklo)- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -(C₅-C₁₄ heterociklo)-C₁-C₁₂ alkilen- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -(OCH₂CH₂)_r- dhe -CH₂-(OCH₂CH₂)_r-, ku secili prej zëvendësuesve alkilenë të sipërpërmendur, qoftë më vete ose i bashkuar të një tjetër pjesë (moiety) zinxhiri karboni, mund jodetyrimisht të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x;

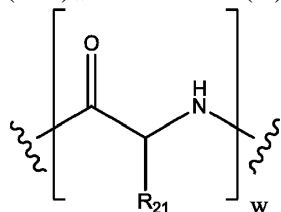
M përzgjidhet nga grupi i përbërë nga -C₁-C₆ alkilen-, -C₁-C₆ alkilen-(C₃-C₈ karbocikël)-, -(CH₂CH₂O)_s-, -C₁-C₆ alkilen-(C₃-C₈ karbocikël)-CON(H ose C₁-C₆alkil-C₁-C₆ alkilen-, fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, fenilen-C₁-C₆ alkilen-ku pjesa fenilene jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x dhe -C₁-C₆ alkilen-CON(H ose C₁-C₆alkil)-C₁-C₆ alkilen-;

Q përzgjidhet nga grupi i përbërë nga -N(H ose C₁-C₆ alkil)fenilen- dhe -N(H ose C₁-C₆alkil)-(CH₂)_s;

r është një numër i plotë nga 1 deri 10; dhe

s është një numër i plotë nga 1 deri 10;

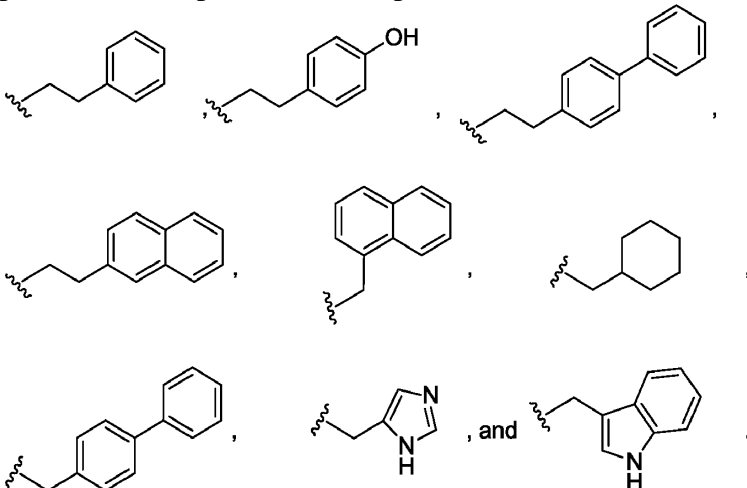
(AA)_w ka formulë (II):



(II)

ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (X)_b nësa ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas) dhe të linkerit (vija e valëzuar djathtas);

R₂₁, në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen, metil, izopropil, izobutil, sek-butil, benzil, p-hidroksibenzil, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂COOH, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCHO, -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₄NHCOCH₃, -(CH₂)₄NHCHO, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NHCONH₂, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-, fenil, cikloheksil,



dhe w është një numër i plotë nga 0 deri 12;

X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:

-CONH-(C₁-C₆ alkilen)NH-;

-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x)-NH-;

-CONH-(C₁-C₆ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x)-NH-;

-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x)-NH-;

-COCH₂NH-COCH₂NH-;

-COCH₂NH-;

-CONH-(C₁-C₆ alkilen)S-;

-CONH-(C₁-C₆ alkilen)NHCO(C₁-C₆ alkilen)S-;

-(C₁-C₆ alkilen)NHCO(C₁-C₆ alkilen)S-;

-(C₁-C₆ alkilen)S-;

-(C₁-C₆ alkilen)NH-; dhe

-(C₁-C₆ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x)-NH-.

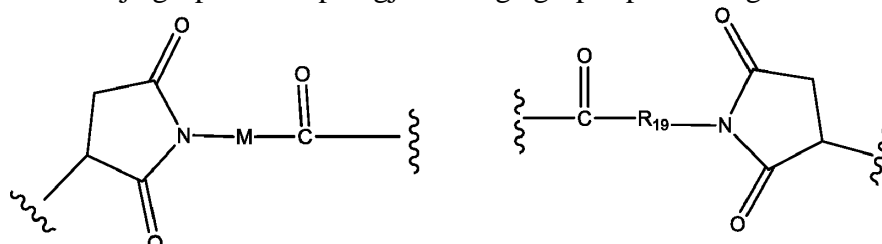
b është një numër i plotë 0 ose 1;

Ab është një pjesë (moiety) që përmban të paktën një vend antigjenlidhës; dhe

n është herësi i raportit të grupit [D-(X)_b-(AA)_w-(L)-] me pjesën (moiety) që përmban të paktën një vend antigjenlidhës dhe është në intervalin 1 deri 20.

2. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 1, ku:

L është një grup linker i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:



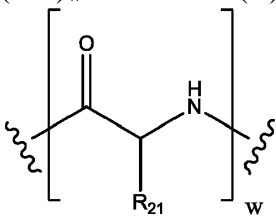
dhe
ku:

vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të një Ab (vija e valëzuar djathtas) dhe (AA)_w nësa ka, ose (X)_b nësa ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas); R₁₉ përzgjidhet nga -C₁-C₁₂ alkilen-, -O-(C₁-C₁₂ alkilen), -C₆-C₁₂ arilen në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-C₆-C₁₂ arilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₆-C₁₂ arilen-C₁-C₁₂ alkilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₅-C₁₂ heterociklo- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-(C₅-C₁₂ heterociklo)- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -(C₅-C₁₂ heterociklo)-C₁-C₁₂ alkilen-ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, - (OCH₂CH₂)_r- dhe -CH₂-(OCH₂CH₂)_r-, ku secili prej zëvendësuesve alkilenë të sipërpërmendur, qoftë më vete ose i bashkuar të një tjetër pjesë (moiety) zinxhiri karboni, mund jodetyrimisht të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x;

M përzgjidhet nga grupi i përbërë nga -C₁-C₆ alkilen-, -C₁-C₆ alkilen-(C₃-C₈ karbocikël)- dhe fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x;

r është një numër i plotë nga 1-6;

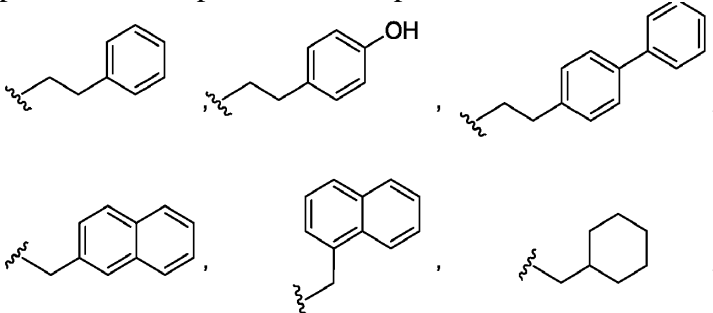
(AA)_w ka formulë (II):

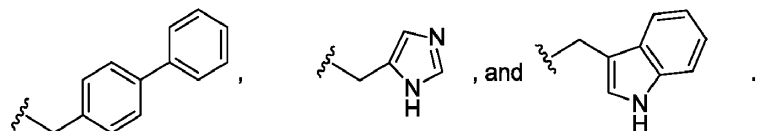


(II)

ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (X)_b nësa ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas) dhe të linkerit (vija e valëzuar djathtas);

R₂₁ në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen hidrogjen, metil, izopropil, izobutil, sek-butil, benzil, p-hidroksibenzil, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂COOH, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCHO, -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₄NHCOCH₃, -(CH₂)₄NHCHO, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NHCONH₂, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂, 2-piridilmetil-, 3-piridilmetil-, 4-piridilmetil-, fenil, cikloheksil,





w është një numër i plotë nga 0 deri 12;

ku X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga -CONH-(C₁-C₆ alkilen)NH-, -COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x)-NH-, -CONH-(C₁-C₆ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x)-NH-, -CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂-NH-, -COCH₂-NH-, -CONH-(C₁-C₆ alkilen)S-, -CONH-(C₁-C₆ alkilen)NHCO(C₁-C₆ alkilen)S-, -(C₁-C₆ alkilen)NHCO(C₁-C₆ alkilen)S-, -(C₁-C₆ alkilen)S-, -(C₁-C₆ alkilen)NH- dhe -(C₁-C₆ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x)-NH-;

D është një pjesë (moiety) ilaçi me formulë (Ia) ose formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereoizomer i tij, ku:

R₁ përzgjidhet nga hidrogjen, OR_a dhe OCOR_a, ku R_a përzgjidhet nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

R₂ dhe R₃ përzgjidhen secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

R_{3'} përzgjidhet nga hidrogjen, COR_a, dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku R_a është një C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

secili prej R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ dhe R₁₂ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

R₁₁ dhe R₁₃ përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

secili prej R₁₅, R₁₆, R₁₇, R_{17'}, R₁₈, R₂₄, R_{24'}, R₂₅ dhe R₂₆ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga:

hidrogjen dhe grupe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht përzgjidhen nga grupi i përbërë nga grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe hidroksil, grupe okso, atome halogjen, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, NR_yR_z dhe NR_yCOR_z, ku secili prej R_y dhe R_z përzgjidhet nga atome hidrogjen dhe grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni;

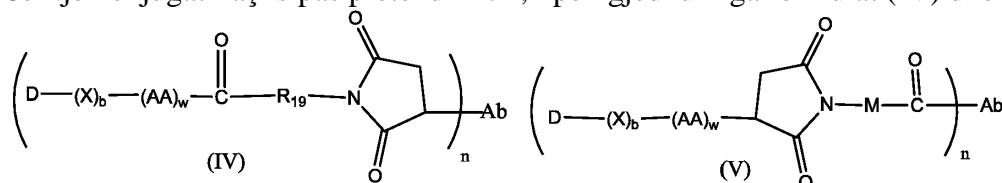
R₁₈ përzgjidhet nga hidrogjen, një grup C₁-C₆ alkil që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me të paktën një grup R_x, një grup aril me 6 deri 12 atome karboni në një ose më shumë unaza aromatike, ku ky grup aril jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x dhe një grup heterociklik 5- deri 10-anëtarësh të pangopur ose të ngopur me një ose më shumë unaza, ku ky grup heterociklik jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, ku zëvendësuesit R_x përzgjidhen nga grupi i përbërë nga grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe hidroksil, atome halogjen, grupe alkilamino me nga 1 deri 6 atome karboni dhe grupe dialkilamino me nga 1 deri 6 atome karboni;

R₂₇ përzgjidhet nga hidrogjen, halogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x; çdo vijë e ndërprerë përfaqëson një lidhje shtesë jo të detyrueshme, përveçse kur ekziston një lidhje treshe ndërmjet atomit C tek i cili bashkohet R₂₅ dhe atomit C tek i cili bashkohet R₂₆ dhe R₂₇, atëherë R₂₅ dhe qoftë R₂₆ ose R₂₇ mungojnë;

pjesa Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhësi është një antittrup ose një fragment antigjen-lidhës i tij dhe ai përzgjidhet nga grupi i përbërë nga një antittrup human, një fragment

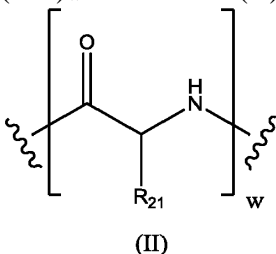
antigjen-lidhës i një antitropi human, një antitrop i humanizuar, një fragment antigjen-lidhës i një antitropi të humanizuar, një antitrop kimerik, një fragment antigjen-lidhës i një antitropi kimerik, një antitrop i glikosiluar dhe një fragment antigjen-lidhës i glikosiluar; dhe n është herësi i raportit të grupit $[D-(X)_b-(AA)_w-(L)-]$ me pjesën (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës dhe është në intervalin 1 deri 12.

3. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga formulat (IV) dhe (V):



ku:

R_{19} përzgjidhet nga $-C_1-C_8$ alkilen-, $-O-(C_1-C_8$ alkilen), $-C_1-C_8$ alkilen- C_6-C_{12} arilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x dhe $-C_6-C_{12}$ arilen- C_1-C_8 alkilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x , ku secili prej zëvendësuesve alkilenë të sipërpërmendur, qoftë më vete ose i bashkuar te një tjetër pjesë (moiety) zinxhiri karboni, mund jodetyrimisht të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x ; M përzgjidhet nga grupi i përbërë nga $-C_1-C_3$ alkilen- dhe $-C_1-C_3$ alkilen- $(C_5-C_7$ karbocikël)-; $(AA)_w$ ka formulë (II)



ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të $(X)_b$ nëse ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas) dhe të linkerit (vija e valëzuar djathtas);

R_{21} në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen hidrogjen, metil, izopropil, sek-butil, benzil, indolilmetil, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ dhe $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$;

w është një numër i plotë nga 0 deri 6;

X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga $-CONH-(C_2-C_4$ alkilen)NH-, $-COO-CH_2$ -fenilen-NH-, ku ky grup fenilen jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, $-CONH-(C_2-C_4$ alkilen)NH- $COO-CH_2$ -(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-CONH-(C_2-C_4$ alkilen)S-, $-CONH-(C_2-C_4$ alkilen)NHCO(C_1-C_3 alkilen)S-, $-(C_2-C_4$ alkilen)NHCO(C_1-C_3 alkilen)S-, $-(C_2-C_4$ alkilen)S-, $-(C_2-C_4$ alkilen)NH- dhe $-(C_2-C_4$ alkilen)NH- $COO-CH_2$ -(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-;

D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia) ose formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereozomer i tij, ku:

R_1 është hidrogjen ose metoksi;

secili prej R_2 dhe R_3 është hidrogjen;

R₃ është hidrogjen;

secili prej R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ dhe R₁₂ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, metil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, izopropil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar dhe tert-butil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

secili prej R₁₁ dhe R₁₃ është hidrogjen;

secili prej R₁₅, R₁₆, R₁₇, R_{17'}, R_{18'}, R₂₄, R_{24'}, R₂₅ dhe R₂₆ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga:

hidrogjen dhe grupe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht përzgjidhen nga grupi i përbërë nga grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe hidroksil, grupe okso, atome halogjenë, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, NR_yR_z, NR_yCOR_z, ku secili prej R_y dhe R_z përzgjidhet nga atome hidrogjeni dhe grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni;

R₁₈ përzgjidhet nga hidrogjen, një grup C₁-C₆ alkil që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me të paktën një grup R_x, dhe një grup fenil jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues R_x;

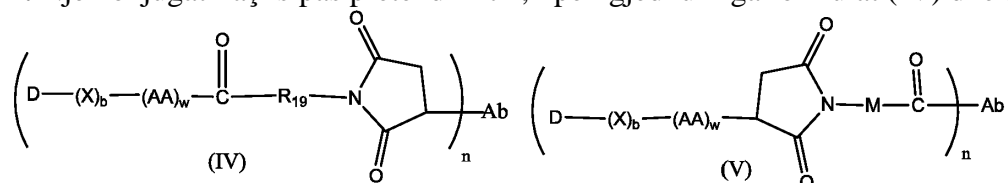
R₂₇ është një atom hidrogjen ose një atom klor;

çdo vijë e ndërprerë përfaqëson një lidhje shtesë jo të detyrueshme, përveçse kur ekziston një lidhje treshe ndërmjet atomit C tek i cili bashkohet R₂₅ dhe atomit C tek i cili bashkohen R₂₆ dhe R₂₇, atëherë R₂₅ dhe qoftë R₂₆ ose R₂₇ mungojnë;

pjesa Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës është një antitруп ose një fragment antigjenlidhës i tij, ku antitрупi ose fragmenti antigjenlidhës është një antitруп monoklonal që immunospecifikisht lidhet te antigjenet e qelizave kanceroze, antigjenet virale, antigjenet e qelizave që prodhojnë antitrupa autoimune që shoqërojnë sëmundjet autoimune, antigjenet mikrobialë, dhe preferueshëm një antitруп monoklonal që immunospecifikisht lidhet te antigjenet e qelizave kanceroze; dhe

n është herësi i raportit të grupit [D-(X)_b-(AA)_w-(L)-], ku L përcaktohet nga formulat (IV) ose (V), me pjesën (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës dhe është në intervalin 3 deri 8.

4. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga formulat (IV) dhe (V):

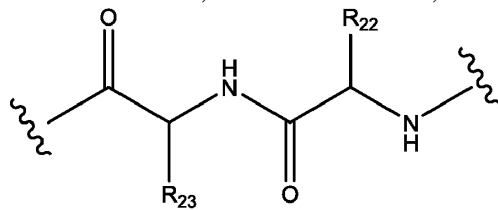


ku:

R₁₉ përzgjidhet nga -C₁-C₆ alkilen-, -fenilen-C₁-C₆ alkilen- ku grupi fenilen jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, ku secili prej zëvendësuesve alkilenë të sipërpërmendur, qoftë më vete ose i bashkuar te një tjetër pjesë (moiety) zinxhiri karboni, mund jodetyrimisht të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe aril me nga 6 deri 12 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, dhe preferueshëm R₁₉ është një grup C₁-C₆ alkilen;

M është -C₁-C₃ alkilen-(C₅-C₇ karbocikël)-;

w është 0 ose 2, dhe ku w është 2, atëherë $(AA)_w$ ka formulë (III):



(III)

ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të $(X)_b$ nëse ka, ose te pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas) dhe te linkerit (vija e valëzuar djathtas);

R_{22} përzgjidhet nga metil, benzil, izopropil, sek-butil dhe indolilmetil;

R_{23} përzgjidhet nga metil, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$ dhe $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga $-CONH-(C_2-C_4 \text{ alkilen})NH-$, $-COO-CH_2$ -fenilen- $NH-$, ku ky grup fenilen jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, $-CONH-(C_2-C_4 \text{ alkilen})NH-COO-CH_2$ -(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-CONH-(C_2-C_4 \text{ alkilen})S-$, $-CONH-(C_2-C_4 \text{ alkilen})NHCO(C_1-C_3 \text{ alkilen})S-$, $-(C_2-C_4 \text{ alkilen})NHCO(C_1-C_3 \text{ alkilen})S-$, $-(C_2-C_4 \text{ alkilen})S-$, $-(C_2-C_4 \text{ alkilen})NH-$ dhe $-(C_2-C_4 \text{ alkilen})NH-COO-CH_2$ -(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)- $NH-$;

D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia) ose formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereoizomer i tij, ku:

R_1 është hidrogjen ose metoksi;

secili prej R_2 dhe R_3 është hidrogjen;

$R_{3'}$ është hidrogjen;

secili prej R_5 , R_7 , R_8 , R_9 dhe R_{10} është hidrogjen;

secili prej R_4 dhe R_6 është metil;

secili prej R_{11} dhe R_{13} është hidrogjen;

R_{12} është izopropil, tert-butil ose benzil;

secili prej R_{15} , R_{16} , R_{17} , $R_{17'}$, R_{18} , R_{24} , $R_{24'}$, R_{25} dhe R_{26} përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga hidrogjen dhe grup C_1-C_6 alkil, preferueshëm hidrogjen dhe metil;

R_{18} përzgjidhet nga hidrogjen dhe fenil, preferueshëm hidrogjen;

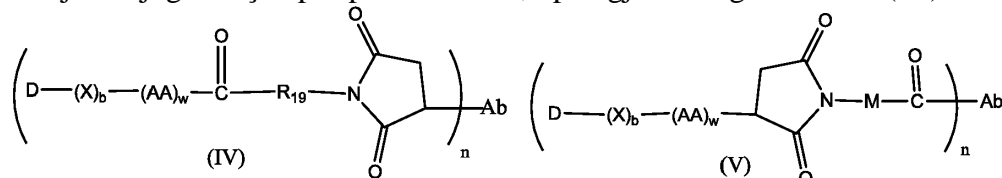
R_{27} është një atom hidrogjen ose një atom klor;

çdo çift karbonesh të lidhura me një ose më shumë vija të ndërprera lidhet nëpërmjet lidhjeve dyshe;

pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës është një antittrup monoklonal i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga Abciksimumab, Alemtuzumab, Basiliksimumab, Bevacizumab, Cetuksimumab, Daclizumab, Glematumumab, Gemtuzumab, Ibritumomab, Inotuzumab, Labetuzumab, Lorvotuzumab, Milatuzumab, Nimotuzumab, Omalizumab, Palivizumab, Panitumumab, Pinatuzumab, Rituksimumab, Vorsetuzumab, Trastuzumab, një antittrup anti-CD4, një antittrup anti-CD5 dhe një antittrup anti-CD13, ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij, dhe preferueshëm antitrupi përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimumab, një antittrup anti-CD4, një antittrup anti-CD5 dhe një antittrup anti-CD13 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij; dhe

n është herësi i raportit të grupit [D-(X)_b-(AA)_w-(L)-] ku L përcaktohet nga formulat (IV) ose (V) me pjesën (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës dhe është në intervalin 3 deri 5.

5. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga formulat (IV) dhe (V):

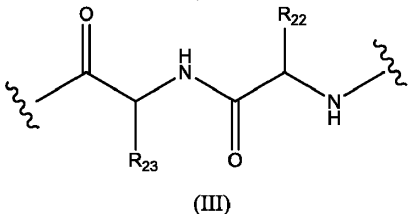


ku:

R₁₉ është -C₃-C₆ alkilen-;

M është -C₁-C₃ alkilen-(C₅-C₇ karbocikël)-;

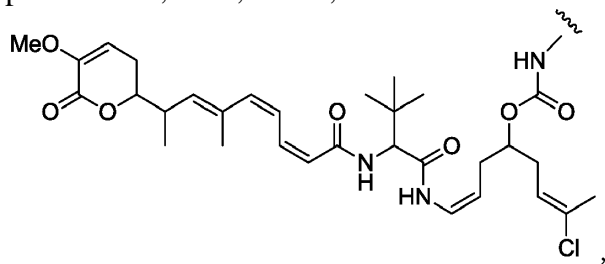
w është 0 ose 2, dhe kur w është 2, atëherë (AA)_w ka formulë (III):

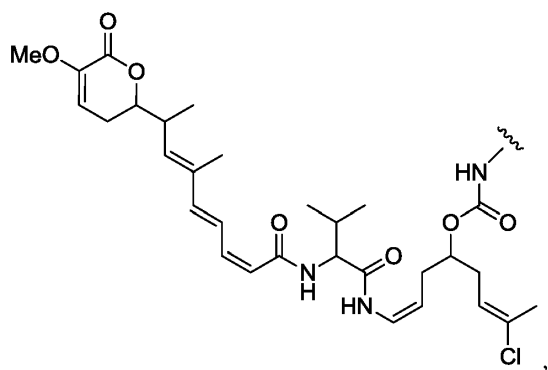
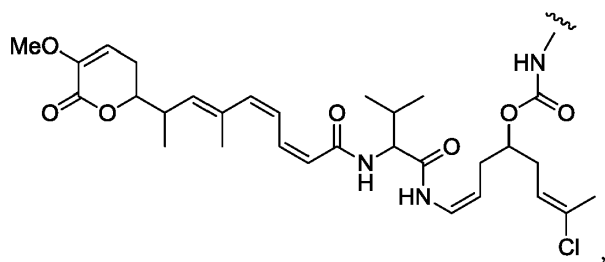
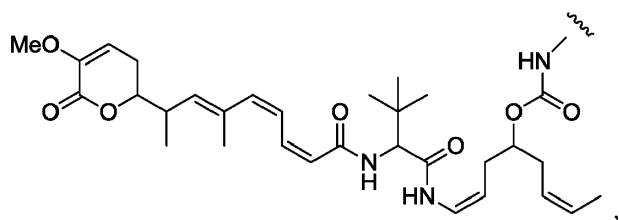
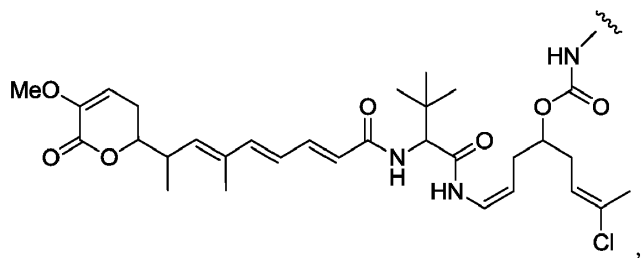
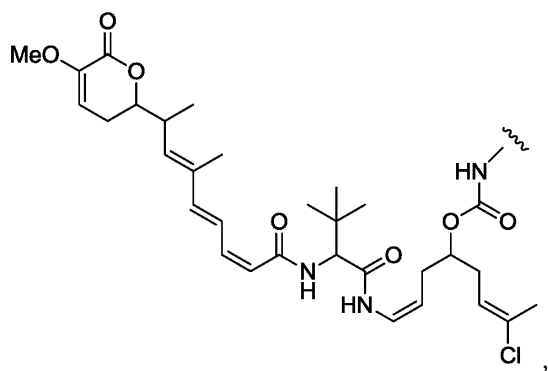


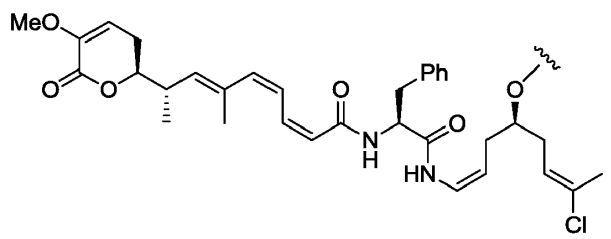
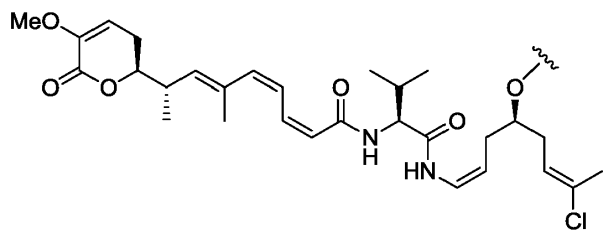
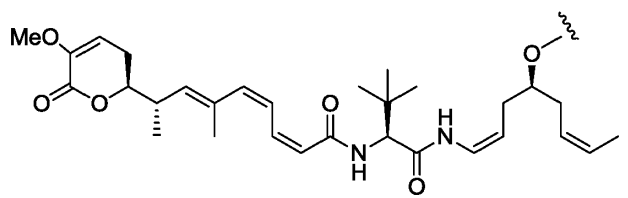
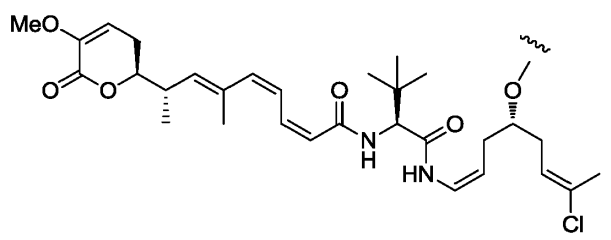
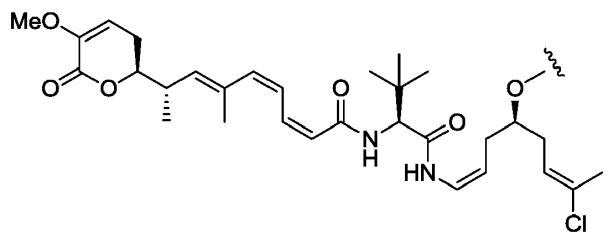
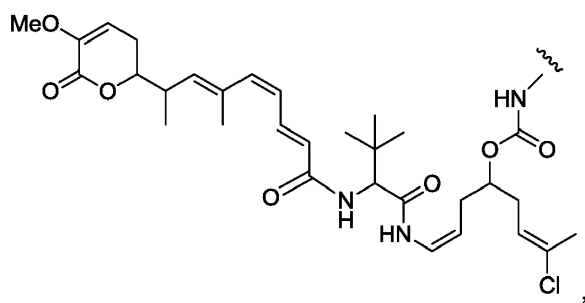
ku R₂₂ është izopropil, R₂₃ is-(CH₂)₃NHCONH₂, ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (X)_b nëse ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas) dhe të linkerit (vija e valëzuar djathtas);

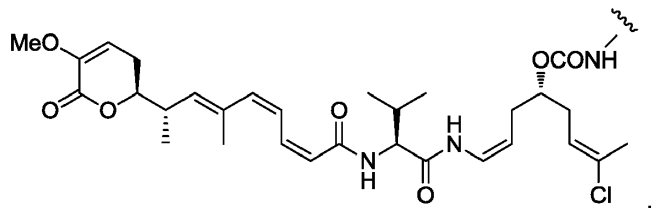
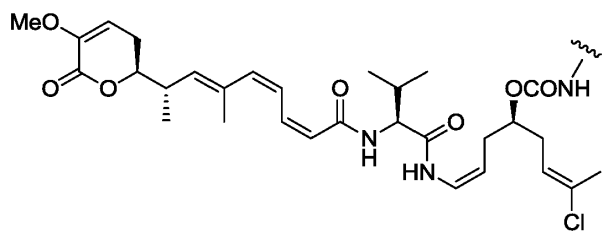
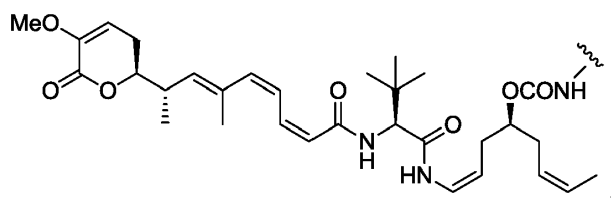
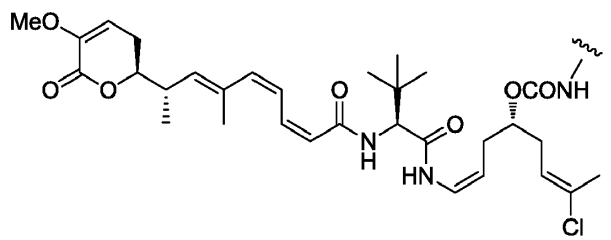
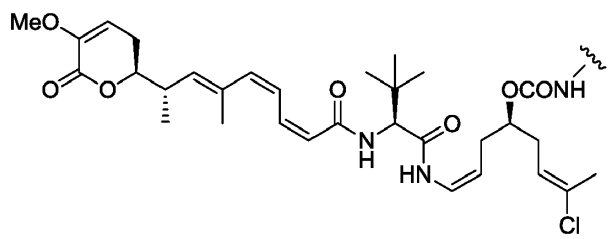
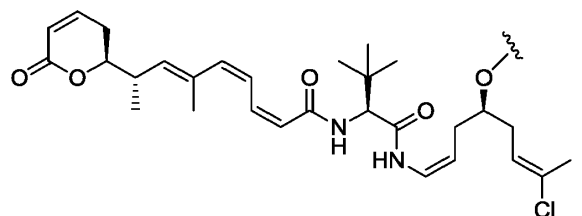
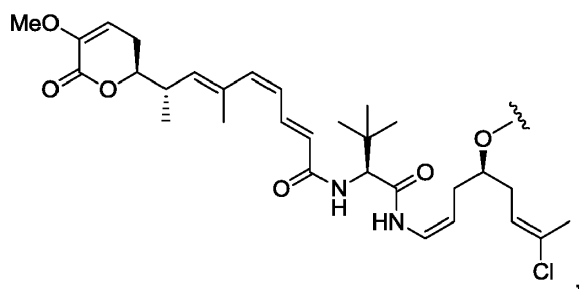
X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NH-, -COO-CH₂-fenilen-NH-, ku ky grup fenilen jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NH- COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂-NH-, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)S-, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NHCO(C₁-C₃ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)NHCO(C₁-C₃ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)NH- dhe -(C₂-C₄ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-;

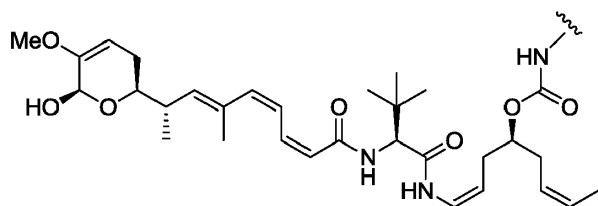
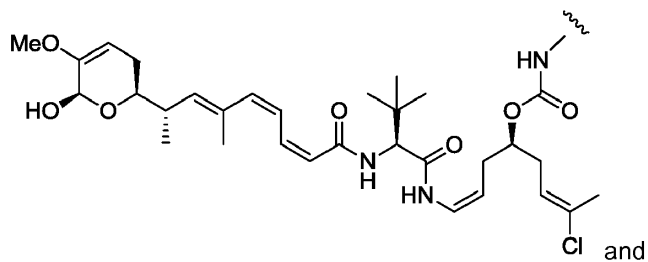
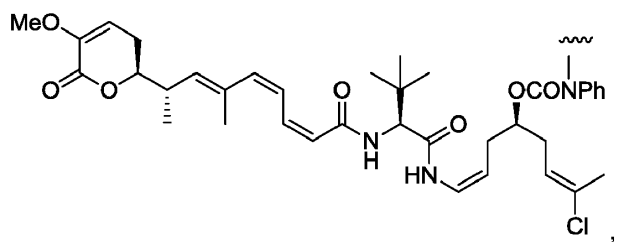
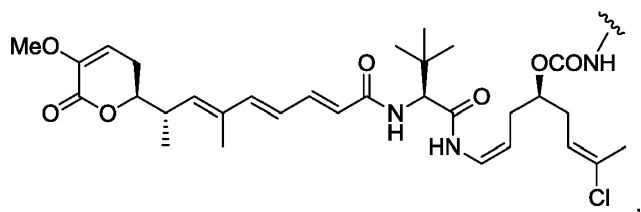
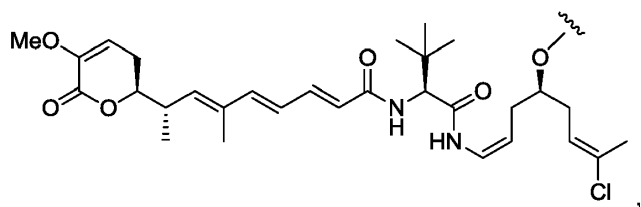
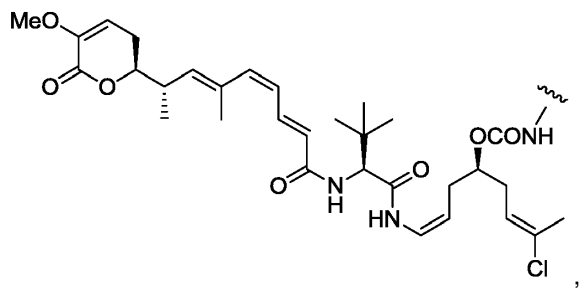
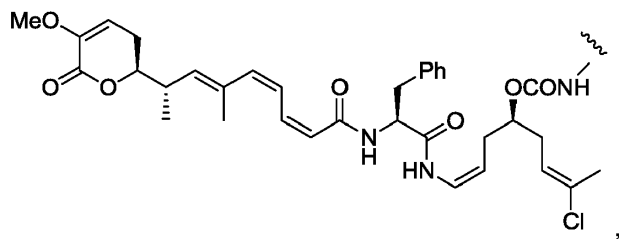
D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia) ose formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereozomer i tij, i përzgjedhur nga grupi i mëposhtëm:











ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të $(X)_b$ nëse ka, ose të $(AA)_w$ nëse ka, ose të grupi linker L;

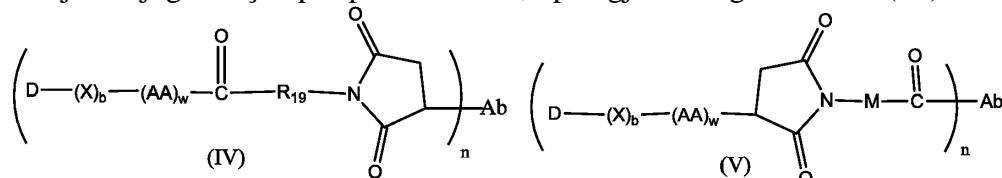
pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab, një antittrup anti-CD4, një antittrup -CD5 dhe një antittrup an anti-CD13 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij; dhe

n është herësi i raportit të grupit $[D-(X)_b-(AA)_w-(L)-]$, ku L përcaktohet nga formulat (IV) ose (V), me pjesën (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës dhe është në intervalin 3 deri 5.

6. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 5, ku pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab dhe një antittrup anti-CD4 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

7. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 5, ku pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës është Trastuzumab ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

8. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 1, i përzgjedhur nga formulat (IV) dhe (V):

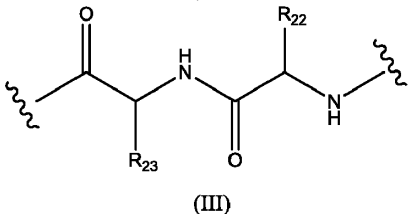


ku:

R_{19} është $-C_3-C_6$ alkilen-;

M është $-C_1-C_3$ alkilen- $(C_5-C_7$ karbocikël)-;

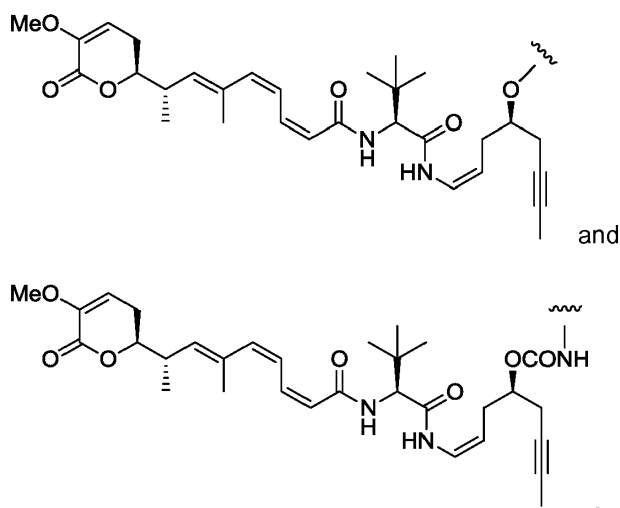
w është 0 ose 2, dhe kur w është 2, atëherë $(AA)_w$ ka formulë (III):



ku R_{22} është izopropil, R_{23} është $-(CH_2)_3NHCONH_2$, dhe vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të $(X)_b$ nëse ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas) dhe të linkerit (vija e valëzuar djathtas);

X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga $-CONH-(C_2-C_4$ alkilen) $NH-$, $-COO-CH_2$ -fenilen- $NH-$, ku ky grup fenilen jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, $-CONH-(C_2-C_4$ alkilen) $NH-COO-CH_2$ -(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)- $NH-$, $-COCH_2NH-COCH_2-NH-$, $-CONH-(C_2-C_4$ alkilen) $S-$, $-CONH-(C_2-C_4$ alkilen) $NHCO(C_1-C_3$ alkilen) $S-$, $-(C_2-C_4$ alkilen)- $NHCO(C_1-C_3$ alkilen) $S-$, $-(C_2-C_4$ alkilen) $S-$, $-(C_2-C_4$ alkilen) $NH-$ dhe $-(C_2-C_4$ alkilen) $NH-COO-CH_2$ -(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)- $NH-$;

D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia) ose formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereozomer i tij, i përzgjedhur nga:



ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të $(X)_b$ nëse ka, ose të $(AA)_w$ nëse ka, ose të grupi linker L;

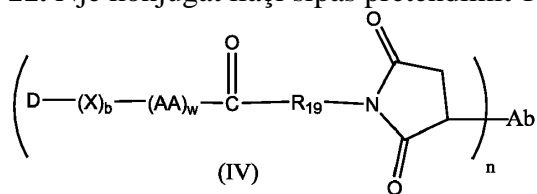
pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab, një antittrup anti-CD4, një antittrup anti-CD5 dhe një antittrup anti-CD13 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij; dhe

n është herësi i raportit të grupit $[D-(X)_b-(AA)_w-(L)-]$ ku L përcaktohet nga formulat (IV) ose (V) me pjesën (moiety) që përmban të paktën një vend antigjenlidhës dhe është në intervalin 3 deri 5.

9. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 4 ose pretendimit 8, ku pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab dhe një antittrup anti-CD4 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

10. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 4 ose pretendimit 8, ku pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës është Trastuzumab ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

11. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 1, me formulë (IV):

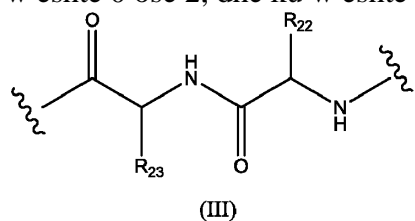


ku:

R_{19} është $-C_5$ alkilen-;

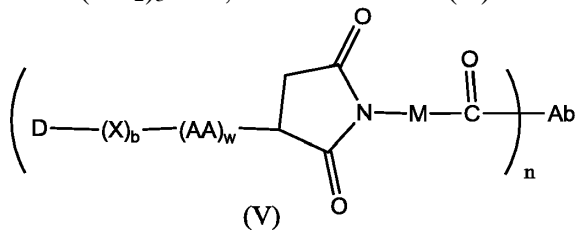
b është 1;

w është 0 ose 2, dhe ku w është 2, atëherë $(AA)_w$ ka formulë (III):



ku R_{22} është izopropil, R_{23} është $-(CH_2)_3NHCONH_2$, dhe vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të $(X)_b$ nëse ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas) dhe të linkerit (vija e valëzuar djathtas); dhe

X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga -CONH(CH₂)₃NHCOOCH₂-fenilen-NH- dhe -CONH(CH₂)₃NH-; ose me formulë (V)



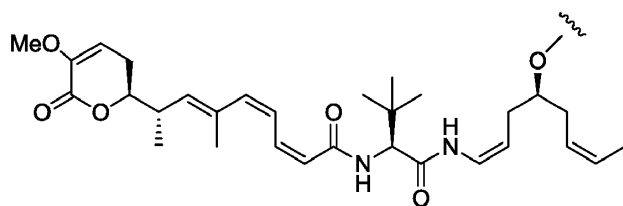
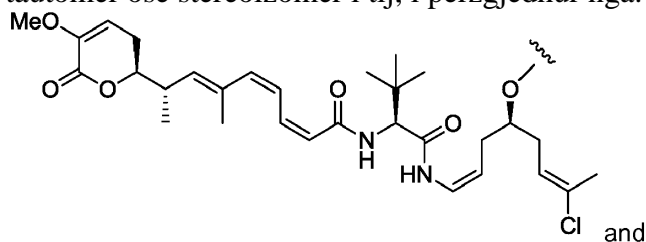
ku M është -metil-cikloheksilene-;

b është 1;

w është 0; dhe

X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga -CONH(CH₂)₃-S- dhe -CONH(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-;

D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereoizomer i tij, i përzgjedhur nga:



ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (X)_b nëse ka, ose të (AA)_w nëse ka, ose të grupi linker L;

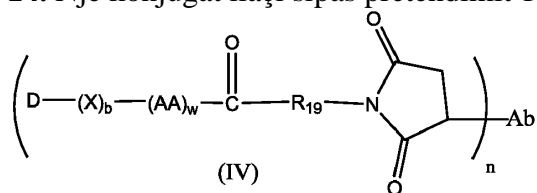
pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab, një antittrup anti-CD4, një antittrup anti-CD5 dhe një antittrup anti-CD13 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij; dhe

n është herësi i raportit të grupit [D-(X)_b-(AA)_w-(L)-], ku L përcaktohet nga formulat (IV) ose (V) me pjesën (moiety) që përmban të paktën një vend antigjenlidhës dhe është në intervalin 3 deri 5, dhe preferueshëm 4.

12. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 11, ku pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab dhe një antittrup anti-CD4 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

13. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 11, ku pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës është Trastuzumab ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

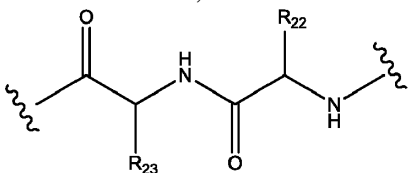
14. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 1, me formulë (IV):



ku R_{19} është -C₅ alkilen-;

b është 1;

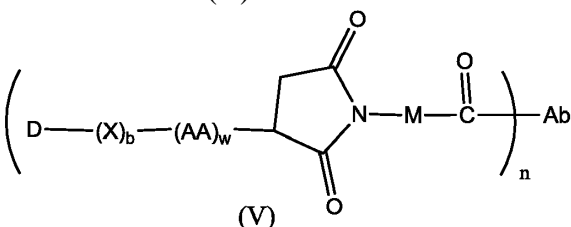
w është 0 ose 2, dhe where w është 2, atëherë (AA)_w ka formulë (III):



(III)

ku R_{22} është izopropil, R_{23} is-(CH₂)₃NHCONH₂, dhe vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (X)_b nëse ka, ose të pjesa e ilaçit (vija e valëzuar majtas) dhe të linkerit (vija e valëzuar djathtas); dhe

X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga -(CH₂)₃NHCOOCH₂-fenilen-NH-, dhe -(CH₂)₃NH-; ose me formulë (V)



(V)

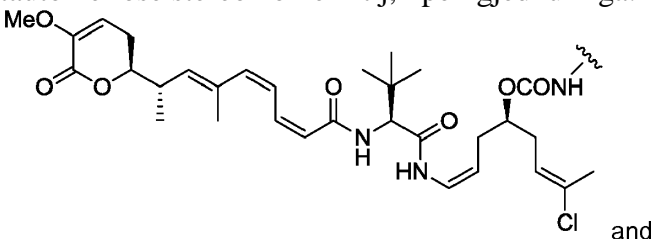
ku M është -metil-cikloheksilen-;

b është 1;

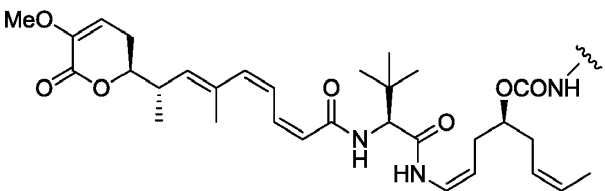
w është 0; dhe

X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga -(CH₂)₃S- dhe -(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-;

D është një pjesë ilaçi me formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereoizomer i tij, i përzgjedhur nga:



and



ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (X)_b nëse ka, ose të (AA)_w nëse ka, ose të grupi linker L;

pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituximab, një antitrop anti-CD4, një antitrop anti-CD5 dhe një antitrop anti-CD13 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij; dhe

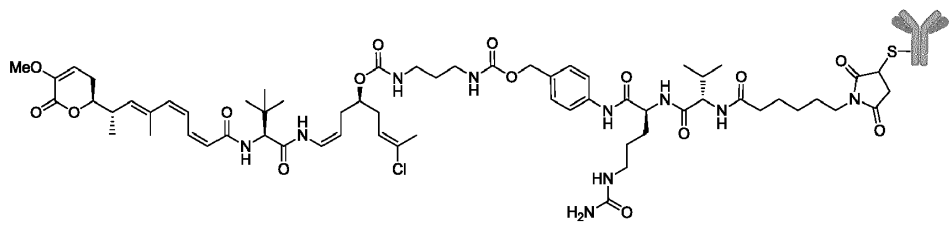
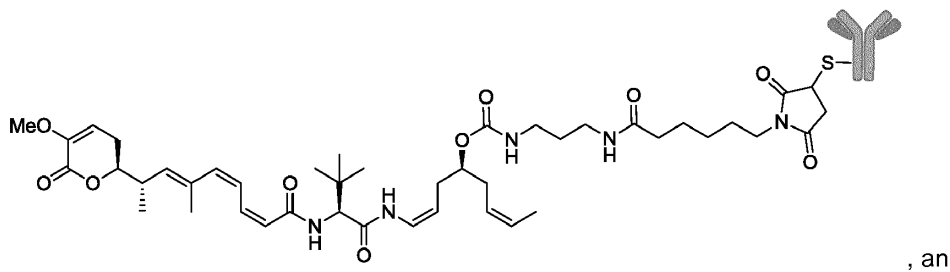
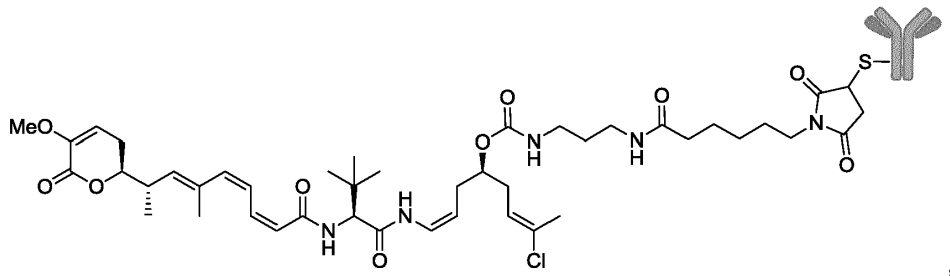
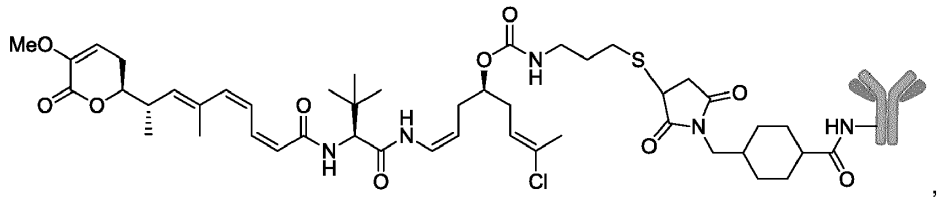
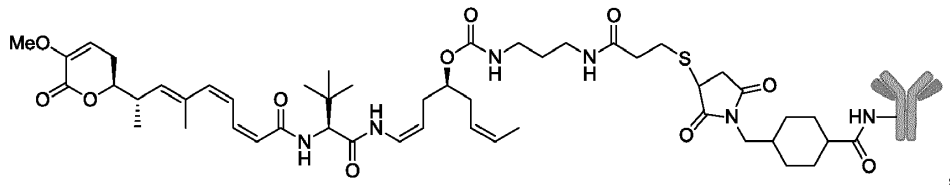
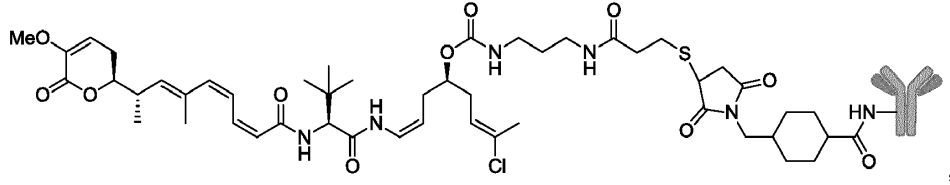
n është herësi i raportit të grupit [D-(X)_b-(AA)_w-(L)-], ku L është siç përcaktohet në (IV) ose (V), me pjesën (moiety) që përmban të paktën një vend antigjenlidhës dhe është në intervalin 3 deri 5, dhe preferueshëm 4.

15. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 14, ku pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituximab dhe një antitrop anti-CD4 ose një pjesë (portion)

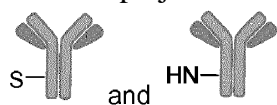
imunologjikisht aktive e tij.

16. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 14, ku pjesa (moiety) Ab që përmban të paktën një vend antigjenlidhës është Trastuzumab ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

17. Një antitrop konjugati ilaçi sipas pretendimit 11, i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:

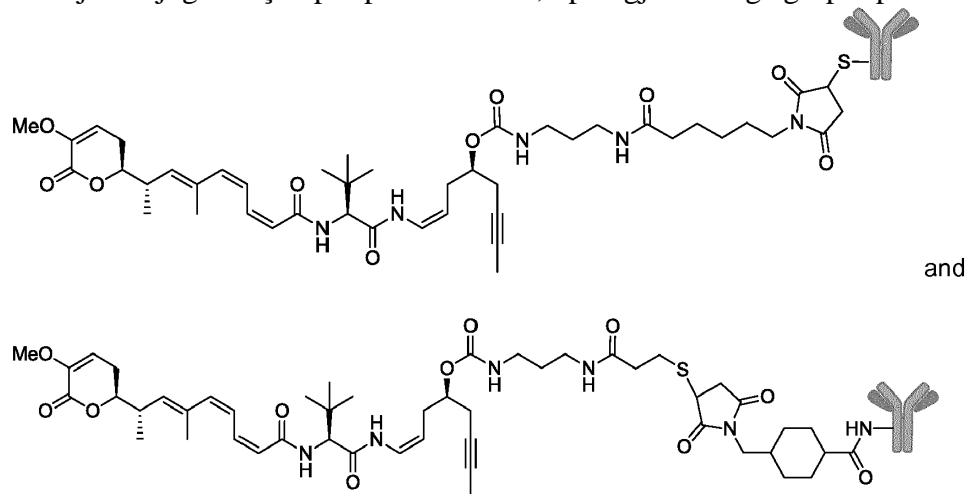


ku secili prej

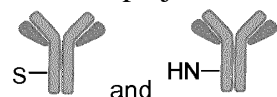


përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab, një antittrup anti-CD4, një antittrup anti-CD5 dhe një antittrup anti-CD13 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

18. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 8, i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:



ku secili prej



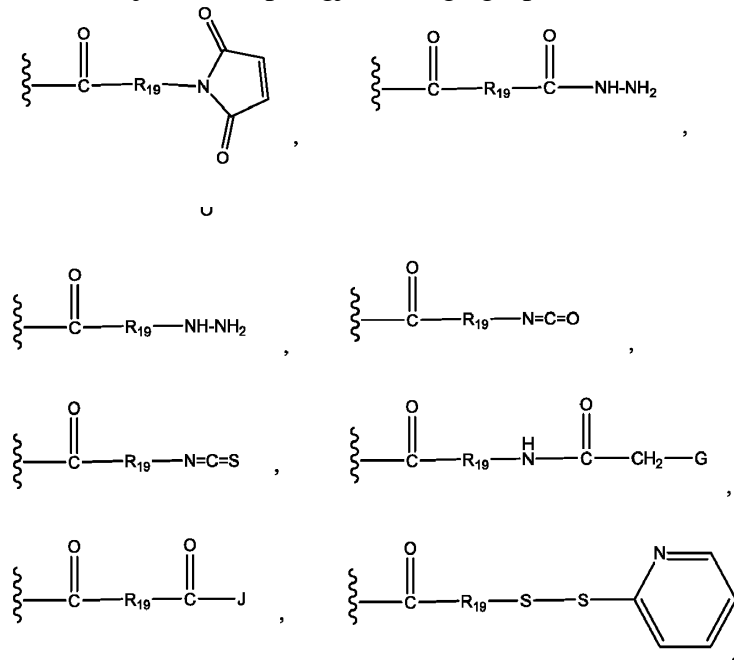
përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab, një antittrup anti-CD4, një antittrup anti-CD5 dhe një antittrup anti-CD13 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

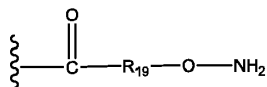
19. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 17 ose pretendimit 18, ku pjesa (moiety) Ab, që përmban të paktën një vend antigjenlidhës, përzgjidhet nga Trastuzumab, Rituksimab dhe një antittrup anti-CD4 ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

20. Një konjugat ilaçi sipas pretendimit 17 ose pretendimit 18, ku pjesa (moiety) Ab, që përmban të paktën një vend antigjenlidhës, është Trastuzumab ose një pjesë (portion) imunologjikisht aktive e tij.

21. Një përbërës me formulë D-X-(AA)_w-L₁ ose me formulë D-X-(AA)_w-H, ku:

L₁ është një linker i përzgjedhur nga grupi i formulave të përbëra nga:





ku secila prej vijave të valëzuara tregon pikën e bashkimit kovalent të $(AA)_w$ nëse ka, ose të X; G përzgjidhet nga halo, -O-mesil dhe -O-tosil;

J përzgjidhet nga halo, hidroksi, -N-sucinimidoksi, -O-(4-nitrofenil), -O-pentafluorofenil, -O-tetrafluorofenil dhe -O-C(O)-OR₂₀;

R₁₉ përzgjidhet nga -C₁-C₁₂ alkilen-, -C₃-C₈ karbocikël, -O-(C₁-C₁₂ alkilen), -C₆-C₁₈ arilen në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-C₆-C₁₈ arilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₆-C₁₈ arilen-C₁-C₁₂ alkilen- grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-(C₃-C₈ karbocikël)-, -(C₃-C₈ karbocikël)-C₁-C₁₂ alkilen-, -C₅-C₁₄ heterociklo- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-(C₅-C₁₄ heterociklo)- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -(C₅-C₁₄ heterociklo)-C₁-C₁₂ alkilen-, ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -(OCH₂CH₂)_r- dhe -CH₂-(OCH₂CH₂)_r-, ku secili prej zëvendësuesve alkilenë të sipërpërmendur, qoftë më vete ose i bashkuar të një tjetër pjesë (moiety) zinxhiri karboni, mund jodetyrimisht të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x;

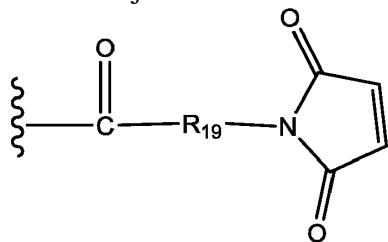
R₂₀ është një C₁-C₁₂ alkil ose një grup aril me nga 6 deri 18 atome karboni në një ose më shumë unaza aromatike, ku ky grup aril jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x;

r është një numër i plotë nga 1-10; dhe

secili prej D, X, AA dhe w është sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 20.

22. Një përbërës me formulë D-X-(AA)_w-L₁ ose me formulë D-X-(AA)_w-H sipas pretendimit 21, ku:

L₁ është një linker me formulë:



ku:

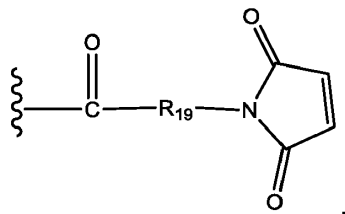
vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të $(AA)_w$ nëse ka, ose të X;

R₁₉ përzgjidhet nga -C₁-C₁₂ alkilen-, -O-(C₁-C₁₂ alkilen), -C₆-C₁₂ arilen në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-C₁₂ alkilen-C₆-C₁₂ arilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₆-C₁₂ arilen-C₁-C₁₂ alkilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₅-C₁₂ heterociklo- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose sqfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -C₁-

C₁₂ alkilen-(C₅-C₁₂ heterociklo)- ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose squfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -(C₅-C₁₂ heterociklo)-C₁-C₁₂ alkilen-ku ky grup heterociklo mund të jetë grup i ngopur ose i pangopur me një ose më shumë unaza dhe që përmban të paktën një atom oksigjen, azot ose squfur në ato unaza, ku ky grup jodetyrimisht zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x, -(OCH₂CH₂)_r- dhe -CH₂-(OCH₂CH₂)_r-, ku secili prej zëvendësuesve alkilenë të sipërpërmendur, qoftë më vete ose i bashkuar te një tjetër pjesë (moiety) zinxhiri karboni, mund jodetyrimisht të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x;
r është një numër i plotë nga 1-6; dhe
secili prej D, X, AA dhe w është sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 20.

23. Një përbërës me formulë D-X-(AA)_w-L₁ ose me formulë D-X-(AA)_w-H sipas pretendimit 21 ku:

L₁ është linker me formulë:



ku:

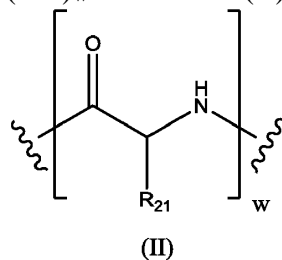
vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të një (AA)_w nëse ka, ose të X;

R₁₉ përzgjidhet nga -C₁-C₈ alkilen-, -O-(C₁-C₈ alkilen),

-C₁-C₃ alkilen-C₆-C₁₂ arilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x,

-C₆-C₁₂ arilen-C₁-C₈ alkilen- ku grupi arilen është në një ose më shumë unaza që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me një ose më shumë zëvendësues R_x, ku secili prej zëvendësuesve alkilenë të sipërpërmendur, qoftë më vete ose i bashkuar te një tjetër pjesë (moiety) zinxhiri karboni, mund jodetyrimisht të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x;

(AA)_w ka formulë (II):

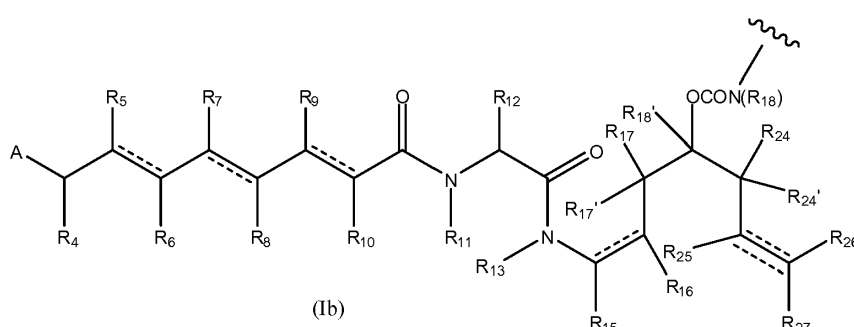
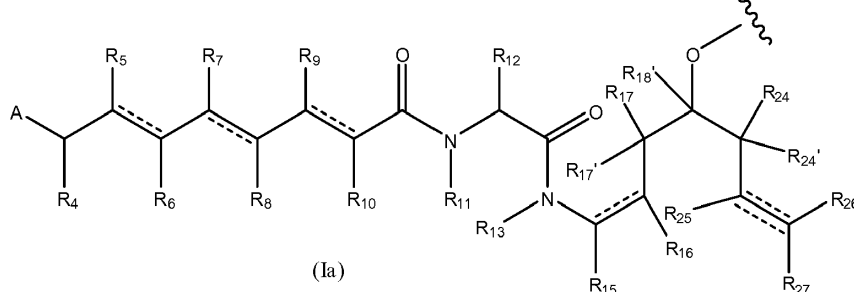


ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të X (vija e valëzuar majtas) dhe të L₁ ose të një atom hidrogjen (vija e valëzuar djathtas);

ku R₂₁ në çdo shfaqje, përzgjidhet nga grupi i përbërë nga hidrogjen, metil, izopropil, sek-butil, benzil, indolimetil, -(CH₂)₃NHCONH₂-, -(CH₂)₄NH₂-, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂ dhe -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, dhe w është një numër i plotë nga 0 to 6;

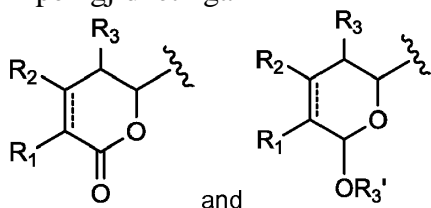
X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NH-, -COO-CH₂-fenilen-NH, ku ky grup fenilen jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-, -COCH₂NH-COCH₂-NH-, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)S-, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)-NHCO(C₁-C₃ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)NHCO(C₁-C₃ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)S-, -

(C₂-C₄ alkilen)NH- dhe -(C₂-C₄ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-; dhe D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia) ose me formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereoizomer i tij,:



ku vijat e valëzuara të (Ia) dhe (Ib) tregojnë pikën e bashkimit kovalent të X;

A përzgjidhet nga



ku vijat e valëzuara të pjesës (moiety) A tregojnë pikën e bashkimit kovalent të pjesa tjetër (mbetja) e ilaçit;

R₁ përzgjidhet nga hidrogjen, OR_a dhe OCOR_a, ku R_a përzgjidhet nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

R₂ dhe R₃ përzgjidhen secili në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

R_{3'} përzgjidhet nga hidrogjen, COR_a, dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku R_a është një C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

secili prej R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ dhe R₁₂ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

secili prej R₁₁ dhe R₁₃ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga hidrogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

secili prej R₁₅, R₁₆, R₁₇, R_{17'}, R_{18'}, R₂₄, R_{24'}, R₂₅ dhe R₂₆ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga:

hidrogjen dhe grupe C₁-C₆ alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht përzgjidhen nga grupi i përbërë nga grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, hidroksil grupe, okso grupe, atome halogjenë, OCOR_y, OCOOR_y, COR_y, COOR_y, OCONR_yR_z, CONR_yR_z, NR_yR_z, NR_yCOR_z ku secili prej R_y dhe R_z përzgjidhet nga atome hidrogjeni dhe grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni.

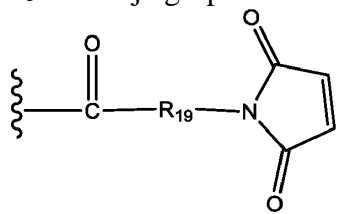
R₁₈ përzgjidhet nga hidrogjen, një grup C₁-C₆ alkil që jodetyrimisht mund të zëvendësohen me të paktën një grup R_x, dhe një grup fenil jodetyrimisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues R_x;

R₂₇ përzgjidhet nga hidrogjen, halogjen dhe C₁-C₆ alkil i zëvendësuar ose i pazëvendësuar, ku zëvendësuesit jodetyrimisht janë një ose më shumë zëvendësues R_x;

dhe çdo vijë e ndërprerë përfaqëson një lidhje shtesë jo të detyrueshme, përveçse kur ekziston një lidhje treshe ndërmjet atomit C tek i cili bashkohet R₂₅ dhe atomit C tek i cili bashkohet R₂₆ dhe R₂₇, atëherë R₂₅ dhe qoftë R₂₆ ose R₂₇ mungojnë.

24. Një përbërës me formulë D-X-(AA)_w-L₁ ose me formulë D-X-(AA)_w-H sipas pretendimit 21 ku:

L₁ është një grup me formulë:

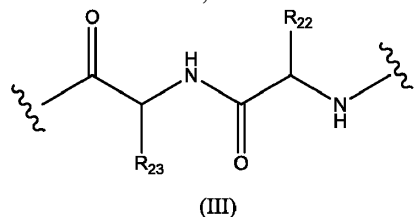


ku:

vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (AA)_w nëse ka, ose të X;

R₁₉ përzgjidhet nga -C₁-C₆ alkilen-, fenilen-C₁-C₆ alkilen- ku grupi fenilen jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, ku secili prej zëvendësuesve alkilenë të sipërpërmendur, qoftë më vete ose i bashkuar të një tjetër pjesë (moiety) zinxhiri karboni, mund jodetyrimisht të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe aril me nga 6 deri 12 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, dhe preferueshëm R₁₉ është një grup C₁-C₆ alkilen;

w është 0 ose 2, dhe kur w është 2, atëherë (AA)_w ka formulë (III):



ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të X (vija e valëzuar majtas) dhe të L₁ ose të një atom hidrogjen (vija e valëzuar djathtas);

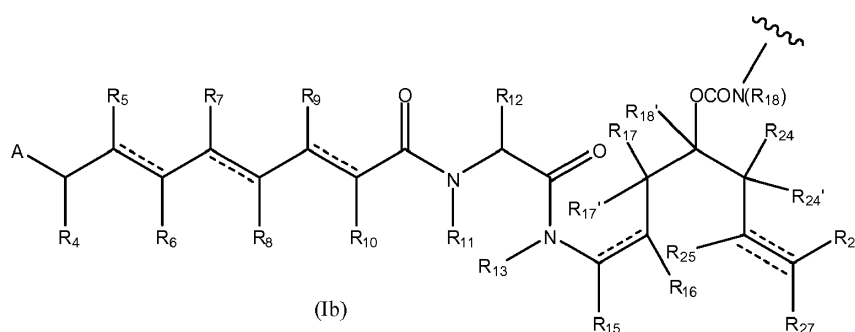
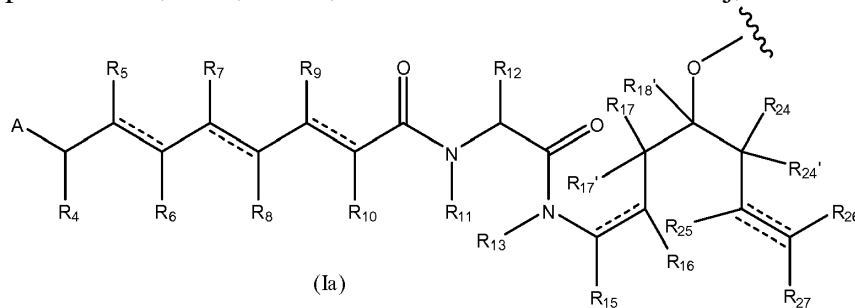
R₂₂ përzgjidhet nga metil, benzil, izopropil, sek-butil dhe indolilmetil;

R₂₃ përzgjidhet nga metil, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₃NHCONH₂ dhe -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂;

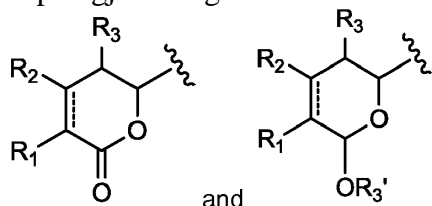
X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NH-, -CONH(C₂-C₄ alkilen)NHCOO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me një ose më shumë zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)S-, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NHCO-(C₁-C₃ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)NHCO(C₁-C₃ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)NH- dhe -(C₂-C₄ alkilen)NH- COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër

zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH;

dhe
D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia) ose me formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereioizomer i tij,;



ku vijat e valëzuara (Ia) dhe (Ib) tregojnë pikën e bashkimit kovalent të X;
A përzgjidhet nga



ku vijat e valëzuara të pjesës (moiety) A tregojnë pikën e bashkimit kovalent të pjesa tjetër (mbetja) e pjesës (moiety) të ilaçit;

R_1 është hidrogjen ose metoksi;

secili prej R_2 dhe R_3 është hidrogjen;

$R_{3'}$ është hidrogjen;

secili prej R_5 , R_7 , R_8 , R_9 dhe R_{10} është hidrogjen;

secili prej R_4 dhe R_6 është metil;

R_{12} është izopropil, tert-butil ose benzil;

secili prej R_{11} dhe R_{13} është hidrogjen;

secili prej R_{15} , R_{16} , R_{17} , $R_{17'}$, $R_{18'}$, R_{24} , $R_{24'}$, R_{25} dhe R_{26} përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga hidrogjen dhe grupi C_1-C_6 alkil, preferueshëm hidrogjen dhe metil;

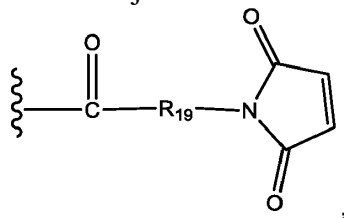
R_{18} përzgjidhet nga hidrogjen dhe fenil, dhe preferueshëm hidrogjen;

R_{27} është hidrogjen ose halogjen;

dhe çdo vijë e ndërprerë përfaqëson një lidhje shtesë jo të detyrueshme, përveçse kur ekziston një lidhje treshe ndërmjet atomit C tek i cili bashkohet R_{25} dhe atomit C tek i cili bashkohet R_{26} dhe R_{27} , atëherë R_{25} dhe qoftë R_{26} ose R_{27} mungojnë.

25. Një përbërës me formulë $D-X-(AA)_w-L_1$ ose me formulë $D-X-(AA)_w-H$ sipas pretendimit 21 ku:

L₁ është një linker me formulë:

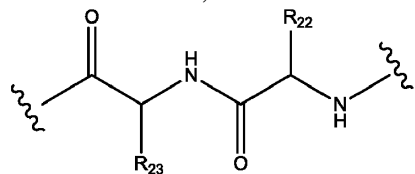


ku:

vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (AA)_w nëse ka, ose të X;

R₁₉ është -C₃-C₆ alkilen-;

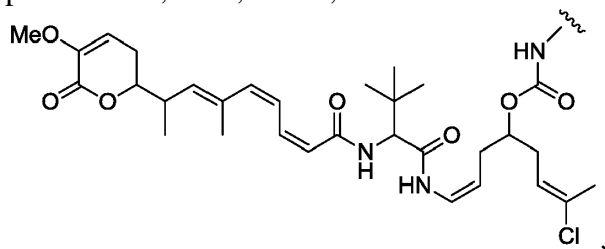
w është 0 ose 2, dhe ku w është 2, atëherë (AA)_w ka formulë (III):

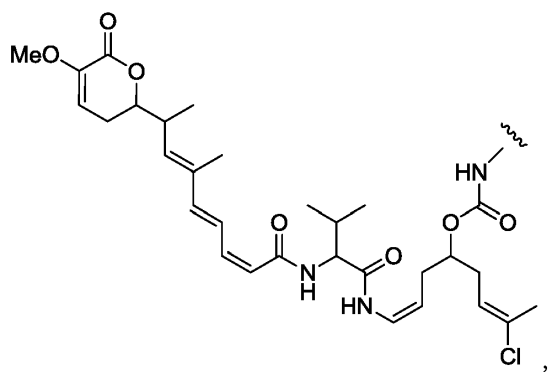
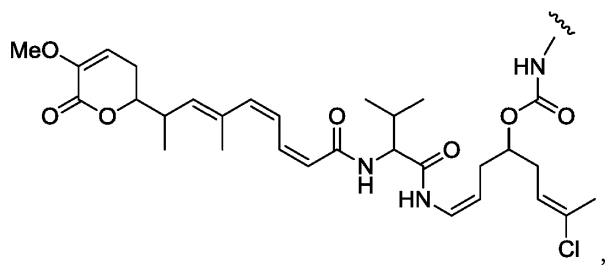
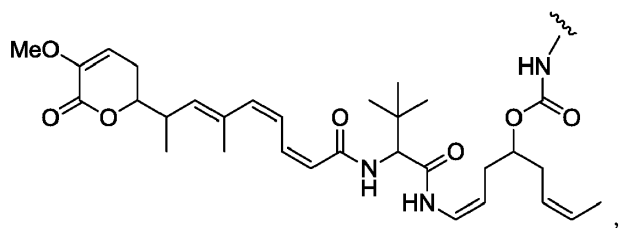
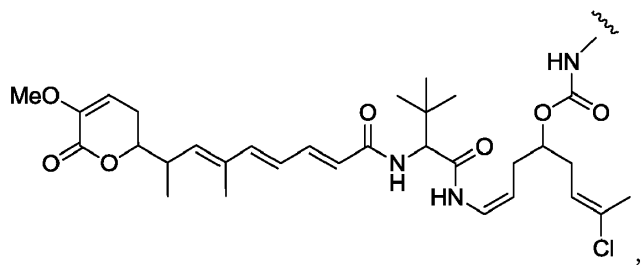
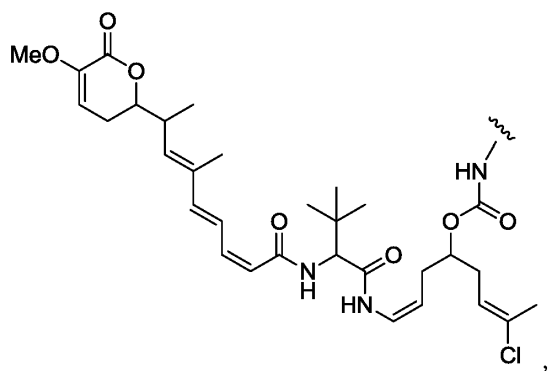


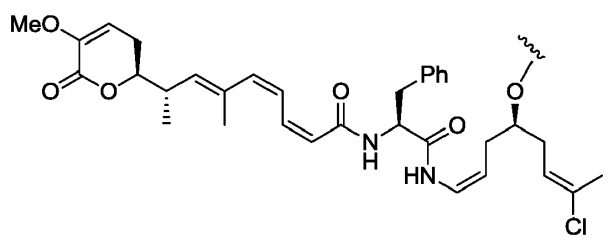
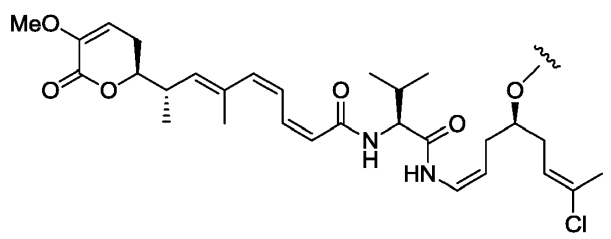
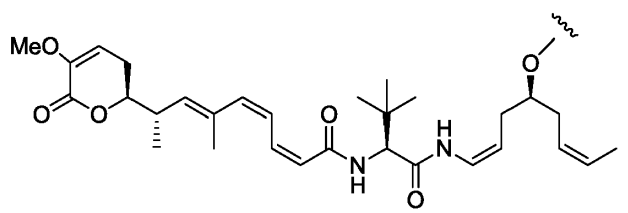
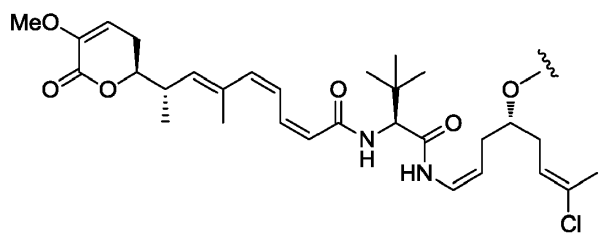
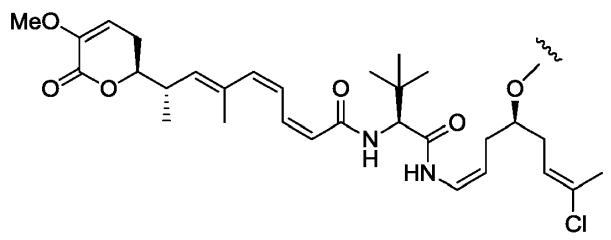
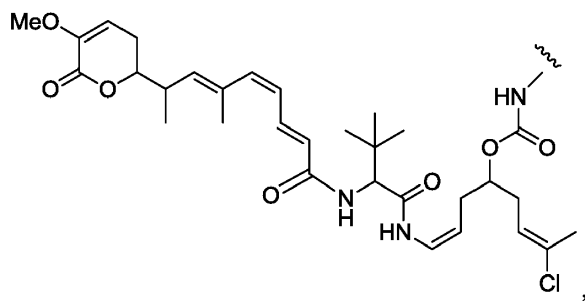
(III)

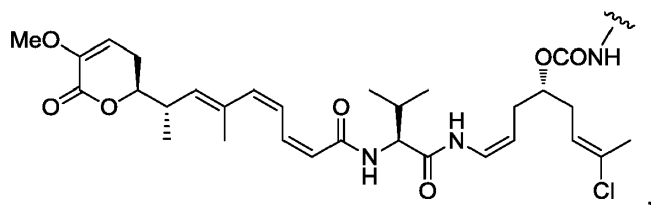
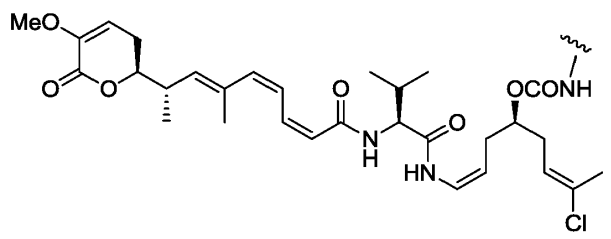
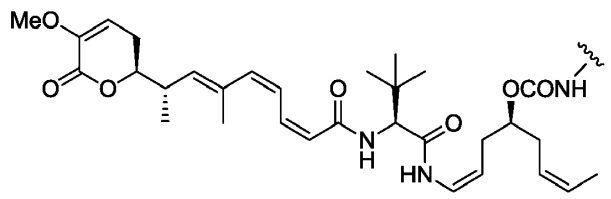
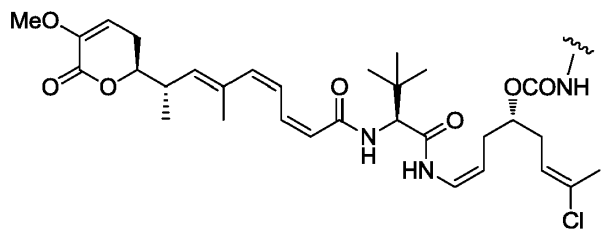
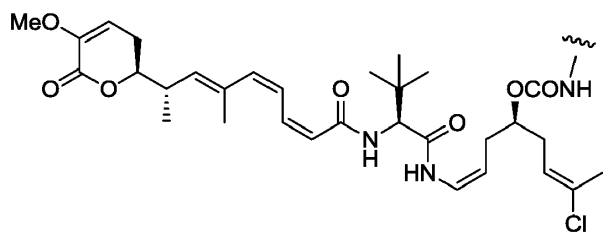
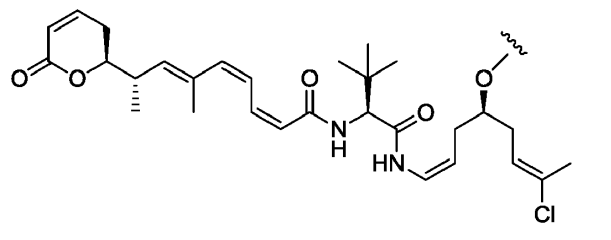
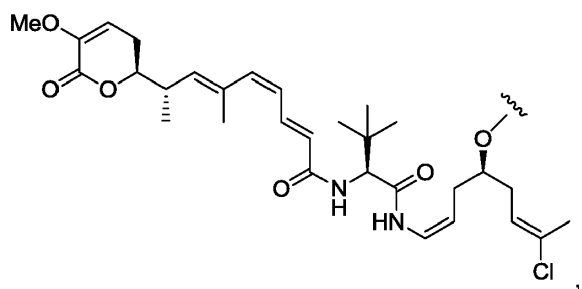
R₂₂ është izopropil, R₂₃ is-(CH₂)₃NHCONH₂, ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të X (vija e valëzuar majtas) dhe të L₁ ose të një atom hidrogjen (vija e valëzuar djathtas); X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NH-, -COO-CH₂-fenilen-NH-, ku ky grup fenilen jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)S-, -CONH-(C₂-C₄ alkilen)NHCO(C₁-C₃ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)NHCO(C₁-C₃ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)S-, -(C₂-C₄ alkilen)NH- dhe -(C₂-C₄ alkilen)NH-COO-CH₂-(fenilen që jodetyrimisht mund të zëvendësohet me nga një deri në katër zëvendësues R_x të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga grupe alkil me nga 1 deri 6 atome karboni, grupe alkoksi me nga 1 deri 6 atome karboni, atome halogjenë, grupe nitro dhe grupe ciano)-NH-; dhe

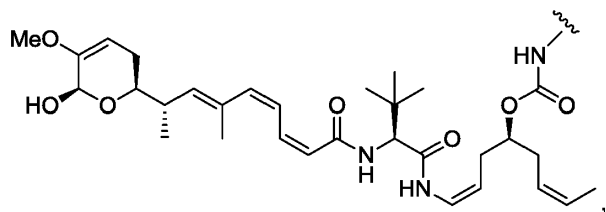
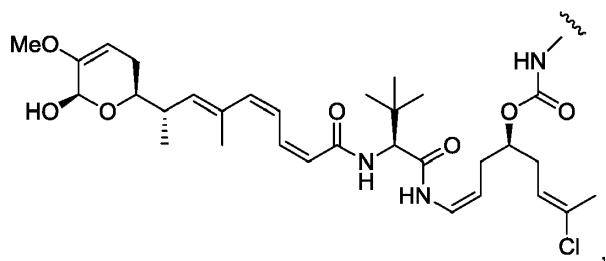
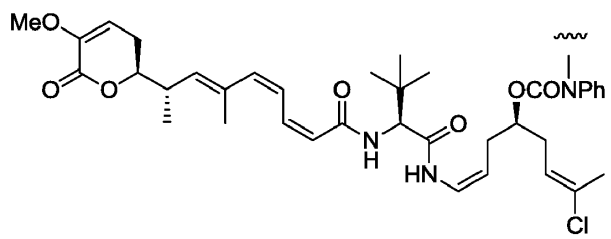
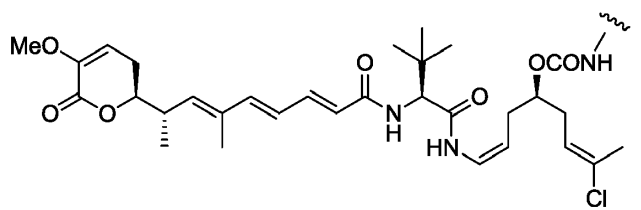
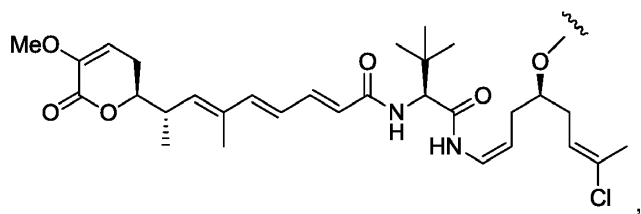
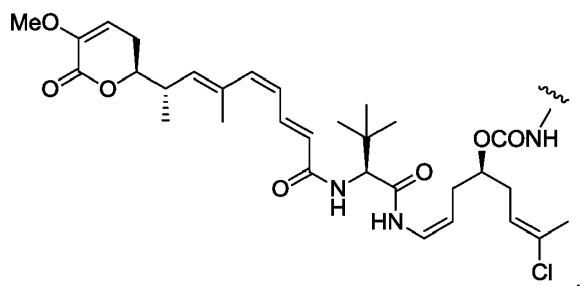
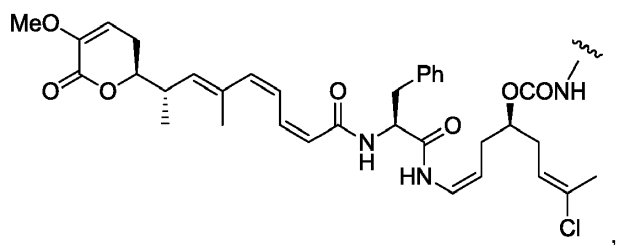
D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia) ose formulë (Ib), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereozomer i tij, e përzgjedhur nga grupi i mëposhtëm:

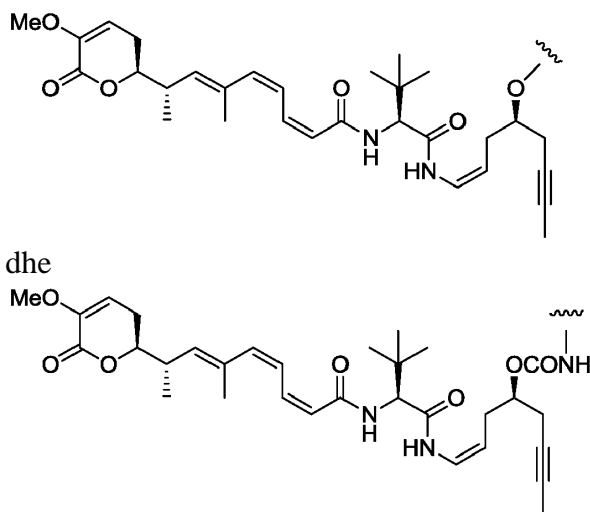








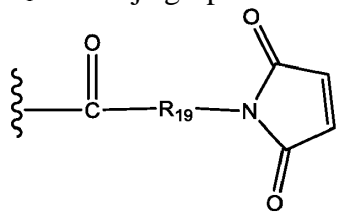




ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të X.

26. Një përbërës me formulë D-X-(AA)_w-L₁ ose me formulë D-X-(AA)_w-H sipas pretendimit 21 ku:

L₁ është një grup me formulë:

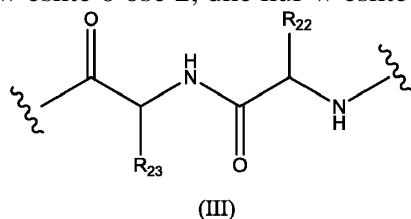


ku:

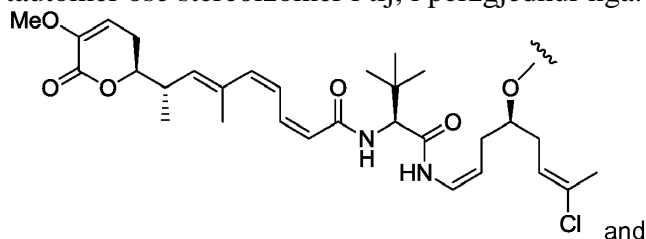
vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të (AA)_w nëse ka, ose të X;

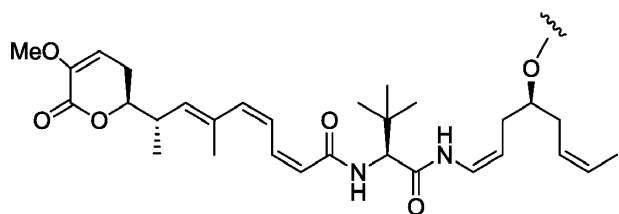
R₁₉ është -C₅ alkilen-;

w është 0 ose 2, dhe kur w është 2, atëherë (AA)_w ka formulë (III):



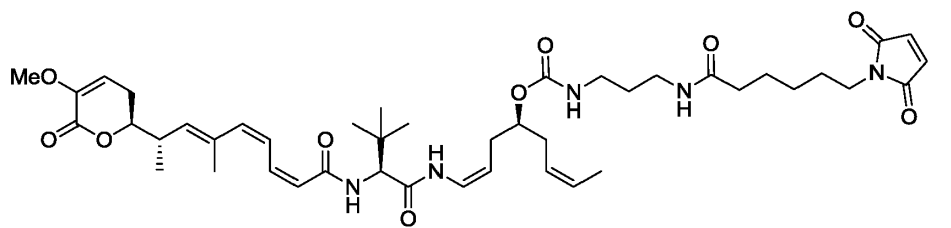
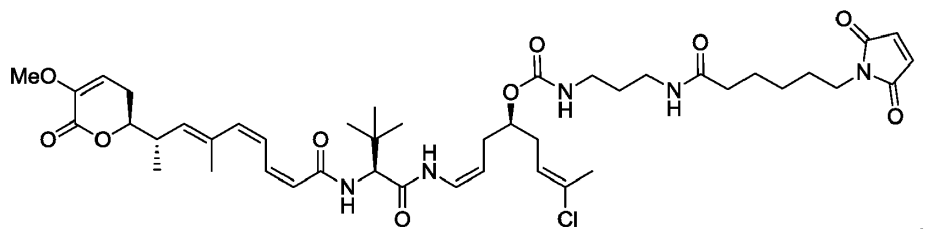
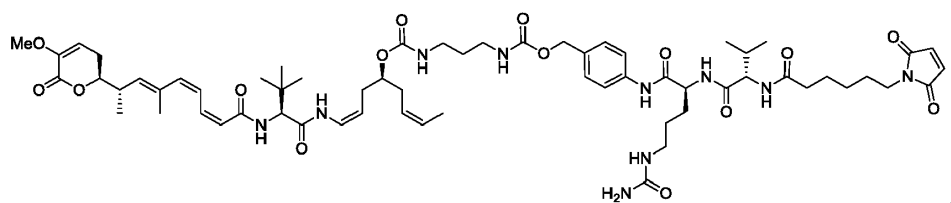
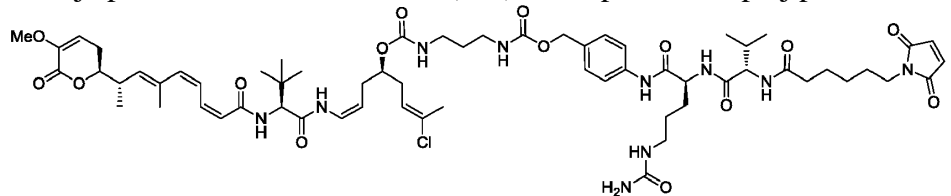
ku R₂₂ është izopropil, R₂₃ is-(CH₂)₃NHCONH₂, ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të X (vija e valëzuar majtas) dhe të L₁ ose të një atom hidrogjen (vija e valëzuar djathtas); X është një grup shtrirjeje i përzgjedhur nga -CONH(CH₂)₃NHCOOCH₂-fenilen-NH-, -CONH(CH₂)₃NH-, -CONH(CH₂)₃-S- dhe -CONH(CH₂)₃NHCO(CH₂)₂S-; dhe D është një pjesë ilaçi me formulë (Ia), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ester, solvat, tautomer ose stereoizomer i tij, i përzgjedhur nga:



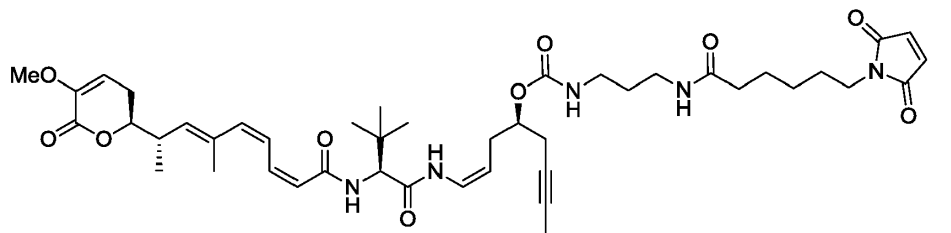


ku vijat e valëzuara tregojnë pikën e bashkimit kovalent të X.

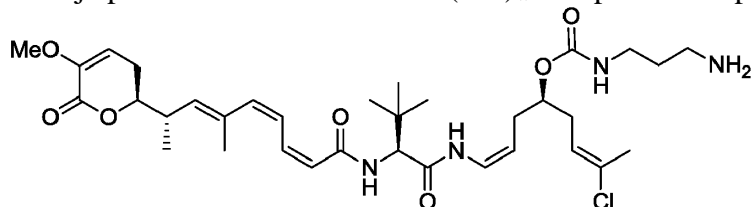
27. Një përbërës me formulë D-X-(AA)_w-L₁ sipas cilitdo prej pretendimeve 21 deri 26, i përzgjedhur nga:

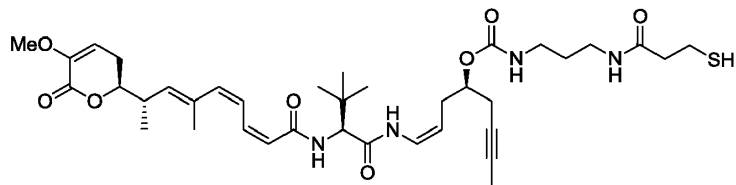
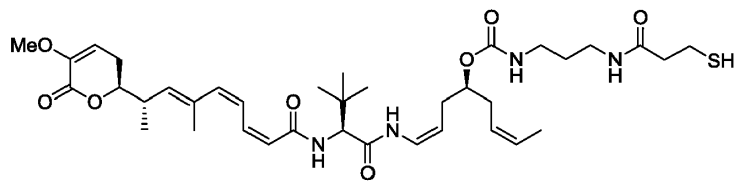
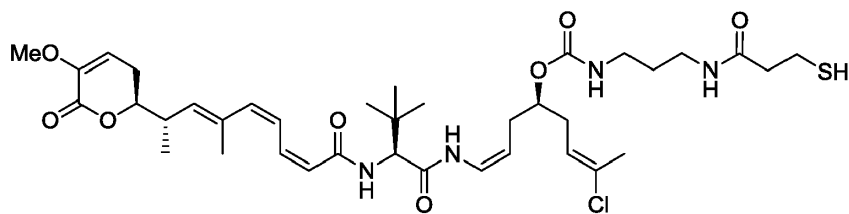
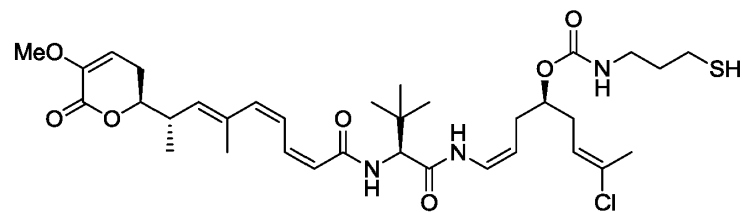
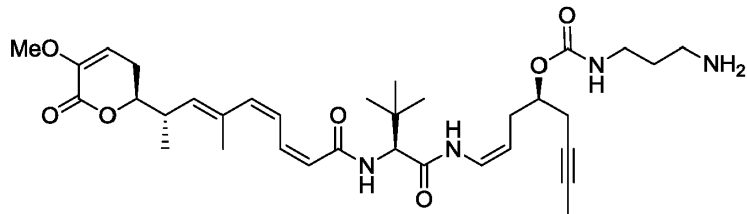
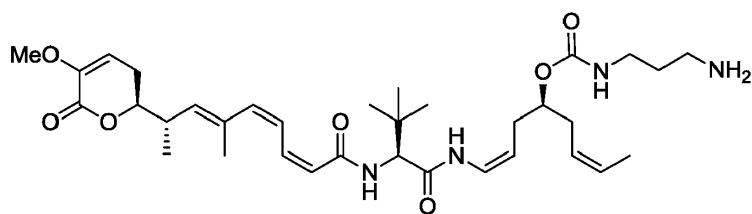


dhe



28. Një përbërës me formulë D-X-(AA)_w-H sipas cilitdo prej pretendimeve 21 deri 26, i përzgjedhur nga:





29. Një konjugat ilaçi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 20, për pëdorim si ilaç.

30. Një konjugat ilaçi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 20, për pëdorim në mjekimin e kancerit, dhe më preferueshëm të një kanceri të përzgjedhur nga kanceri i mushkërisë, kanceri kolorektal, kanceri i gjirit, karcinoma e pankreasit, kanceri i veshkës, leuçemia, mieloma e shumëfishtë, limfoma dhe kanceri ovarian.

31. Një përbërje farmaceutike që përmban një konjugat ilaçi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 20 dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **8886**

(97) EP3313851 / 06/11/2019

(96) 16733379.8 / 22/06/2016

(22) 19/12/2019

(21) AL/P/ 2019/888

(54) **DERIVATE TE REJA HIDROKSIESTER, METODE PER PERGATITJEN E TYRE DHE PERBERJET FARMACEUTIKE QE I PERMBAJNE**

21/02/2020

(30) 1555752 23/06/2015 FR

(71) Les Laboratoires Servier and Vernalis (R&D) Limited

35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, FR ;Granta Park, Cambridge CB 21 6, GB

(72) SIPOS, Szabolcs (Röppentyü utca 21-23.A épület 3/10, H-1139 Budapest); DAVIDSON, James

Edward Paul (2 Granta TerraceGreat Shelford, CambridgeCambridgeshire CB22 5DJ); MURRAY, James

Brooke (21 Parsonage Way, LintonCambridgeshire CB21 4YL); GENESTE, Olivier (Bâtiment A17 rue

Crevel Duval, 92500 Reuil Malmaison); SZLÁVIK, Zoltán (Költö utca 2-4 D/2, 1121 Budapest);

PACZAL, Attila (Örjárat u. 95., H-1158 Budapest); KOTSCHY, András (Álmos Vezér u.4, 2045

Törökbálint); BÁLINT, Balázs (Lehel utca 18, 2151 Fót); CHANRION, Maïa (14 rue de la Galiote Apt

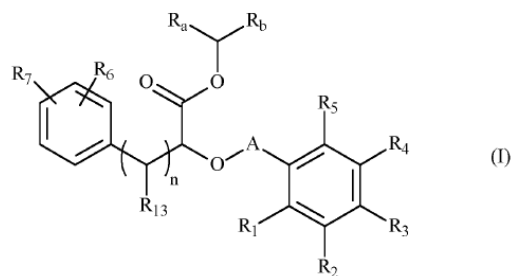
D441, 92130 Issy Les Moulineaux);DEMARLES, Didier (21 rue du Lièvre, 45430 Checy)

(74) Vladimir NIKA

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

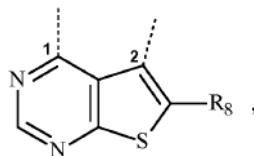
(57)

1. Përbërës me formulë (I):



ku

◆ A përfaqëson grupin



që 1 është i lidhur me atomin e oksigjenit dhe 2 është i lidhur me unazën e fenilit,

◆ R1 përfaqëson një grup alkil (C₁-C₆)linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C₂-C₆)të degëzuar linear, një grup alkoksi (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkil -S- (C₁-C₆), një polihaloalkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup hidroksi, një grup alkil hidroksi (C₁-C₆), një grup ciano, -NR₁₁R₁₁', -Cy₆, ose një atom halogjen,

◆ R₂, R₃, R₄ dhe R₅ në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjen, një atom halogjen, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një polihaloalkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup hidroksi, një grup alkil hidroksi (C₁-C₆), një grup alkoksi (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkil -S- (C₁-C₆), një grup ciano, një grup nitro, -alkil (C₀-C₆) -NR₉R₉', -O-alkil (C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkil (C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -OC(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-

R_9' , $-NR_9-C(O)-OR_9'$, -alkil (C_1-C_6)- $NR_9-C(O)-R_9'$, $-SO_2-NR_9R_9'$, - SO_2 -alkil (C_1-C_6), ose zëvendësuesit e një prej çifteve (R_2, R_3), (R_3, R_4), (R_4, R_5),

kur futen në dy atome fqinje të karbonit, formojnë së bashku me atomet e karbonit që i mban një unazë aromatike ose jo aromatike e përbërë nga 5 deri në 7 elemente të unazës, të cilat mund të përmbajnë nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhura nga oksigjeni, sqfuri dhe azoti, duke ditur se unaza rezultuese mund të zëvendësohet nga një grup i zgjedhur nga një grup alkil (C_1-C_6) linear ose i degëzuar, $-NR_{11}R_{11}'$, - alkil (C_0-C_6)- Cy_1 , ose një okso,

◆ R_6 dhe R_7 në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjen, një atom halogjen, një grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar, një grup alkenil(C_2-C_6) linear ose të degëzuar, një grup alkinil(C_2-C_6) linear ose të degëzuar, polihaloalkil (C_1-C_6) linear ose i degëzuar, një grup hidroksi, një grup alkoksi (C_1-C_6) linear ose i degëzuar, një grup alkil S-(C_1-C_6), një grup ciano, një grup nitro, -alkil (C_0-C_6)- NR_9R_9' , -O-alkil (C_1-C_6)- NR_9R_9' , -O- Cy_1 , -alkyl (C_0-C_6)- Cy_1 , -alkenil (C_2-C_6)- Cy_1 , -alkinil (C_2-C_6)- Cy_1 , -O-alkil (C_1-C_6)- R_{10} , -C(O)- OR_9 , -OC(O)- R_9 , -C(O)- NR_9R_9' , - $NR_9-C(O)-R_9'$, - $NR_9-C(O)-OR_9'$, -alkil (C_1-C_6)- $NR_9-C(O)-R_9'$, - $SO_2-NR_9R_9'$, - SO_2 -alkil (C_1-C_6), ose zëvendësuesit e çiftit (R_6, R_7), kur futen në dy atome fqinje të karbonit, formojnë së bashku me atomet e karbonit që i mban një unazë aromatike ose jo aromatike e përbërë nga 5 deri në 7 elemente të unazës, të cilat mund të përmbajnë nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhura nga oksigjeni, sqfuri dhe azoti, duke ditur se unaza rezultuese mund të zëvendësohet nga një grup i zgjedhur nga një grup alkil (C_1-C_6) linear ose i degëzuar, $-NR_{11}R_{11}'$, - alkil (C_0-C_6)- Cy_1 , ose një okso,

◆ R_8 përfaqëson një grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C_2-C_6) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C_2-C_6) linear ose të degëzuar, - Cy_3 , -alkil (C_1-C_6)- Cy_3 , -alkenil (C_2-C_6)- Cy_3 , -alkinil (C_2-C_6) - Cy_3 , - Cy_3-Cy_4 , -alkinil (C_2-C_6)-O- Cy_3 , - Cy_3 -alkil (C_0-C_6) -O- alkil (C_0-C_6) - Cy_4 , një atom halogjen, një grup ciano, -C(O)- R_{12} , ose-C(O)- $NR_{12}R_{12}'$,

◆ R_9 dhe R_9' në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjen, një grup alkil (C_1-C_6)linear ose të degëzuar, -alkil (C_0-C_6)- Cy_1 , ose zëvendësuesit e çiftit (R_9, R_9') formojnë së bashku me atomin e azotit që i mban një unazë aromatike ose jo aromatike e përbërë nga 5 deri në 7 elemente të unazës, të cilat mund të përmbajnë përveç atomit të azotit nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhura nga oksigjeni, sqfuri dhe azoti, duke ditur se azoti në fjalë mund të zëvendësohet nga një grup që përfaqëson një atom hidrogjeni, ose një grup alkil (C_1-C_6) linear ose i degëzuar dhe duke ditur se një ose më shumë nga atomet e karbonit të zëvendësuesve të mundshëm, mund të jenë të deuteruar,

◆ R_{10} përfaqëson - Cy_1 , - Cy_1 -alkil (C_0-C_6) - Cy_2 , - Cy_1 -alkil (C_0-C_6)-O-alkil (C_0-C_6)- Cy_2 , - Cy_1 -alkil (C_0-C_6) - NR_9 -alkil (C_0-C_6) - Cy_2 , - Cy_1-Cy_2 -O-alkil (C_0-C_6)- Cy_5 , -C(O)- NR_9R_9' , - NR_9R_9' , - OR_9 , - $NR_9-C(O)-R_9'$, -O-alkil (C_1-C_6) - OR_9 , - SO_2-R_9 , -C(O)- OR_9 , ose -NH-C(O)-NH- R_7 ,

◆ R_{11} , R_{11}' , R_{12} dhe R_{12}' në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjen ose një grup alkil (C_1-C_6)linear ose degëzuar opsionalisht të zëvendësuar,

◆ R_{13} përfaqëson një atom hidrogjeni, një grup hidroksi ose një grup alkil hidroksi (C_1-C_6),

◆ R_a përfaqëson një atom hidrogjeni ose një grup alkil(C_1-C_6) linear ose të degëzuar,

◆ R_b përfaqëson një grup -O-C(O)-O- R_c , një grup -O-C(O)- NR_cR_c' , ose një grup -O-P(O)(OR_c) $_2$,

◆ R_c dhe R_c' në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjeni, një grup alkil (C_1-C_8) linear ose të degëzuar, një grup cikloalkil, një grup alkil (C_1-C_6) alkoksi (C_1-C_6), ose një grup alkoksikarbonil (C_1-C_6) alkil (C_1-C_6), ose zëvendësuesit e çiftit (R_c, R_c') formojnë së bashku me atomin e azotit që i mban ata një unazë jo-aromatike e përbërë nga 5 deri në 7 elemente të unazës, të cilat mund të përmbajnë përveç atomit të azotit nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhura nga oksigjeni dhe azoti, duke ditur se azoti në fjalë mund të zëvendësohet nga një grup që përfaqëson një grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar,

◆ Cy_1 , Cy_2 , Cy_3 , Cy_4 , Cy_5 dhe Cy_6 në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra, përfaqësojnë një grup cikloalkil, një grup heterocikloalkil, një grup aril ose një grup heteroaril,

◆ n është numër i plotë i barabartë me 0 ose 1,

duke ditur se:

- "aril" nënkupton një grup fenil, naftil, bifenil, indanil ose indenil,
- "heteroaril" nënkupton çdo grup mono- ose bi-ciklik të përbërë nga 5 deri në 10 elemente të unazës, që kanë të paktën një pjesë aromatike dhe që përmbajnë nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhur nga oksigjeni, squfuri dhe azoti,
- "cikloalkil" nënkupton çdo grup karbociklik mono ose bi-ciklik jo-aromatik që përmban nga 3 deri në 10 elemente të unazës,
- "heterocikloalkil" nënkupton çdo grup karbociklik mono- ose bi-ciklik jo-aromatik që përmban nga 3 deri në 10 elemente unazash, dhe që përmban nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhur nga oksigjeni, squfuri dhe azoti, të cilat mund të përfshijnë sisteme unazash të shkrira, me urë ose spiro,

është e mundur që grupet aril, heteroaril, cikloalkil dhe heterocikloalkil kështu të përcaktuara dhe grupet alkil, alkenil, alkinil, alkoksi, të zëvendësohen nga nga 1 deri në 4 grupe të zgjedhura nga alkil (C_1-C_6) linear ose i degëzuar opsionalisht i zëvendësuar, grupi alkenil (C_2-C_6) linear ose i degëzuar opsionalisht i zëvendësuar, grupi alkinil (C_2-C_6) linear ose i degëzuar opsionalisht i zëvendësuar, alkoksi (C_1-C_6) linear ose i degëzuar opsionalisht i zëvendësuar, alkil-S- (C_1-C_6) opsionalisht i zëvendësuar, hidroksi, okso (ose N-oksidi kur është e përshtatshme), nitro, ciano, $-C(O)-OR'$, $-OC(O)-R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-NR'R''$, $-(C=NR')-OR''$, polihaloalkil (C_1-C_6) linear ose i degëzuar, trifluorometoksi, ose halogjen, duke ditur se R' dhe R'' në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra, përfaqësojnë një atom hidrogjeni ose një linear ose grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar opsionalisht të zëvendësuar, dhe duke ditur se një ose më shumë nga atomet e karbonit të zëvendësuesve të mëparshëm të mundshëm, mund të deuterohen, enantiomeret e tyre, diastereoizomeret dhe atropizomeret, dhe kripërat shtesë të tyre me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme.

2. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku të paktën një nga grupet e përzgjedhur nga R_2 , R_3 , R_4 dhe R_5 nuk përfaqësojnë një atom hidrogjeni.
3. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku n është një numër i plotë i barabartë me 1.
4. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_1 përfaqëson një grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar ose një atom halogjen.
5. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_{13} përfaqëson një atom hidrogjeni.
6. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_4 dhe R_5 përfaqësojnë një atom hidrogjeni.
7. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, ku



R_1 , R_9 dhe R_9' janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

8. Përbërësi me formulë (I) sipas pretendimit 1, ku



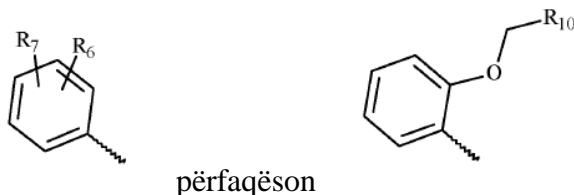
ku R_9 dhe R_9' janë siç përcaktohen në pretendimin 1.

9. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku zëvendësuesit e çiftit (R_1 , R_5) janë identikë dhe zëvendësuesit e çiftit (R_2 , R_4) janë identikë.

10. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_6 përfaqëson një grup alkoksi (C_1-C_6) linear ose të degëzuar opsionalisht të zëvendësuar ose një grup -O-alkil (C_1-C_6)- R_{10} .

11. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_7 përfaqëson një atom hidrogjeni.

12. Përbërës me formulë (I) sipas pretendimit 1, ku



R_{10} është siç përcaktohet në pretendimin 1.

13. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_8 përfaqëson një grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar, grup alkenil (C_2-C_6) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C_2-C_6) linear ose i degëzuar, një grup aril ose një grup heteroaril.

14. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_9 dhe R_9' në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar, ose zëvendësuesit e çiftit (R_9 , R_9') formojnë së bashku me atomin e azotit që i mban një unazë jo aromatike e përbërë nga 5 deri në 7 elemente të unazës, të cilat mund të përmbajnë përveç atomit të azotit nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhur nga oksigjeni, squfuri dhe azoti, duke ditur se azoti në fjalë mund të zëvendësohet nga një grup që përfaqëson një atom hidrogjeni, një grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar.

15. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_{10} përfaqëson - Cy_1 , - Cy_1 -alkil (C_0-C_6)-O-alkil (C_0-C_6) - Cy_2 ose - Cy_1 -alkil (C_0-C_6)- Cy_2 .

16. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku Cy_1 përfaqëson një grup heteroaril.

17. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku Cy_2 përfaqëson një grup fenil, një grup piridinil, një grup pirazolil, një grup morfolinil, një grup furanil ose një grup ciklopropil.

18. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_{10} përfaqëson - Cy_1 - Cy_2 në të cilin Cy_1 përfaqëson një grup pirimidinil dhe Cy_2 përfaqëson një grup fenil, një grup piridinil, një grup pirazolil, një grup

morfolinil, një grup furanil, ose një grup ciklopropil.

19. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_a përfaqëson një atom hidrogjeni ose një grup metil.

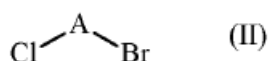
20. Përbërësi sipas formulës (I) sipas pretendimit 1, ku R_b përfaqëson një grup alkil -O-C(O)-O-(C₁-C₈); një grupi cikloalkil -O-C(O)-O-; një grup -OC(O)-NR_cR_{c'}, në të cilin R_c dhe R_{c'} në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom hidrogjeni, një grup alkil(C₁-C₈) linear ose të degëzuar, një grup alkoksi (C₁-C₆) alkil (C₁-C₆), një grup alkoksikarbonil (C₁-C₆) alkil (C₁-C₆), ose zëvendësuesit çiftit (R_c, R_{c'}) formojnë së bashku me atomin e azotit që i mban një unazë jo-aromatike të përbërë nga 5 deri në 7 elemente të unazës , e cila mund të përmbajë përveç atomit të azotit nga 1 deri në 3 heteroatome të zgjedhura nga oksigjeni dhe azoti; ose një grup -O-P(O)(OH)₂.

21. Përbërësit sipas pretendimit 1, të cilat janë:

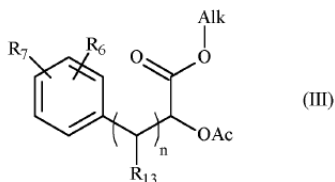
- 1-[(metoksikarbonil)oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fe-nil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[(etoksikarbonil)oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fe-nil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[[propan-2-iloksi]karbonil]oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[(tert-butoksikarbonil)oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-(3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[[ciklopentiloksi]karbonil]oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[[oktiloksi]karbonil]oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fe-nil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[[dimetilkarbamoil]oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-(3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[[dietilkarbamoil]oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-(3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fe-nil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[[2-(2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoil]oksi]etil morfoline-4-karboksilate;
- 1-[[2-(2-metoksietil)karbamoil]oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[[bis(2-metoksietil)karbamoil]oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;
- 1-[[2-(2-metoksi-2-oxoetil)(metil)karbamoil]oksi]etil (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{2-(2-metoksife-nil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil)propanoate;

- (fosfonooksi)metil (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-kloro-2-metil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il] oksil}-3-(2-{[2-(2-metoksifenil) pirimidin-4-il]metoksi} fenil)propanoate;
- 1-[(etoksikarbonil)oksi]etil (2R)-2-{[5-{2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{[2-(2-metoksifenil) pirimidin-4-il]metoksi} fenil)propanoate;
- 1-[(etoksikarbonil)oksi]etil (2R)-2-{[5-(3,5-dikloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{[2-(2-metoksifenil) pirimidin-4-il]metoksi} fenil)propanoate;
- 1-[(dimetilkarbamoil)oksi]etil (2R)-2-{[5-{2,6-dimetil-4-[2-(4-metil piperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il] oksil}-3-(2-{[2-(2-metoksifenil) pirimidin-4-il]metoksi} fenil)propanoate;
- 1-[(dimetilkarbamoil)oksi]etil (2R)-2-{[5-(3,5-dikloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoksi]fenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{[2-(2-metoksifenil) pirimidin-4-il]metoksi} fenil)propanoate.

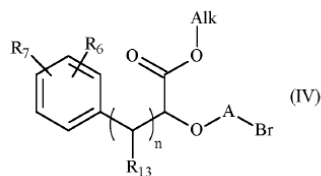
22. Proces për përgatitjen e një përbërësi me formulë (I) sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** përdoret si material fillestar përbërja me formulë (II):



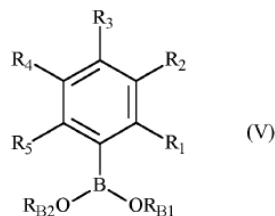
ku A është siç përcaktohet në formulën (I) në të cilën 1 është e lidhur me atomin e klorit dhe 2 është e lidhur me atomin e bromit, ku përbërësi me formulë (II) i nënshtrohet bashkimit me një përbërës me formulë (III)



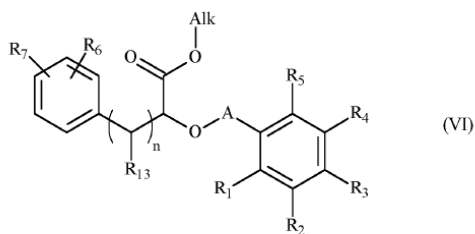
ku R₆, R₇, R₁₃ dhe n janë siç përcaktohen në formulën (I), dhe Alk përfaqëson një grup alkil(C₁-C₆) linear ose të degëzuar opsionalisht të zëvendësuar, për të dhënë përbërësin me formulë (IV):



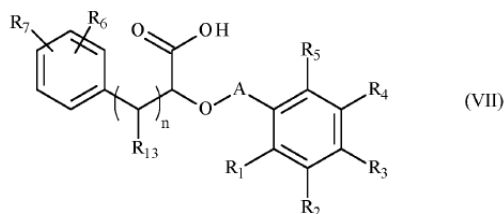
ku R₆, R₇, R₁₃, A dhe n janë siç përcaktohen për formulën (I), dhe Alk është siç përcaktohet më parë, ku përbërësi me formulë (IV) i cili i nënshtrohet më tej bashkimit me përbërësin me formulë (V):



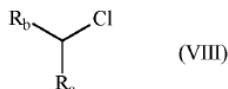
ku R₁, R₂, R₃, R₄ dhe R₅ janë siç përcaktohen në formulën (I), dhe R_{B1} dhe R_{B2} përfaqësojnë një atom hidrogjeni, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, ose R_{B1} dhe R_{B2} formojnë opsionalisht me oksigjenin që i mban ato një unazë të metiluar, për të dhënë përbërësin me formulë (VI):



ku $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{13}, A$ dhe n janë siç përcaktohen në formulën (I) dhe Alk është siç përcaktohet më parë, ku funksioni ester Alk-OC(O)- përbërës me formulën (VI) hidrolizohet për të dhënë acidin karboksilik me formulë (VII):

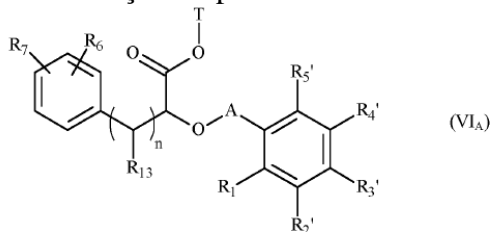


ku $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{13}, A$ dhe n janë siç përcaktohen në formulën (I), që i nënshtrohet bashkimit me një përbërës me formulë (VIII)



ku R_a dhe R_b janë siç përcaktohen në formulën (I), për të dhënë përbërësin me formulë (I), që mund të purifikohet sipas një teknike konvencionale ndarjeje, që shndërrohet, nëse dëshirohet, në kripërat e saj shtesë me një bazë ose acid farmaceutikisht të pranueshëm dhe i cili është ndahet në mënyrë opsionale në izomerët e tij sipas një teknike konvencionale ndarjeje, duke ditur se në çdo moment që konsiderohet i përshtatshëm gjatë rrjedhës së procesit të përshkruar më sipër, disa grupe (hidroksi, amino ...) të reagentëve fillestarë ose të ndërmjetësve të sintezës mund të mbrohen, më pas të çlirohen dhe të funksionalizohen, siç kërkohet nga sinteza.

23. Përbërësi me formulë (VI_A), një rast i veçantë i përbërësit me formulë (VI) sipas pretendimit 22:



ku:

- ◆ R_2', R_3', R_4' dhe R_5' në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom halogjen, një grup alkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C_2-C_6) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C_2-C_6) linear ose të degëzuar, një polihaloalkil (C_1-C_6) linear ose të degëzuar, një grup hidroksi, një grup alkil hidroksi (C_1-C_6), një grup alkoksi (C_1-C_6) linear ose të degëzuar, një grup alkil -S-(C_1-C_6), një grup ciano, një grup nitro, -alkil (C_0-C_6) -NR₉R₉', -O-alkil (C_1-C_6) -NR₉R₉', -O-alkil (C_1-C_6)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -OC(O)-R₉, -C(O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkil (C_1-C_6)-NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alkil (C_1-C_6),
- ◆ T përfaqëson një grup alkil (C_1-C_6), një grup alkil (C_1-C_6) karboniloksi (C_1-C_6) ose një grup alkil

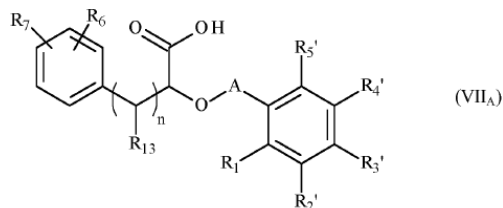
di (C₁-C₆) alkilaminokarbonil (C₁-C₆),

♦ R₁, R₆, R₇, R₁₃, A dhe n janë siç përcaktohen në formulën (I),

enantiomeret e tij, diastereoizomeret dhe atropizomeret, dhe kripërat e tyre shtesë me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme.

24. Përbërësi me formulë (VI_A) sipas pretendimit 23, ku zëvendësuesit e çiftit (R₁, R_{5'}) janë identikë dhe zëvendësuesit e çiftit (R_{2'}, R_{4'}) janë identikë.

25. Përbërësi me formulë (VII_A), një rast i veçantë i përbërësit me formulë (VII) sipas pretendimit 22:



ku:

♦ R_{2'}, R_{3'}, R_{4'} dhe R_{5'} në mënyrë të pavarur nga njëra-tjetra përfaqësojnë një atom halogjen, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një polihaloalkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup hidroksi, një grup alkil hidroksi (C₁-C₆), një grup alkoksi (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkil -S-(C₁-C₆), një grup ciano, një grup nitro, -alkil (C₀-C₆)-NR₉R_{9'}, -O-alkil (C₁-C₆)-NR₉R_{9'}, -O-alkil (C₁-C₆)-R₁₀, -C(O)-OR₉, -OC(O)-R₉, -C(O)-NR₉R_{9'}, -NR₉-C(O)-R_{9'}, -NR₉-C(O)-OR_{9'}, -alkil (C₁-C₆)-NR₉-C(O)-R_{9'}, -SO₂-NR₉R_{9'}, -SO₂-alkil (C₁-C₆),

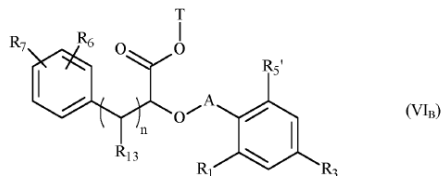
♦ R₁, R₆, R₇, R₁₃, A dhe n janë siç përcaktohen në formulën (I),

enantiomeret e tij, diastereoizomeret dhe atropizomeret, dhe kripërat e tyre shtesë me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme.

26. Përbërësi me formulë (VII_A) sipas pretendimit 25 ku zëvendësuesit e çiftit (R₁, R_{5'}) janë identikë dhe zëvendësuesit e çiftit (R_{2'}, R_{4'}) janë identikë.

27. Përbërësi me formulë (VII_A) sipas pretendimit 26, që është acidi (2R)-2-{{[5-{3,5-dikloro-2,6-dimetil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etoksi]fenil}-6-(4-fluorofenil)teno[2,3-d]pirimidin-4-il]oksi}-3-(2-{{[2-(2-metoksifenil)pirimidin-4-il]metoksi}fenil]propanoik.

28. Përbërësi me formulë (VI_B), një rast i veçantë i përbërësit me formulë (VI) sipas pretendimit 22:



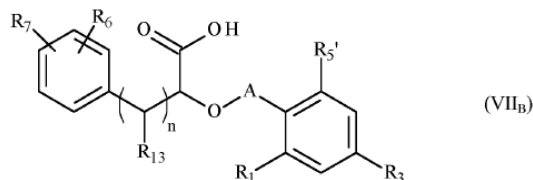
ku:

♦ R_{5'} përfaqëson një atom halogjen, një grup alkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkinil (C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një polihaloalkil (C₁-

- C₆) linear ose të degëzuar, një grup hidroksi, një grup alkil hidroksi (C₁-C₆), një grup alkoksi(C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkil -S-(C₁-C₆), një grup ciano, një grup nitro, -alkil (C₀-C₆) -NR₉R₉', -O-alkil (C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkil (C₁-C₆)-R₁₀, -C (O)-OR₉, -OC(O)-R₉, -C (O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkil (C₁-C₆) -NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alkil (C₁-C₆),
 ♦ T përfaqëson një grup alkil (C₁-C₆), një grup alkil karboniloksi (C₁-C₆) ose një grup alkil di (C₁-C₆) alkilaminokarbonil (C₁-C₆),
 ♦ R₁, R₃, R₆, R₇, R₁₃, A dhe n janë siç përcaktohen në formulën (I), dhe ku zëvendësuesit e çiftit (R₁, R₅') janë identikë,

enantiomeret e tij, diastereoizomeret dhe atropizomeret, dhe kripërat e tyre shtesë me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme.

29. Përbërësi me formulës (VII_B), një rast i veçantë i përbërësit me formulë (VII) sipas pretendimit 22:



ku:

- ♦ R₅' përfaqëson një atom halogjen, një grup alkil (C₁-C₆)linear ose të degëzuar, një grup alkenil (C₂-C₆)linear ose të degëzuar, një grup alkinil(C₂-C₆) linear ose të degëzuar, një polihaloalkil (C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup hidroksi, një grup alkil hidroksi (C₁-C₆), një grup alkoksi(C₁-C₆) linear ose të degëzuar, një grup alkil -S-(C₁-C₆), një grup ciano, një grup nitro, -alkil (C₀-C₆) -NR₉R₉', -O-alkil (C₁-C₆)-NR₉R₉', -O-alkil (C₁-C₆)-R₁₀, -C (O)-OR₉, -OC (O)-R₉, -C (O)-NR₉R₉', -NR₉-C(O)-R₉', -NR₉-C(O)-OR₉', -alkil (C₁-C₆) -NR₉-C(O)-R₉', -SO₂-NR₉R₉', -SO₂-alkil (C₁-C₆),
 ♦ R₁, R₃, R₆, R₇, R₁₃, A dhe n janë siç përcaktohen në formulën (I), dhe ku zëvendësuesit e çiftit (R₁, R₅') janë identikë,

enantiomeret e tij, diastereoizomeret dhe atropizomeret, dhe kripërat e tyre shtesë me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme.

30. Përbërësi i formulës (VII_B) sipas pretendimit 29, që është acidi (2R)-2-{{5-(2,6-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoksi] fenil} -6- (4-fluorofenil) tieno [2,3-d] pirimidin-4-il] oksi}-3- (2-{{2-(2-metoksifenil) pirimidin-4-il] metoksi} fenil) propanoik .

31. Përbërja farmaceutike që përmban një përbërës me formulë (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) ose (VII_B), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 21 ose pretendimet 23 deri në 30, ose një kripë shtesë e tij me një acid ose bazë farmaceutik të pranueshme në kombinim me një ose më shumë ekcipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

32. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 31 për përdorim si agjentë pro-apoptotik.

33. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 32 për përdorim në trajtimin e kancereve dhe sëmundjeve të sistemit auto-imunitar dhe imunitar.

34. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 33 për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive limfoide kronike, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemive akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave,

kancerit të vezoreve, kancerit të mushkërive jo me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

35. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 31 në prodhimin e ilaçeve për t'u përdorur si agjentë pro-apoptotikë.

36. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 31 në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancereve dhe sëmundjeve të sistemit auto-imunitar dhe imunitar.

37. Përdorimi i një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 31 në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive limfoide kronike, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemive akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezoreve, kancerit të mushkërive jo me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

38. Përbërësit me formulë (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) ose (VII_B), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 21 ose pretendimet 23 deri në 30, ose një kripë shtesë e tyre me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme, për t'u përdorur si agjentë pro-apoptotikë.

39. Përbërësit me formulë (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) ose (VII_B), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 21 ose pretendimet 23 deri në 30, ose një kripë shtesë e tij me një acid ose bazë farmaceutikisht të pranueshme, për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive limfoide kronike, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemive akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezoreve, kancerit të mushkërive jo me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

40. Përdorimi i një përbërësi me formulave (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) ose (VII_B), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 21 ose pretendimet 23 deri në 30, ose një kripë shtesë e tij me një acid ose bazë farmaceutikisht e pranueshme, në prodhimin e ilaçeve për përdorim në trajtimin e kancerit të fshikëzës, trurit, gjirit dhe mitrës, leuçemive limfoide kronike, kancerit të zorrës së trashë, ezofagut dhe mëlçisë, leuçemive limfoblastike, leuçemive akute mieloide, limfomave, melanomave, hemopative malinje, mielomave, kancerit të vezoreve, kancerit të mushkërive jo me qeliza të vogla, kancerit të prostatës, kancerit të pankreasit dhe kancerit të mushkërive me qeliza të vogla.

41. Kombinimi i një përbërësi me formulë (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) ose (VII_B), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 21 ose pretendimeve 23 deri në 30, me një agjent kundër kancerit të zgjedhur nga agjentët gjenotoksikë, helmet mitotike, anti-metabolitët, frenuesit pro-teasome, frenuesit e kinazës dhe antitrupat.

42. Përbërja farmaceutike që përmban një kombinim sipas pretendimit 41 në kombinim me një ose më shumë ekcipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

43. Kombinim sipas pretendimit 41 për përdorim në trajtimin e kancereve.

44. Përdorimi i një kombinimi sipas pretendimit 41 në prodhimin e ilaçeve për t'u përdorur në trajtimin e kancereve.

45. Përbërësit me formulë (I), (VI_A), (VI_B), (VII_A) ose (VII_B), sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 21 ose pretendimeve 23 deri në 30, për përdorim në trajtimin e kancereve që kërkojnë radioterapi.

(11) **8884**

(97) EP3345615 / 16/10/2019

(96) 17172199.6 / 01/03/2011

(22) 20/12/2019

(21) AL/P/ 2019/889

(54) **ANTITRUPA MONOKLONALË TË OPTIMIZUAR KUNDËR FRENUESIT (TFPI) TË RRUGËS SË FAKTORIT TË INDIT**

20/02/2020

(30) 309290 P 01/03/2010 US

(71) Bayer Healthcare LLC

100 Bayer Boulevard P.O. Box 915, Whippany, NJ 07981-0915, US

(72) Scholz, Peter (Biesenkamp 10, 47533 Kleve); Wang, Zhuozhi (1388 Broadway Unit 383, Millbrae, California 94030); PAN, Junliang (7 Ketelsen Court, Moraga, California 94556); Grudzinska, Joanna (An den Eldenaer Höfen 37, 10247 Berlin); Votsmeier, Christian (Pellenzstrasse 25, 50823 Köln); Tebbe, Jan (Am Alten Stellwerk 16, 50733 Köln); Birkenfeld, Jörg (Kurfürstenstrasse 3, 60486 Frankfurt am Main); Wobst, Nina (Hummelsbergstrasse 7, 50939 Köln); Brückner, Simone (Nußallee 2, 50354 Hürth); Steinig, Susanne (Unere Dorfstrasse 41a, 50829 Köln)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitrop IgG monoklonal njerëzor që lidhet në mënyrë specifike te frenuesi i rrugës së faktorit të indit njerëzor, ku

a) zinxhiri i rëndë njerëzor përfshin SEQ ID NO: 10 dhe

b) zinxhiri i lehtë njerëzor përfshin SEQ ID NO: 17.

2. Një kompozim farmaceutik që përfshin një antitrop IgG monoklonal njerëzor të pretendimit 1.

(11) **8885**

(97) EP2981303 / 25/09/2019

(96) 14727909.5 / 31/03/2014

(22) 20/12/2019

(21) AL/P/ 2019/890

(54) **KOMPOZIM MBUSHËS PËR TRAJTIMIN E LIPOATROFISË**

20/02/2020

(30) MI20130507 04/04/2013 IT

(71) ADVANCED AESTHETIC TECHNOLOGIES, INC.

One Brookline Place, Suite 427, Brookline, MA 02445, US

(72) MATTEUZZI, Mauro (Via Santo Stefano 103, 40125 Bologna)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim mbushës i injektueshëm i përbërë prej:

- a) agaroze në një sasi midis 2.6% dhe 5% sipas peshës;
 - b) acidi hialuronik ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme e tij në një sasi midis 0.1% dhe 4% sipas peshës;
 - c) saline të amortizuar nga fosfati; dhe
 - d) në mënyrë opsionale të paktën një proteinë ose amino acid.
2. Kompozimi sipas pretendimit 1, ku kripa farmaceutikisht e pranueshme është një kripë natriumi e acidit hialuronik.
3. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku agarozja është e pranishme në një sasi midis 3% dhe 3.6% sipas peshës.
4. Kompozimi sipas çdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, ku të paktën një proteinë ose amino acid është i pranishëm.
5. Kompozimi sipas pretendimit 4, ku proteina ose amino acidi është i pranishëm në një sasi midis 0.01% dhe 0.6% sipas peshës.
6. Kompozimi sipas pretendimit 4 ose 5, ku proteina përbëhet nga resiline.
7. Një proces për përgatitjen e kompozimit mbushës të injektueshëm sipas pretendimeve 1-6, procesi që përfshin:
- a) përgatitjen e një tretësire ujore të agarozës dhe një tretësire ujore të acidit hialuronik ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme të tij, ku secila tretësirë ka një pikë xhelit;
 - b) ngrohjen e tretësirave në temperaturat afër pikave të tyre të xhelit;
 - c) përzierjen e tretësirave nëpërmjet homogjenizimit, për të krijuar një kompozim; dhe
 - d) shtimin e kripërave duke përdorur një tretësirë saline të amortizuar nga fosfati (PBS) tek kompozimi, duke e bërë kështu kompozimin izo-ozmolar në lidhje me plazmën e gjakut nga një subjekt që duhet të trajtohet.
8. Proces i sipas pretendimit 7, ku temperaturat janë midis 30 °C dhe 50 °C.
9. Kompozimi sipas pretendimeve 1-6, për përdorim si një medikament për trajtimin e atrofisë.
10. Një përdorim i kompozimit sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6 si një agjent kozmetik.
11. Përdorim sipas pretendimit 10, për trajtimin e zonave të trupit të njeriut të prekura nga njollat e lëkurës, nga deficitet e dermisit të lëkurës, ose nga dobësimi vëllimor.

(11) **8849**

(97) EP3325483 / 02/10/2019

(96) 16745961.9 / 21/07/2016

(22) 23/12/2019

(21) AL/P/ 2019/892

(54) **METODAT E PËRGATITJES SË DERIVATIVËVE BENZODIAZEPINE CITOTOKSIKE**
05/02/2020

(30) 201562195023 P 21/07/2015 US and 201662327973 P 26/04/2016 US

(71) ImmunoGen, Inc.

830 Winter Street, Waltham, MA 02451, US

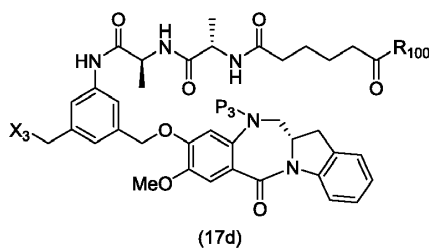
(72) GÉRARD, Baudouin (69 Dartmouth Street, Belmont, MA 02478); SHIZUKA, Manami (253 Payson Road, Belmont, MA 02478); MILLER, Michael Louis (4 Maymont Drive, Framingham, MA 01701); SILVA, Richard A. (587 Greendale Avenue, Needham, MA 02492)

(74) Fatos DEGA

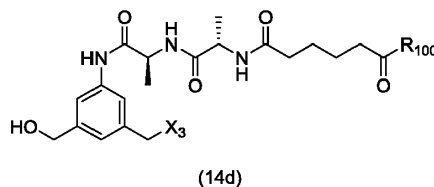
Rr. "Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë

(57)

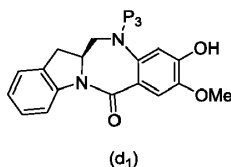
1. Një metodë për përgatitjen e një përbërje të formulës (17d):



ose një kripë e saj, metoda e sipërpërmendur që përfshin reagimin e një përbërje të formulës (14d)



me një përbërje monomer të formulës (d₁),



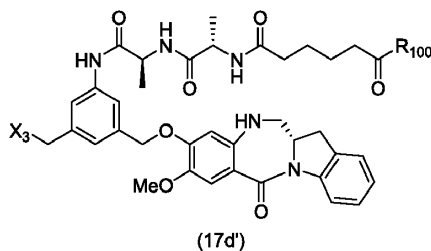
ku X₃ është -Cl; P₃ është H ose një grup mbrojtës amine; dhe R₁₀₀ është (C₁-C₃)alkoksi.

2. Metoda e pretendimit 1, ku përbërja e formulës (14d) reagon me një monomer të formulës (d₁) në praninë e një agjenti aktivizues alkooli dhe një azodikarboksilate.

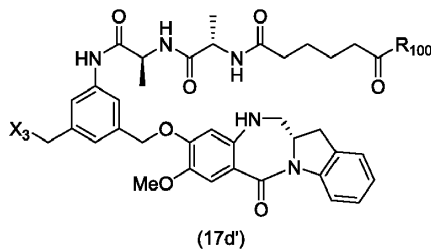
3. Metoda e pretendimit 2, ku agjenti aktivizues i alkoolit është trifenilfosfine.

4. Metoda e pretendimit 2 ose pretendimit 3, ku azodikarboksilate është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: dietil azodikarboksilate (DEAD), diisopropil azodikarboksilate (DIAD), 1,1'-(azodikarbonil)dipiperidine (ADDP), dhe ditertbutil azodikarboksilate (DTAD).

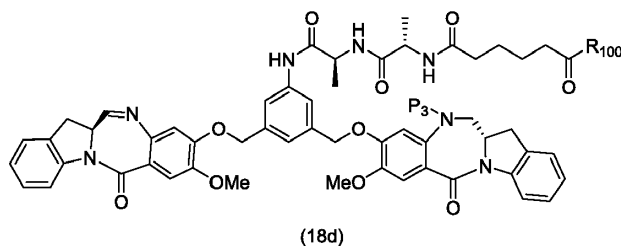
5. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku përbërja e formulës (14d) reagon me përbërjen monomer të formulës (d₁), ku P₃ është H, për të formuar një përbërje të formulës (17d')



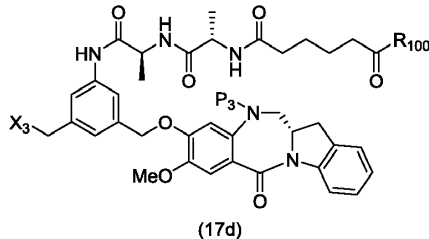
6. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku P₃ është një grup mbrojtës amine dhe metoda përfshin më tej hapin e reagimit të përbërjes së formulës (17d) me një reagent jombrojtës amine për të formuar një përbërje të formulës (17d'):



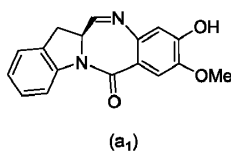
7. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (18d),



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, metoda e sipërpërmendur përfshin reagimin e një përbërje të formulës (17d):



me një monomer të formulës (a₁):

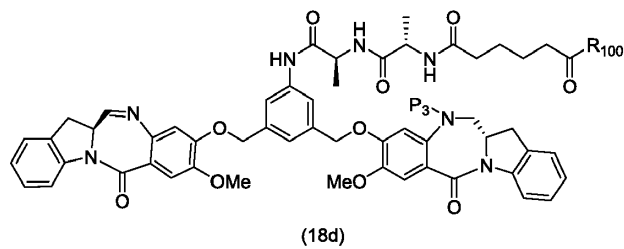


ku X₃ është -Cl; P₃ është H ose një grup mbrojtës amine; dhe R₁₀₀ është (C₁-C₃)alkoksi.

8. Metoda e pretendimit 7, ku përbërja e formulës (17d) reagon me një përbërje monomer të formulës (a₁) në praninë e një baze.

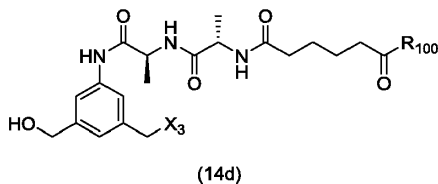
9. Metoda e pretendimit 8, ku baza është karbonat natriumi, karbonat kaliumi, karbonat ceziumi, hidrid natriumi, ose hidrid kaliumi.

10. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (18d),

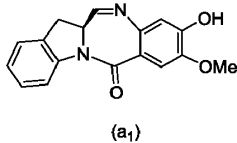


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, metoda e sipërpërmendur përfshin hapat e:

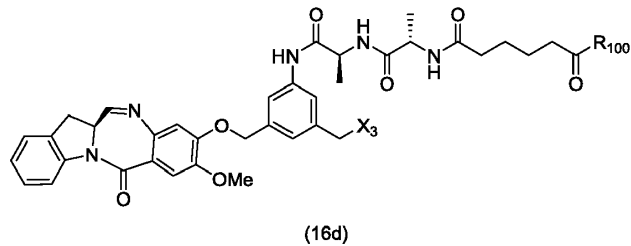
(1) reagimit të përbërjes së formulës (14d):



ose një kripë e saj, me një përbërje monomer të formulës (a₁),

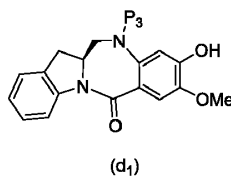


për të formuar një përbërje të formulës (16d):



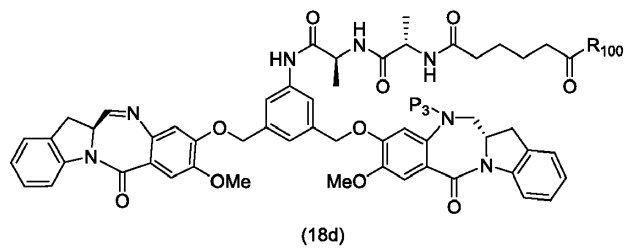
ose një kripë të saj; dhe

(2) reagimit të përbërjes së formulës së (16d) me një monomer të reduktuar të formulës (d₁):



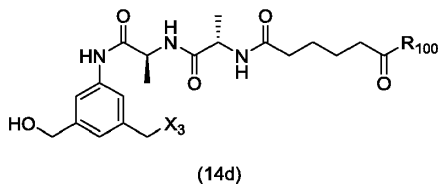
për të formuar një përbërje të formulës (18d), ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, ku X₃ është -Cl; P₁ është një grup mbrojtës alkooli; P₃ është H ose një grup mbrojtës amine; dhe R₁₀₀ është (C₁-C₃)alkoksi.

11. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (18d),

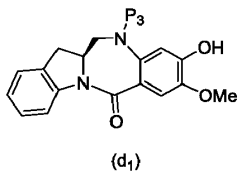


ose nje kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, metoda e sipërpërmendur përfshin hapat e:

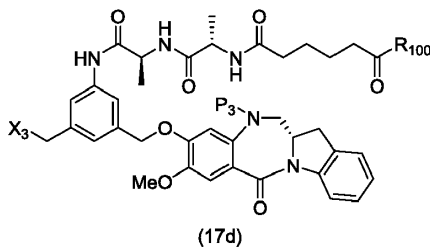
(1) reagimit të përbërjes së formulës (14d):



ose një kripë e saj, me një përbërje monomeri të reduktuar të formulës (d1),

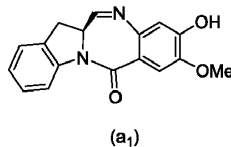


për të formuar një përbërje të formulës (17d):



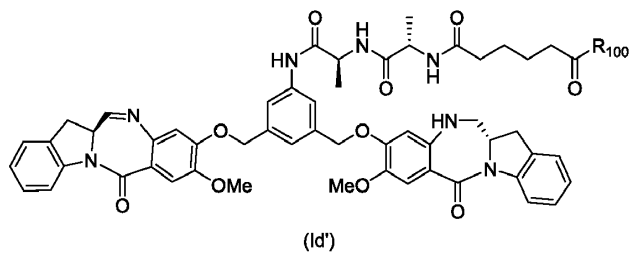
ose një kripë të saj; dhe

(2) reagimit të përbërjes së formulës së (17d) me një monomer të formulës (a1):

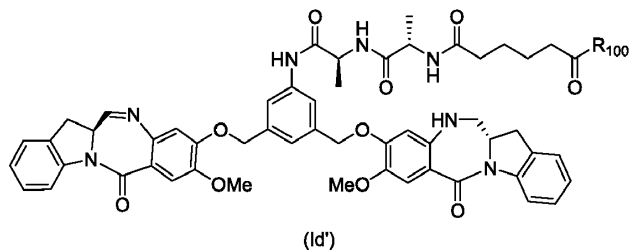


për të formuar një përbërje të formulës (18d), ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, ku X₃ është -Cl; P₁ është një grup mbrojtës alkooli; P₃ është H ose një grup mbrojtës amine; dhe R₁₀₀ është (C₁-C₃)alkoksi.

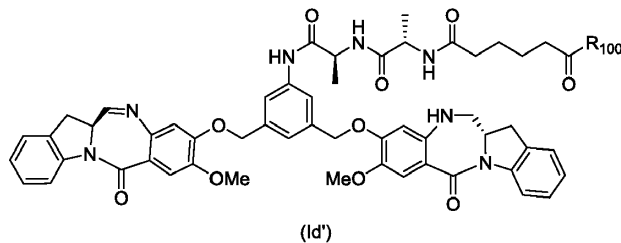
12. Metoda e pretendimit 7, 8, 9 ose 11, ku përbërja e formulës (17d) reagon me një monomer të formulës (a₁), ku P₃ është H, për të formuar një përbërje të formulës (1d):



13. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 7-11, ku P₃ është një grup mbrojtës amine dhe përbërja e formulës (18d) reagon më tej me një reagent jombrojtës amine për të formuar një përbërje të formulës (Id'):

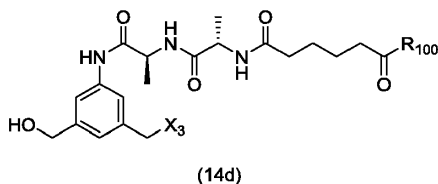


14. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (Id'),

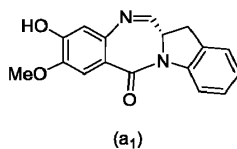


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, metoda e sipërpërmendur përfshin hapat e:

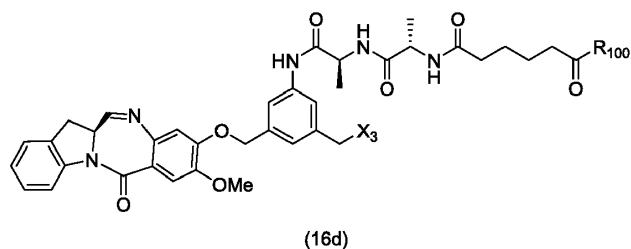
(1) reagimit të përbërjes së formulës (14d):



ose një kripë e saj, me një përbërje monomer të formulës (a₁),

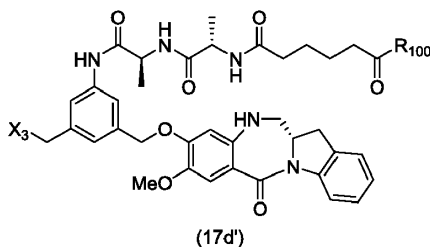


për të formuar një përbërje të formulës (16d):



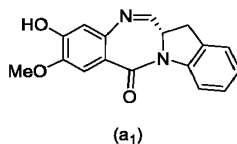
ose një kripë të saj;

(2) reagimit të përbërjes së formulës (16d) me një reagent reduktues imine për të formuar një përbërje të formulës (17d'):



ose një kripë e saj; dhe

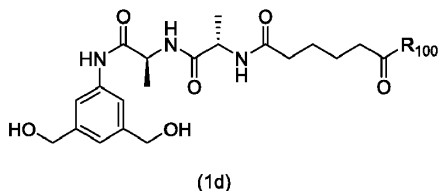
(3) reagimit të përbërjes së formulës (17d') me një monomer të formulës (a₁):



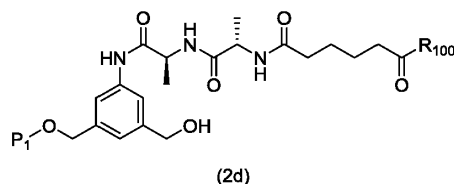
për të formuar përbërjen e formulës (Id'); ku X₃ është -Cl; P₁ është një grup mbrojtës alkooli; dhe R₁₀₀ është (C₁-C₃)alkoksi.

15. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-6 dhe 10 deri në 14, ku përbërja e formulës (14d) ose një kripë e saj është përgatitur nga një metodë që përfshin hapat e mëposhtëm:

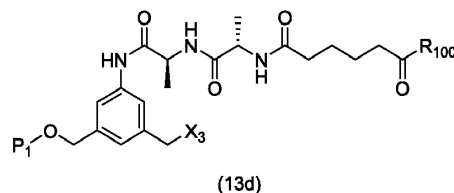
(1) reagimin e një përbërje të formulës (1d) me një reagent mbrojtës alkooli



për të formuar një përbërje të formulës (2d):



(2) reagimin e një reagenti klorues me përbërjen e formulës (2d) për të formuar një përbërje të formulës (13d),



ose një kripë e saj;

(3) reagimin e përbërjes së formulës (13d) me një reagent jombrojtës alkooli për të formuar përbërjen e formulës (14d) ose një kripë të saj.

16. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-15, ku R₁₀₀ është metoksi.

(11) **8850**

(97) EP3246021 / 13/11/2019

(96) 17175864.2 / 24/02/2011

(22) 23/12/2019

(21) AL/P/ 2019/893

(54) **FORMULIME TË APIKSABANIT**

06/02/2020

(30) 308056 P 25/02/2010 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 Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ

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

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

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

Squibb Company Route 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 tabletë që përmban deri në 5 mg grimca apiksabani kristalin me D₉₀ më të vogël se 89 µm të matur me shpërndarjen (scattering) e dritës lazer dhe që përmban edhe një tretës ose transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm, ku formulimi shfaq veti tretëse të tilla që një sasi ilaçi ekuivalente me të paktën 77% tretet brenda 30 minutash, ku testi i tretjes kryhet në një mjedis ujqor të buferuar në pH në intervalin 1 deri 7.4 dhe të kontrolluar në 37° C.

2. Një tabletë sipas pretendimit 1, 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.

3. Një tabletë sipas pretendimit 1 ose 2, ku përbërja e sipërpërmendur përfshin Formën N-1 të apiksabanit.

4. Një tabletë sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku apiksabani është në formën e grimcave kristaline me D₉₀ më të vogël se 50 µm, D₉₀ më të vogël se 30 µm ose me D₉₀ më të vogël se 25 µm të matur me

shpërndarjen e dritës lazer.

5. Një tabletë sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, ku apiksabani është në formën e grimcave kristaline me përmasë mesatare grimce më të vogël se $89 \mu\text{m}$ të matur me shpërndarjen e dritës lazer.

6. Një tabletë për përdorim në mjekimin e një çrregullimi tromboembolik, ku tableta është një tabletë sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 5.

7. Një tabletë për përdorim në mjekimin e një çrregullimi tromboembolik sipas pretendimit 6, ku tableta administrohet gojarisht dy herë në ditë.

8. Një proces për prodhimin e tabletave apiksabane, ku çdo tabletë ka një përbërje që përmban deri në 5 mg grimca apiksabani kristalin dhe një një tretës ose transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm, 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, ku grimcat e apiksabanit kanë D_{90} më të vogël se $89 \mu\text{m}$, të matur me shpërndarjen e dritës lazer;
- (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),

ku formulimi shfaq veti tretëse të tilla që një sasi ilaçi ekuivalente me të paktën 77% tretet brenda 30 minutash, ku testi i tretjes kryhet një mjedis ujqor të buferuar në pH në intervalin 1 deri 7.4 dhe të kontrolluar në 37°C .

9. Një proces për prodhimin e tabletave apiksabane sipas pretendimit 8, ku vetitë tretëse merren si mesatare e 6 tabletave.

10. Një proces për prodhimin e tabletave apiksabane sipas pretendimit 8 ose 9, që përfshin hapat:

- (1) përzierja (blending) e lëndëve të para me grimca apiksabane me përmasa të kontrolluara;
- (2) shtimi i pjesëve ndërgranulare - një lidhësi, një shpërbërësi dhe mbushësve të tjerë të përzierja (mix) e hapit (1);
- (3) granulimi i materialeve nga hapi (2) duke përdorur një proces granulimi të thatë, që përfshin:
 - (a) delumpimin e një lubrifikuesi ndërgranular duke përdorur një ekran ose mulli (bluarës) të përshtatshëm;
 - (b) shtimin e një lubrifikuesi të bashkimi (blend) i marrë nga hapi (2) dhe përzierjen (blending);
 - (c) ngjeshjen e bashkimit (blend) të lubrifikuar në shirita me dendësi në intervalin 1.1 deri 1.2 g/cm^3 dhe përmasimin e shiritave duke përdorur një ngjeshës me rul,
- (4) bashkimi (blending) i granulave të marra në hapin (3) dhe i një shpërbërësi ekstragranular në një përzierës (blender) të përshtatshëm;
- (5) delumpimi i lubrifikuesit ekstragranular duke përdorur një ekran ose mulli (bluarës) të përshtatshëm dhe bashkimi (blending) me granulat e marra në hapin (4);
- (6) ngjeshja e bashkimit (blend) që merret nga hapi (5) në tableta; dhe
- (7) veshja me cipë të hollë a tabletave të marra në hapin (6).

(11) **8851**

(97) EP2580243 / 16/10/2019

(96) 11726381.4 / 08/06/2011

(22) 23/12/2019

(21) AL/P/ 2019/894

(54) **ANTITRUPA KUNDR CD38-s HUMANE**

06/02/2020

(30) DK201000498 09/06/2010 DK and US353082 P 09/06/2010 US

(71) Genmab A/S

Kalvebod Brygge 43, 1560 Copenhagen V, DK

(72) WEERS, Michel de (Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht); PARREN, Paul (Werdorperwaard 17, NL-3984 PR Odijk); WINKEL, Jan van de (Uppsalalaan 15, NL-3584 CT Utrecht); WALSETH, Tim (1952 Midland Hills Road, RosevilleMinnesota 55113); VINK, Tom (Schaepmanstraat 25, NL-2406 DB Alphen aan den Rijn)

(74) Eno DODBIBA

RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

(57)

1. Një antitrup i cili lidhet me CD38 humane të SEK ID Nr.: 52, ku antitrupi (i) nuk lidhet me një variant të CD38 humane, ku Asp në pozicionin 202 është zëvendësuar me Gly, (ii) lidhet me një variant të CD38 humane ku Gin në pozicionin 272 është zëvendësuar me Arg, (iii) lidhet me një variant të CD38 humane, ku Ser në pozicionin 274 është zëvendësuar me Phe, dhe (iv) lidhet me një variant të CD38 humane, ku Thr në pozicion 237 është zëvendësuar me Ala.
2. Një antitrup sipas pretendimit 1, i cili ka një efekt inhibitor në aktivitetin e CD38 ciklazës dhe një efekt stimulues në aktivitetin e CD38 hidrolazës.
3. Një antitrup sipas pretendimit 2, ku efekti inhibues është të paktën 50-66% në krahasim me efektin inhibues në aktivitetin e CD38 ciklazës në mungesë të antitrupave, sipas matjeve në analizat e Shembullit 8.
4. Një antitrup sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku ky antitrup është i koduar nga një acid nukleik i zinxhirit të rëndë human dhe një i zinxhirit të lehtë human që përmban sekuenca nukleotide në rajonet e tyre të ndryshueshme, siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 1 dhe 26, 6 dhe 31, 11 dhe 36, 16 dhe 41 ose 21 dhe 46, përkatësisht.
5. Një antitrup sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme që përmban
 - a) një VH CDH3 që përfshin sekuençën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 5, 10, 15, 20 ose 25,
 - b) një VH CDR3 që ka sekuençën e përcaktuar në SEK ID Nr.: 5, 10, 15, 20 ose 25, dhe një VL CDR3 që ka sekuençën e përcaktuar në SEK ID Nr.: 30, 35, 40, 45 ose 50, ose
 - c) SEK ID Nr.: 5 dhe SEK ID Nr.: 30, ose SEK ID Nr.: 10 dhe SEK ID Nr.: 35, ose SEK ID Nr.: 15 dhe SEK ID Nr.: 40, ose SEK ID Nr.: 20 dhe SEK ID Nr.: 45, ose SEK ID Nr.: 25 dhe SEK ID Nr.: 50 si VH CDR3 dhe VL CDR3 përkatësisht.
6. Një antitrup sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku antitrupi përmban

- (i) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 3, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 4, një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 5, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 28, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 29, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 30,
- (ii) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 8, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 9 , një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 10, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr. 33, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 34, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 35,
- (iii) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 13, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 14, një VH CDR3 që ka sekuencën siç është përcaktuar në SEK ID Nr.: 15, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 38, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 39, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 40,
- (iv) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 18, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 19, një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 20, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 43, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 44, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr: 45, ose
- (v) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 23, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 24, një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 25, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr. 48, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 49, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 50.

7. Një antitrup sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, që përmban

- (i) një rajon VH që përfshin sekuencën e SEK ID Nr.: 2, 7, 12, 17 ose 22, ose
- (ii) një rajon VH që ka të paktën 80% identitet, si p.sh., 90% ose 95% ose 97% ose 98% ose 99% ose 100% identitet për sekuencën e rajonit VH, të përcaktuar në SEK ID Nr.: 2, 7, 12, 17 ose 22,
- (iii) një rajon VL që përfshin sekuencën e SEK ID Nr.: 27, 32, 37, 42 ose 47, ose
- (iv) një rajon VL që ka të paktën 80% identitet, si p.sh., 90% ose 95% ose 97% ose 98% ose 99% ose 100% identitet për një sekuencë të rajonit VL të zgjedhur nga grupi i përbërë nga: SEK ID Nr.: 27, 32, 37, 42 ose 47.

8. Një antitrup sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, që përmban

- (i) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 2, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 27 ,
- (ii) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 7, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 32,
- (iii) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 12, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 37,
- (iv) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 17, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 42, ose

(v) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 22, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 47.

9. Një antittrup i izoluar që lidhet me CD38 humane (SEK ID Nr.: 52), ku antitrupi i izoluar përmban

(i) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 3, një VH CDR2 që ka sekuencën siç është përcaktuar në SEK ID Nr.: 4, një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 5, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 28, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 29, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 30,

(ii) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 8, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 9, një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 10, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr. 33, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr: 34, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 35,

(iii) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 13, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 14, një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 15, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 38, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 39, një VL CDR3 që ka sekuencën siç është përcaktuar në SEK ID Nr.: 40,

(iv) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 18, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 19, një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 20, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 43, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 44, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 45,

(v) një VH CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 23, një VH CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 24, një VH CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 25, një VL CDR1 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr. 48, një VL CDR2 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 49, një VL CDR3 që ka sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 50, ose

(vi) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 2, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 27,

(vii) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 7, dhe një rajon VL që përmban çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 32,

(viii) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 12, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 37,

(ix) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 17, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 42, ose

(x) një rajon VH që përfshin sekuencën siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 22, dhe një rajon VL që përfshin çdo sekuencë siç përcaktohet në SEK ID Nr.: 47.

10. Një antittrup i izoluar sipas pretendimit 9, që përmban

(i) një rajon VH që përfshin sekuencën SEK ID Nr.: 2, 7, 12, 17 ose 22, ose

(ii) një rajon VH që ka të paktën 80% identitet, të tillë si 90%, ose 95%, ose 97%, ose 98%, ose 99% ose 100% identitet për sekuencën e rajonit VH, të përcaktuar në SEK ID Nr.: 2, 7, 12, 17 ose 22,

(iii) një rajon VL që përfshin sekuencën SEK ID Nr.: 27, 32, 37, 42 ose 47, ose

(iv) një rajon VL që ka të paktën 80% identitet, të tillë si 90%, ose 95%, ose 97%, ose 98%, ose 99% ose 100% identitet për një sekuencë të rajonit VL të zgjedhur nga grupi i përbërë nga: SEK ID Nr.: 27, 32, 37, 42 ose 47.

11. Antitropi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku antitropi është i aftë të indikojë citotoksicitetin qelizor të varur nga antitropi (ADCC), siç ndodh në qelizat Daudi, mundësisht me një vlerë EC_{50} prej 5 nM ose më pak, p.sh. 1 nM ose më pak, siç është 0.2 nM ose më pak, siç përcaktohet me metodën e përshkruar në Shembullin 6.

12. Antitropi sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku antitropi përmban një ose më shumë nga karakteristikat e mëposhtme

(i) nuk është i aftë të shkaktojë citotoksicitet të varur nga komplementi (CDC) në qelizat CHO-CD38,

(ii) lidhet me CD38 humane me një K_D prej 10^{-8} M ose më të vogël, mundësisht me një K_D prej 10^{-9} M ose më të vogël, siç përcaktohet nga teknologjia e rezonancës plazmatike sipërfaqësore,

(iii) është një antitrop monovalent human, dhe / ose

(iv) është një antitrop IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE ose IgM i plotë në gjatësi, i tillë si një antitrop IgG1, mundësisht një antitrop IgG1, κ ose një antitrop IgM, mundësisht një antitrop IgM, κ .

13. Një antitrop sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, i cili përmban një nga shumë karakteristikat e mëposhtme

(i) pengon sintezën e katalizuar CD38 të cGDPR me të paktën 25%, me të paktën 30% pas 90 minutash në një përqendrim prej 3 $\mu\text{g/ml}$ siç përcaktohet me metodën spektrofotometrike të përshkruar në Shembullin 8 të specifikimit,

(ii) pengon sintezën e katalizuar CD38 të cADPR me të paktën 25%, me të paktën 30% pas 90 minutash në një përqendrim 3 $\mu\text{g/ml}$ siç përcaktohet me metodën HPLC të përshkruar në Munshi et al., J. Biol. Chem. 275, 21566-21571 (2000), ose

(iii) stimulon aktivitetin e hidrolazës së CD38 me të paktën 25%,

(iv) stimulon aktivitetin e hidrolazës NAD të CD38 me të paktën 25%,

(v) stimulon aktivitetin e cADPR-hidrolazës të CD38 me të paktën 25%, dhe / ose

(vi) inhibon aftësinë e CD38 për të katalizuar formimin, përmes një reaksioni me bazë shkëmbimi, të NAADP me një IC_{50} nën 0,5 $\mu\text{g/ml}$, të tilla si nën 0.2 $\mu\text{g/ml}$ me metodën e përshkruar në Shembullin 8 të specifikimit.

14. Një konjugat antitrop-medikament që përmban një antitrop sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, ku antitropi është konjuguar në një agjent citotoksik, një radioizotop ose një medikament.

15. Një antitrop bispecifik që përmban një antitrop sipas secilit prej pretendimeve 1-13 dhe një antitrop të dytë specifik lidhës për një qelizë efektive humane ose një antigjen kancerogjen.

16. Një acid nukleik i izoluar që kodon një antitруп sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme.
17. Një vektor i shprehjes që përfshin një sekuencë nukleotide që kodon një ose më shumë prej sekuencave të aminoacideve sipas secilit prej pretendimeve 4-8.
18. Një qelizë pritëse eukariote ose prokariote rekombinuuese e cila prodhon një antitруп siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1-13.
19. Një përbërje farmaceutike që përmban një antitруп siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1-13, një konjugues antitруп-medikament sipas pretendimit 14, një antitруп bipeçifikues sipas pretendimit 15, ose një vektor shprehjeje sipas pretendimit 17 dhe një bartës farmaceutikisht të pranueshëm.
20. Antitrupi siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1-13, për përdorim si një medikament.
21. Një antitруп sipas secilit prej pretendimeve 1-13, për përdorim në trajtimin e një çrregullimi të zgjedhur nga artriti reumatoid, leuçemia limfocitike kronike (CLL), leuçemia limfoblastike akute (ALL), leuçemia akute mielogjene (të rriturit) (AML), limfoma e qelizave të mantelit, limfoma folikulare, limfoma e qelizave të mëdha B difuze, dhe mieloma e shumëfishtë.
22. Një metodë për prodhimin e një antitrupi anti-CD38 sipas secilit prej pretendimeve 1-13, ku kjo metodë përfshin hapat e
- a) kultivimit të një qelize pritëse sipas pretendimit 18, dhe
 - b) pastrimin e antitrupave anti-CD38 nga medium i kulturës.
23. Një metodë për zbulimin e pranisë së antigjenit CD38, ose një qelizë që shpreh CD38, në një mostër që përfshin:
- kontaktin e mostrës me një antitруп sipas secilit prej pretendimeve 1-13 në kushte që lejojnë formimin e një kompleksi midis antitrupit dhe CD38; dhe
 - analizimin nëse është formuar një kompleks.
24. Një pajisje për zbulimin e pranisë së antigjenit CD38, ose një qelizë që shpreh CD38, në një mostër, ku kjo pajisje përmban një antitруп sipas secilit prej pretendimeve 1-13 dhe udhëzimet për përdorimin e pajisjes.
25. Një antitруп anti-idiotip i cili lidhet me një antitруп sipas secilit prej pretendimeve 1-13.

(97) EP3307734 / 27/11/2019

(96) 16731721.3 / 08/06/2016

(22) 23/12/2019

(21) AL/P/ 2019/896

(54) **MODULATORËT E RECEPTORËVE NUKLEAR (ROR) PËR TRAJTIMIN E SËMUNDJEVE INFLAMATORE DHE AUTOIMUNE**

24/02/2020

(30) 201562257806 P 20/11/2015 US; 201662343905 P 01/06/2016 US and PCT/IB2015/001693 09/06/2015 WO

(71) AbbVie Inc.

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, US

(72) ARGIRIADI, Maria, A. (15 Sadie Hutt Lane, Southborough, MA 01772); BREINLINGER, Eric, C.

(54 Hanson Road, Charlton, MA 01507); CUSACK, Kevin, P. (115 Jennifer Drive, Holden, MA 01520);

HOBSON, Adrian, D. (25 Holman Street, Shrewsbury, MA 01545); POTIN, Dominique (23 Chemin de

Daix, 21240 Talant); BARTH, Martine (20 rue Claude deschault, 21380 Asnières les Dijon);

AMAUDRUT, Jérôme (30 boulevard Rembrandt, 21000 Dijon); POUPARDIN, Olivia (11 promenade du

fort, 21490 Varios et Chaignot); MOUNIER, Laurent (3 Route de Savigny, 21380 Marsannay le Bois)

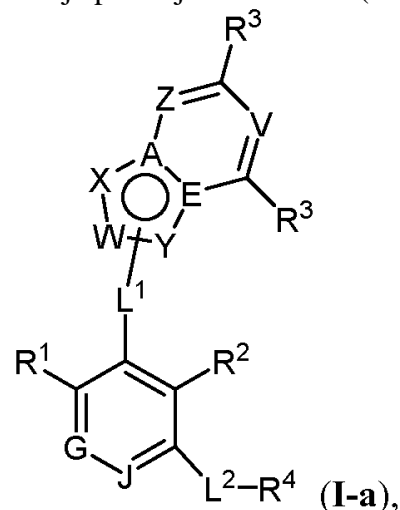
;KORT, Michael, E. (507 Green Avenue, Lake Bluff, IL 60044)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I-a):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,
ku:

G dhe J janë në mënyrë të pavarur CH ose N;

W është C ose CR^a, L¹ është e lidhur me W ose Y; dhe

A dhe E janë në mënyrë të pavarur C ose N me kusht që të dyja nuk janë N;

V është CR³ ose N;

X është CR^a, NR^a, N, ose O;

Y është C, CR^a, NR^a, N, O ose S;

Z është CR³ ose N; ose

W është N ose NR^a, L¹ është e lidhur me W ose Y; dhe

A dhe E janë në mënyrë të pavarur C ose N me kusht që të dyja nuk janë N;

V është CR³ ose N;

X është CR^a, NR^a, ose N;

Y është C, CR^a, ose N;

Z është CR³ ose N; ose

L¹ është -CH₂- ose -C(O)-;

L² është -C(O)-;

R¹ dhe R² janë në mënyrë të pavarur halogjen, -O-(C₁-C₃)alkil, ciklopropil, ose (C₁-C₃)alkil; secila R³ është në mënyrë të pavarur H, -CF₃, -CN, halogjen, -OCHF₂, -OCF₃, -C(O)N(R^e)₂, -NR^eCOR^e, -(C₁-C₃)alkil, -O-(C₁-C₃)alkil, -S-(C₁-C₃)alkil, (C₃-C₆)cikloalkil, ose morfolinil;

R⁴ është (C₁-C₆)alkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halo, -CO₂H, dhe -CO₂(C₁-C₄)alkil; ose

R⁴ është -NH-CH₂-tetrahidro-2H-pirani zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -OH dhe -O(C₁-C₄)alkil; ose

R⁴ është -N(H)-(C₃-C₆)cikloalkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga F, -OH, -COOH, dhe -CO₂(C₁-C₄)alkil; ose

R⁴ është (C₃-C₆)cikloalkil zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga F, -OH, -COOH, dhe -CO₂(C₁-C₄)alkil; ose

R⁴ është azabiciklo[2.2.1]heptanil ose azabiciklo[3.1.0]heksanil, secili i zëvendësuar në mënyrë opsionale me -CO₂H ose -CO₂(C₁-C₄)alkil; ose

R⁴ është azaspiro[3.3]heptanil zëvendësuar në mënyrë opsionale -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃; ose

R⁴ është 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanil, ose 2-oksa-8-azaspiro[4.5]dekanil, secili i zëvendësuar në mënyrë opsionale me -CH₂CO₂H; ose

R⁴ është azetidini zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose dy zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -CH₃, -OH, -OCH₃, -(C₁-C₄)alkilen-OH, -CH₂OCH₃, -(C₁-C₄)alkilenO(C₁-C₄)alkil, -CO₂(C₁-C₄)alkil, -CO₂H, -(C₁-C₄)alkilen-CO₂H, -(C₁-C₄)alkilen-CO₂-(C₁-C₄)alkil, -N(CH₃)₂, dhe grupe piperidinil; ose

R⁴ është 1,2-diazepanil ose 1,4-diazepanil, secili i zëvendësuar në mënyrë opsionale me -(C₁-C₄)alkilen-OH; ose

R⁴ është morfolinil zëvendësuar në mënyrë opsionale =O; ose

R⁴ është piperazinil, piperidinil, ose piperidinil, secili zëvendësuar në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur në mënyrë të pavarur nga -halo, -CN, -(C₁-C₄)alkil, -CH₂-ciklopropil, -(C₁-C₄)alkilen-F, -CF₃, -CH₂CF₃, -COOH, -(C₁-C₄)alkilenCOOH, -CH(OH)CO₂H, -COCH₃, -CO₂(C₁-C₄)alkil, -CH(OH)CO₂CH₃, -(C₁-C₄)alkilenC(=O)O(C₁-C₄)alkil, -(C₁-C₄)alkilen-OH, -OH, -O(C₁-C₄)alkil, -(C₁-C₄)alkilenO(C₁-C₄)alkil, -O(C₁-C₄)alkilenCO₂H, -O(C₁-C₄)alkilenC(=O)O(C₁-C₄)alkil, -CONHCH₃, -SO₂-(C₁-C₄)alkil, -NH₂, -NH(C₁-C₄)alkil, -N((C₁-C₄)alkil)₂, acid ciklobutankarboksilik, dhe oksetanil;

secila R^a është në mënyrë të pavarur H, -C(O)CH₃, zëvendësuar në mënyrë opsionale (C₁-C₆)alkil, zëvendësuar në mënyrë opsionale (C₃-C₆)cikloalkil ose -S(O)₂-fenil; dhe

R^e është në mënyrë të pavarur H ose -(C₁-C₃)alkil;

me kusht që jo më shumë se dy nga A, E, Ë, X dhe Y janë N.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku R¹ dhe R² janë të dyja halo ose -CH₃.

3. Përbërja sipas pretendimeve 1 ose 2, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku Ë është C ose CH, A është C, dhe E është C.

4. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku G është CH.

5. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku J është CH.

6. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

W është CH;

X është CR^a, ku R^a është H ose -CH₃;

Y është N;

A është C;

E është C;

V është CR^3 , ku R^3 është H;
 Z është N ose CR^3 , ku R^3 është H, $-CH_3$, ose $-CF_3$;
 L^1 është e lidhur me Y;
 L^1 është $-CH_2-$ ose $-C(O)-$;
 L^2 është $-C(O)-$;
 R^1 është $-Cl$ ose $-CH_3$;
 R^2 është $-Cl$ ose $-CH_3$;
 secila R^3 është në mënyrë të pavarur H, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-SCH_3$, ose ciklopropil;
 dhe R^4 është zëvendësuar në mënyrë opsionale 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil ose zëvendësuar në mënyrë opsionale piperidinil.

7. Përbërja sipas pretendimit 6, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku i zëvendësuar në mënyrë opsionale piperidinil është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga $-CH_3$, $-COOH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, ose $-OH$.

8. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

W është C;
 X është NR^a , ku R^a është H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-COCH_3$, ose $-CH_2CH(CH_3)_2$;
 Y është CR^a , ku R^a është H;
 Z është CR^3 , ku R^3 është H ose $-CH^3$;
 A është C; E është C;
 V është CR^3 , ku R^3 është H, $-CN$, $-CH_3$, ose $-CF_3$;
 L^1 është e lidhur me E;
 L^1 është $-CH_2-$ ose $-C(O)-$; L_2 është $-C(O)-$;
 R^1 është $-Cl$, $-CH_3$, ose ciklopropil;
 R^2 është $-Cl$ ose $-CH_3$;
 secila R^3 është në mënyrë të pavarur H, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, ciklopropil, ose morfolinil;
 R^4 është zëvendësuar në mënyrë opsionale (C_1-C_6)alkil, $-NH-CH_2-$ zëvendësuar në mënyrë opsionale tetrahydro-2H-piranil, $-NH-$ i zëvendësuar në mënyrë opsionale cikloheksil, azabiciklo[2.2.1] heptanil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, 3-azabiciklo[3.1.0]heksanil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, azaspiro[3.3]heptanil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, azetidinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, ciklobutil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, cikloheksil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, ciklopentil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, 1,4-diazepanil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, morfolinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, 2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptanil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, 2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonanil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, 2-oksa-8-azaspiro[4.5]dekanil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, piperazinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, piperidinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, ose pirolidinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale.

9. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

W është C;
 X është NR^a , ku R^a është H ose $-CH_3$;
 Y është CR^a , ku R^a është H;
 Z është N; A është C;
 E është C;
 V është CR^3 , ku R^3 është H;
 L^1 është e lidhur me E;
 L^1 është $-CH_2-$ ose $-C(O)-$;
 L^2 është $-C(O)-$;
 R^1 është $-Cl$;
 R^2 është $-Cl$;
 secila R^3 është në mënyrë të pavarur H, $-CH_3$, ose $-CF_3$; dhe

R⁴ është morfolinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, piperazinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale, ose piperidinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale.

10. Përbërja sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

W është CR^a, ku R^a është H;

X është O ose NR^a, ku R^a është H ose -CH₃;

Y është C;

Z është CR³, ku R³ është H ose -CF₃;

A është C;

E është C;

V është CR₃, ku R³ është H;

L¹ është e lidhur me Y;

L¹ është -CH₂-;

L² është -C(O)-;

R¹ është -Cl;

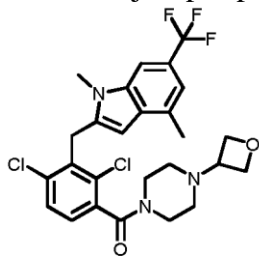
R² është -Cl;

secila R³ është në mënyrë të pavarur H, -CH₃, -CF₃, ose -OCF₃; dhe

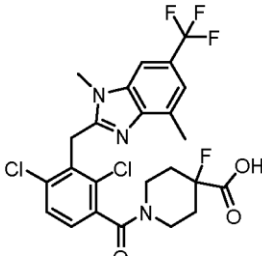
R⁴ është piperidinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale.

11. Përbërja sipas pretendimit 10 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku piperidinil i zëvendësuar në mënyrë opsionale është zëvendësuar në mënyrë opsionale nga -CH₃, -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CO₂CH₃, ose -CO₂CH₂CH₃.

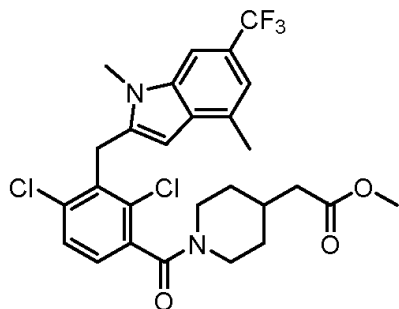
12. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përbërja është:



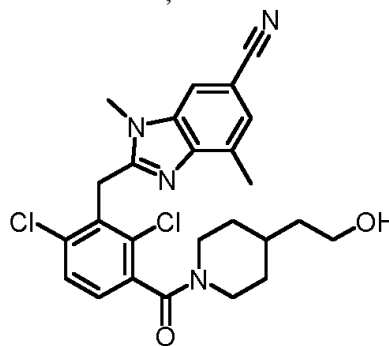
A1



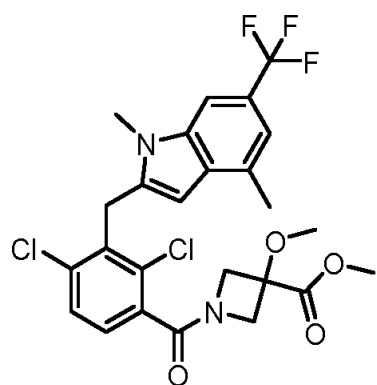
BM-1



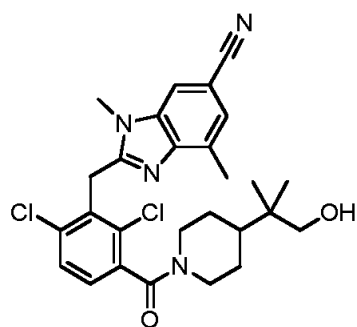
A1-1



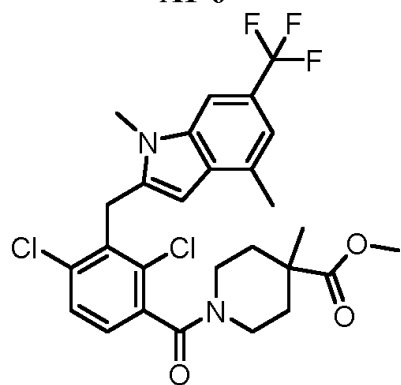
BN



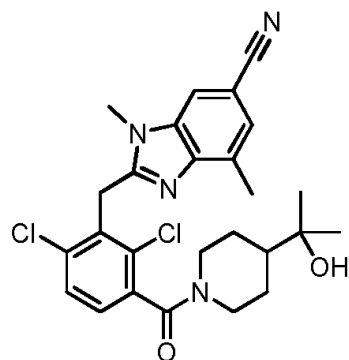
A1-6



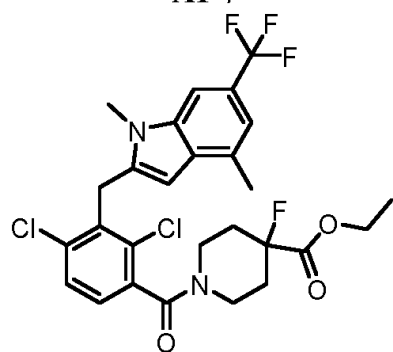
BN-6



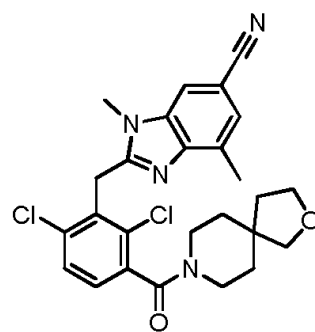
A1-7



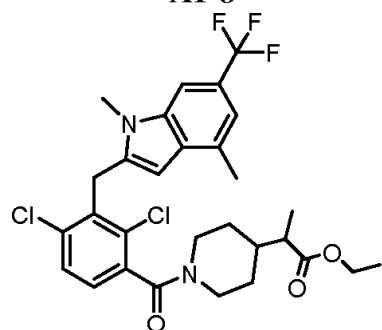
BN-7



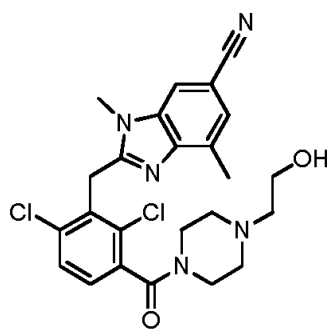
A1-8



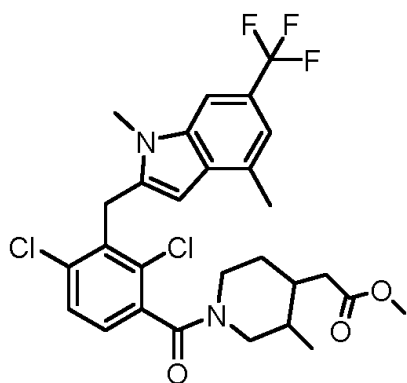
BN-8



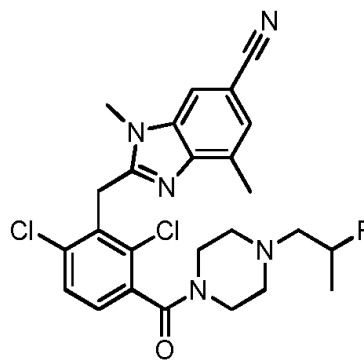
A1-9



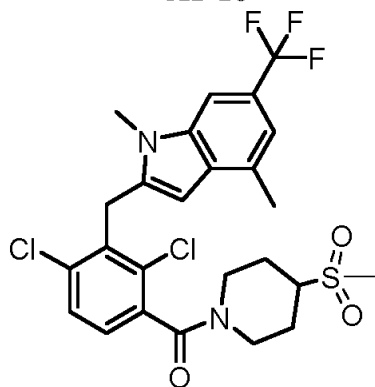
BN-9



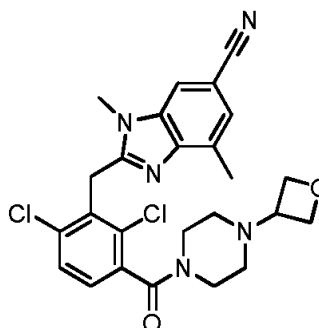
A1-10



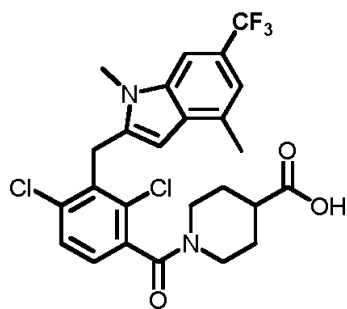
BN-10



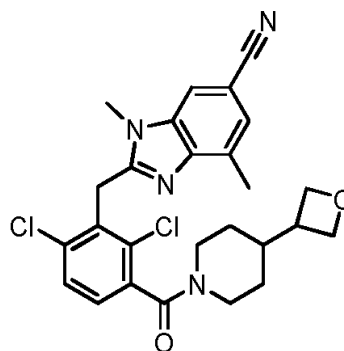
A1-11



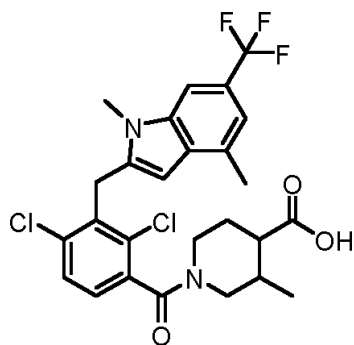
BN-11



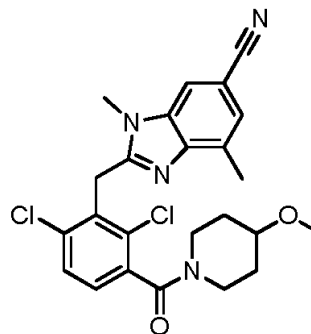
B



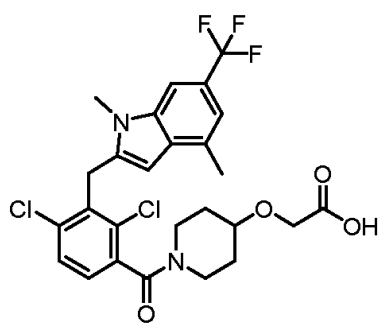
BN-12



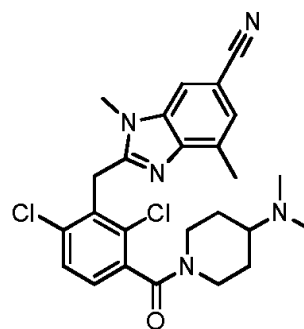
B-1



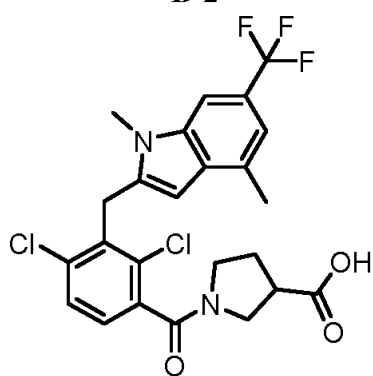
BN-13



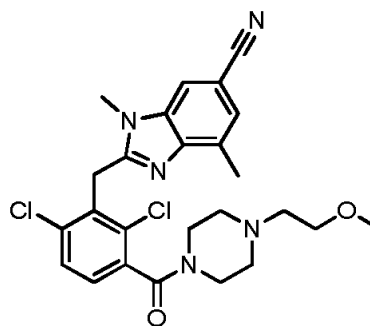
B-2



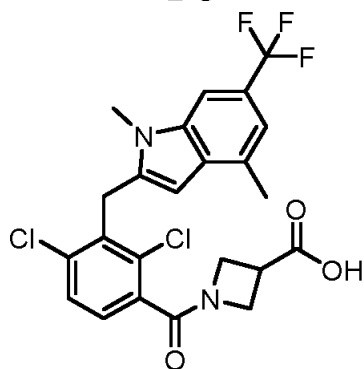
BN-14



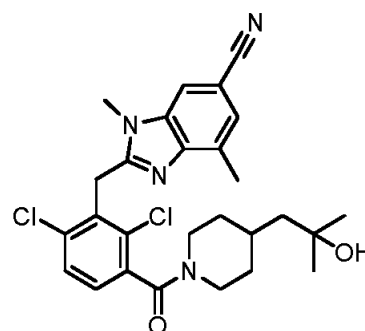
B-3



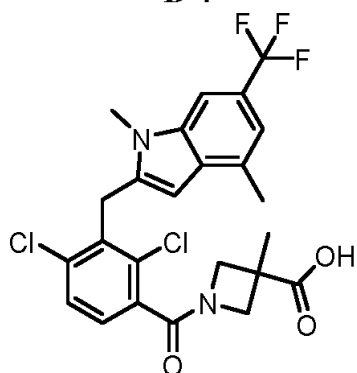
BN-15



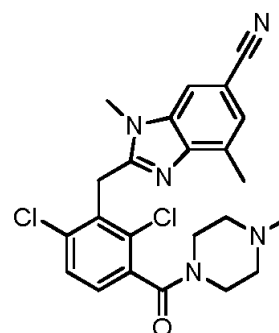
B-4



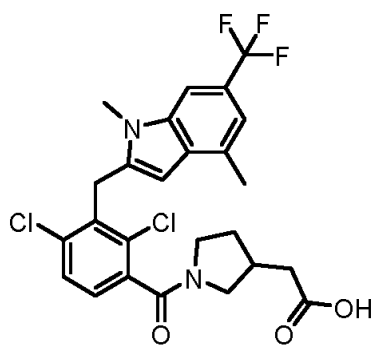
BN-16



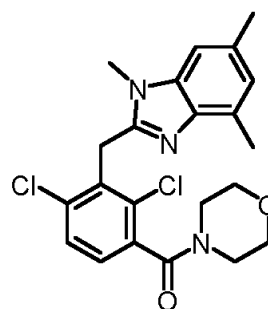
B-5



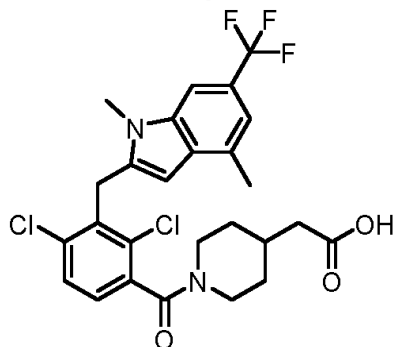
BN-17



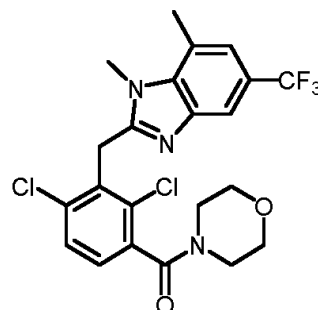
B-6



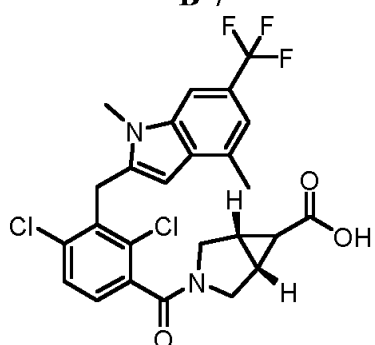
BO



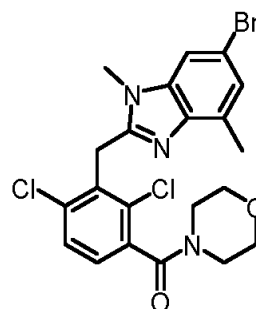
B-7



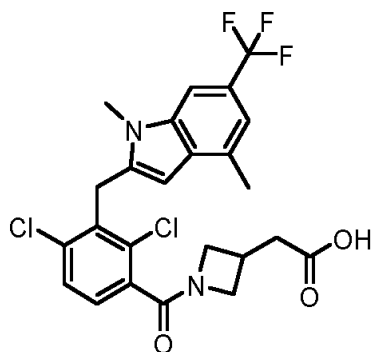
BP



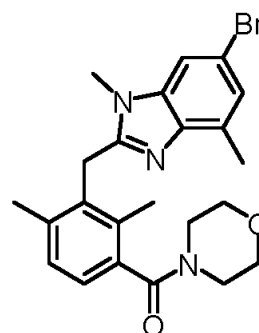
B-8



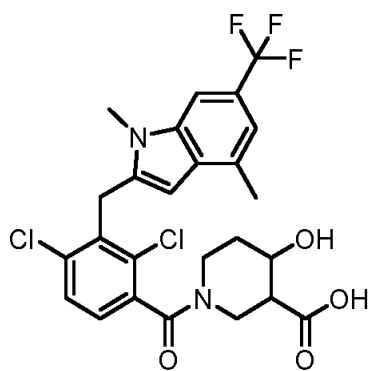
BQ



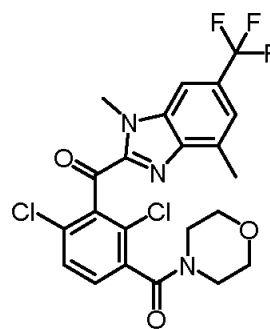
B-9



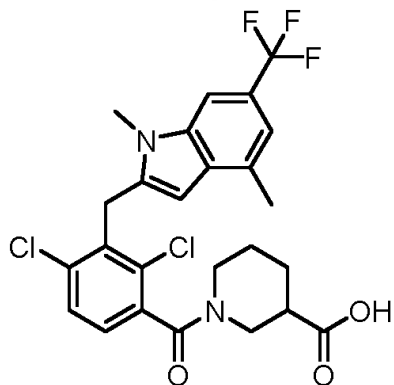
BR



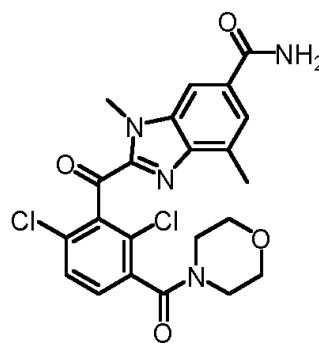
B-10



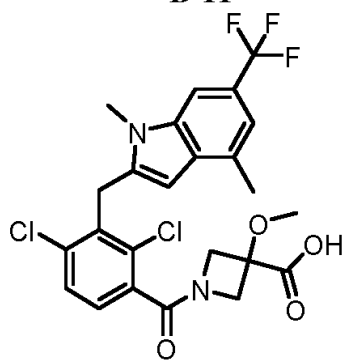
BS



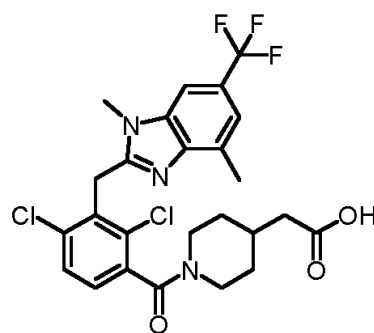
B-11



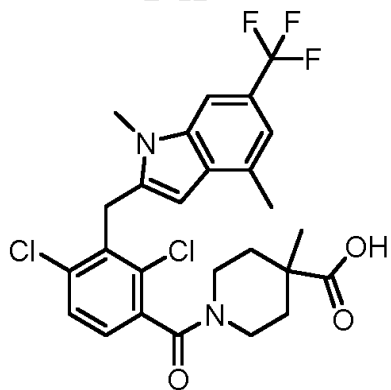
BT



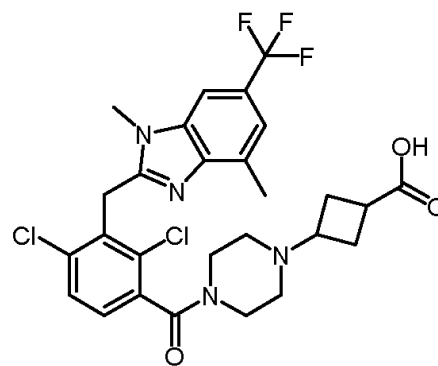
B-12



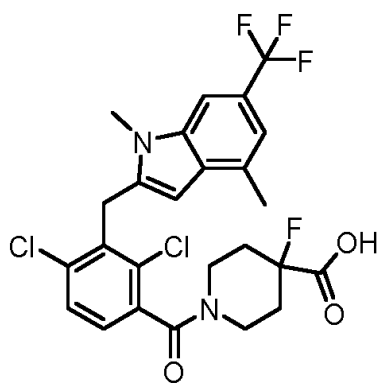
BU



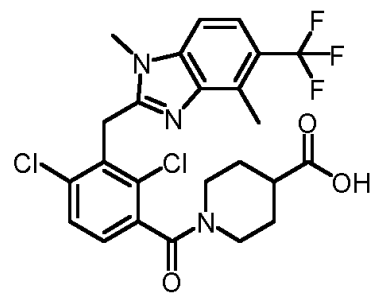
B-13



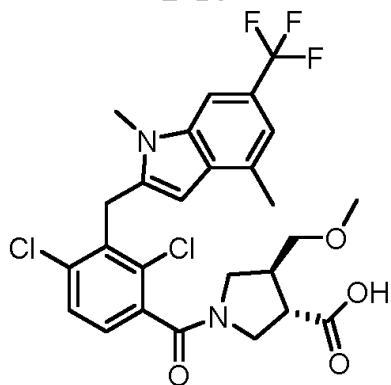
BV



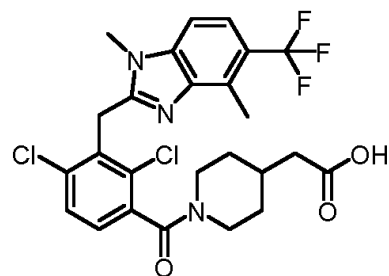
B-14



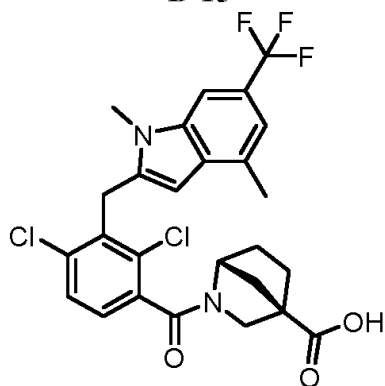
BY



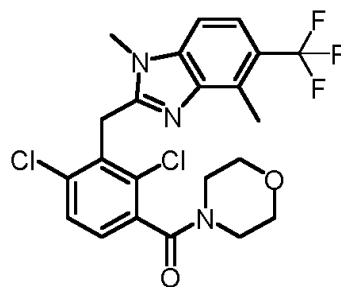
B-15



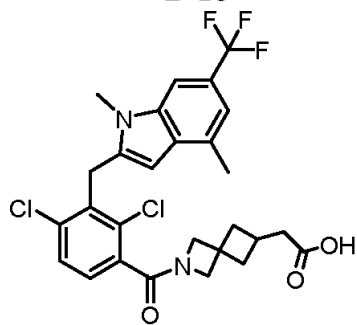
BZ



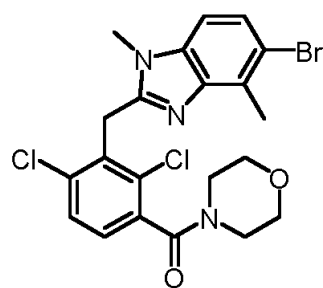
B-16



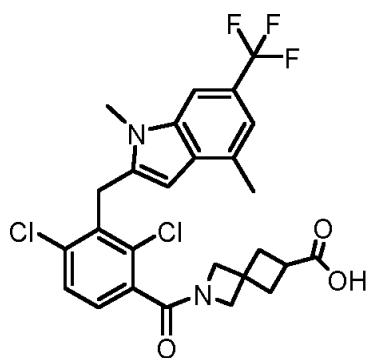
CA



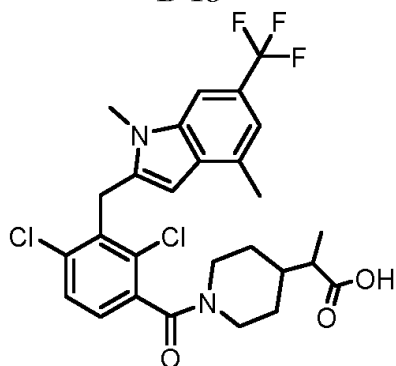
B-17



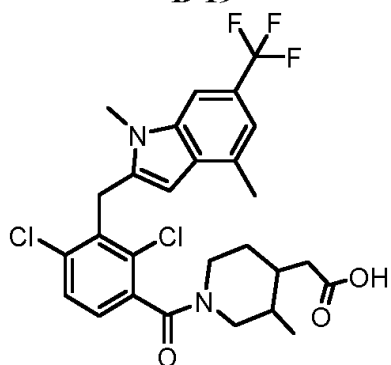
CB



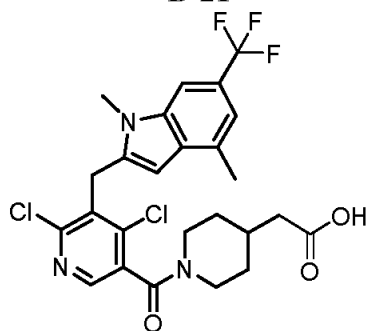
B-18



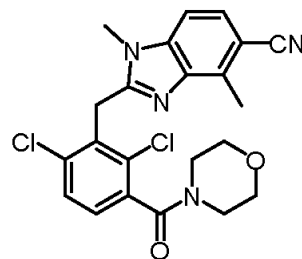
B-19



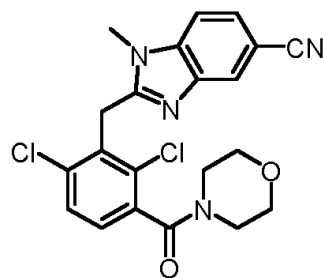
B-21



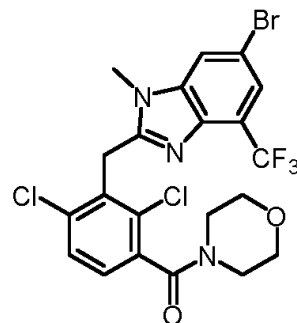
B-22



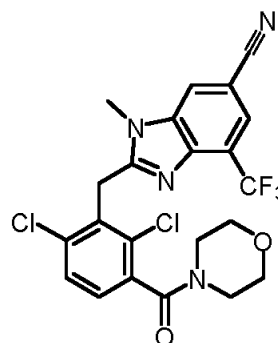
CC



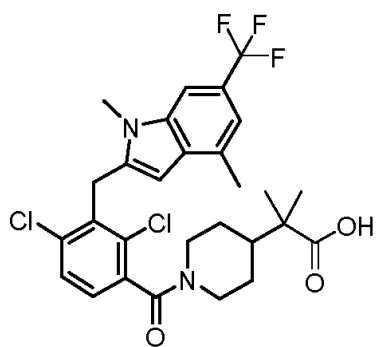
CD



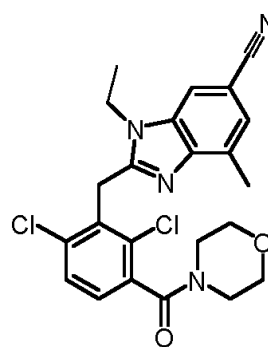
CE



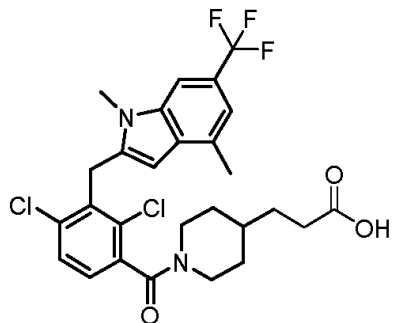
CF



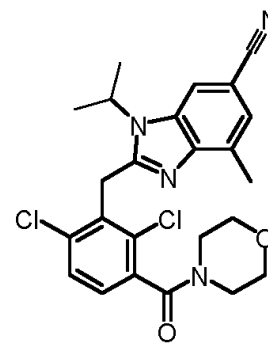
B-23



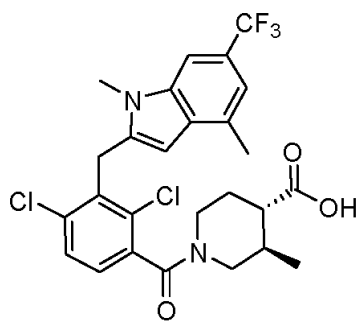
CG



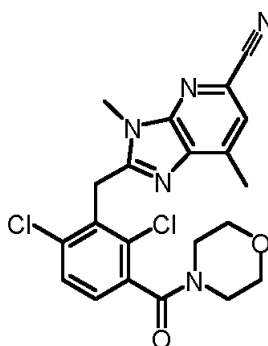
B-24



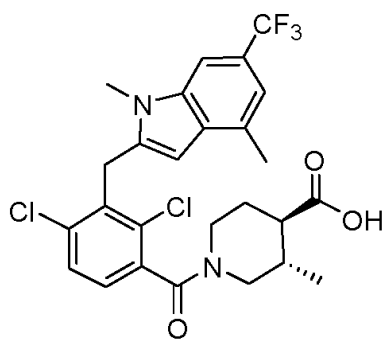
CH



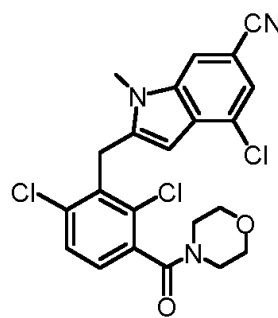
B-26



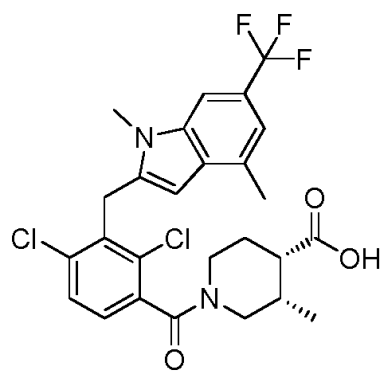
CI



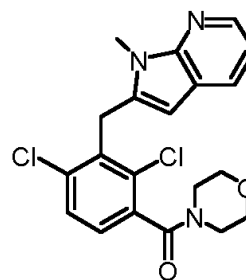
B-27



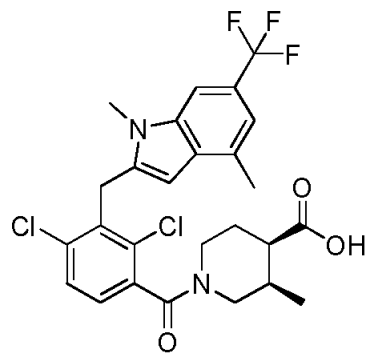
CJ



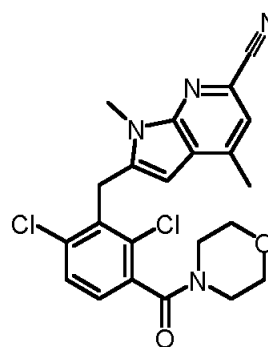
B.2



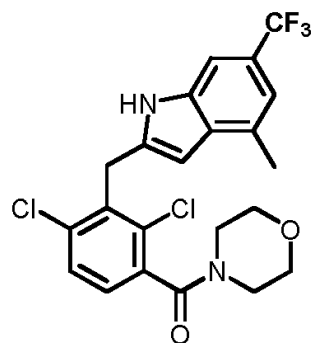
CK



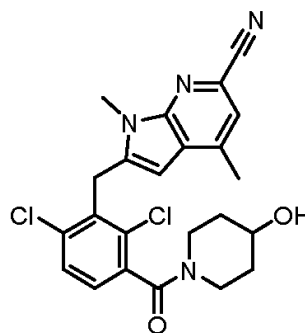
B.2



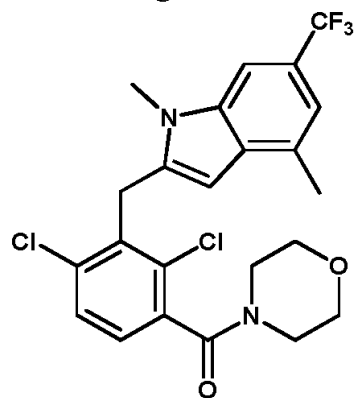
CL



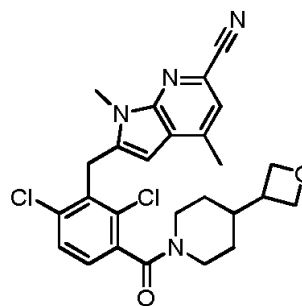
C



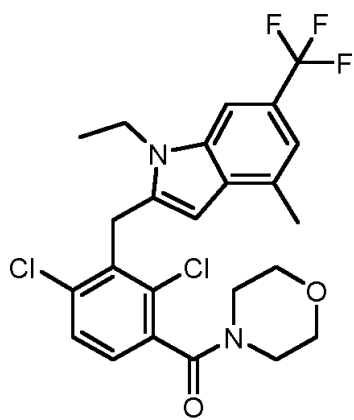
CL-1



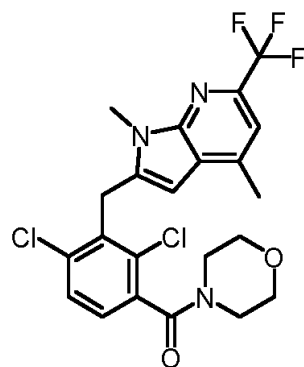
D



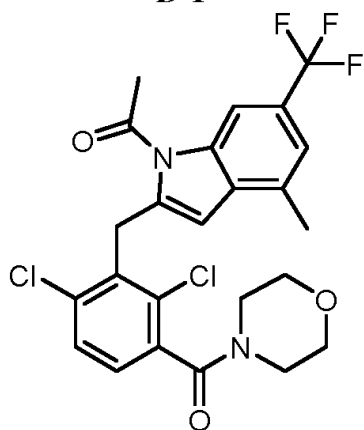
CL-2



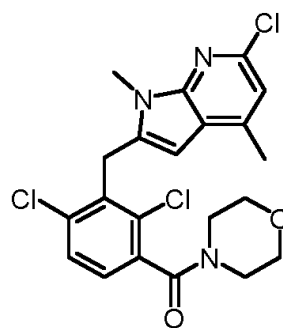
D-1



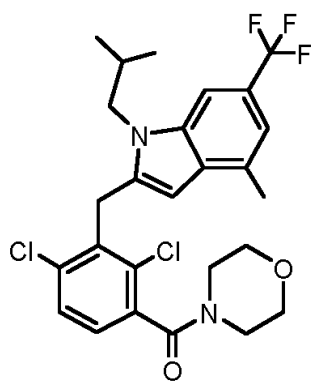
CM



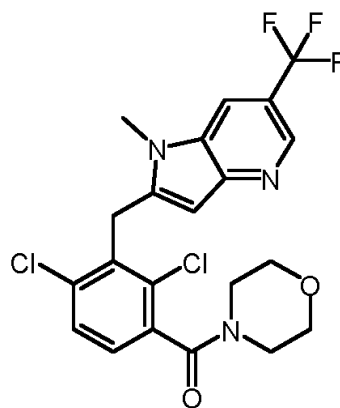
D-2



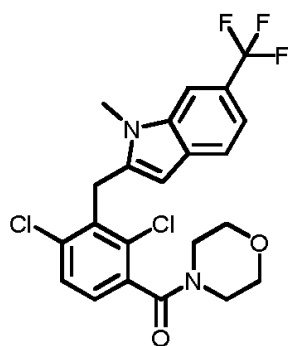
CM1



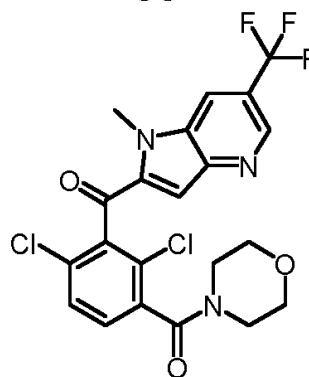
D-3



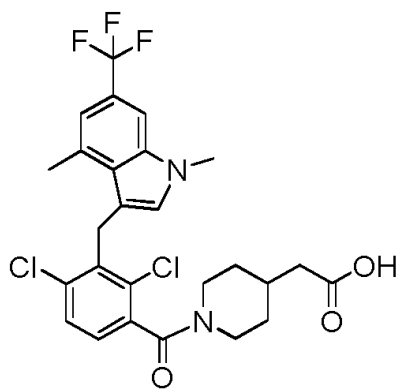
CO



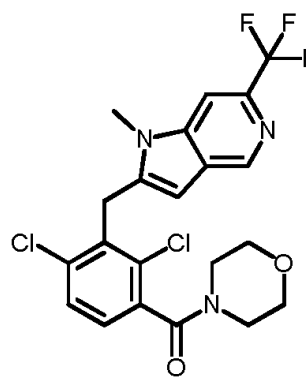
E



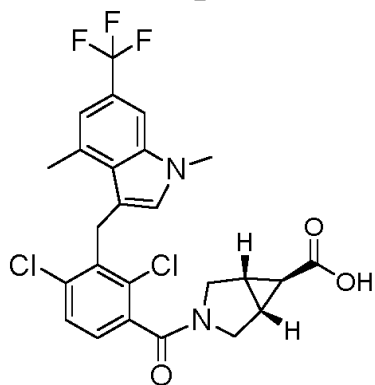
CP



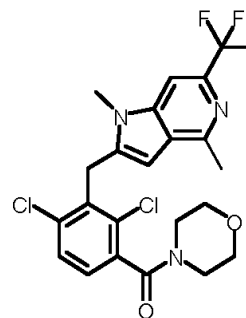
F



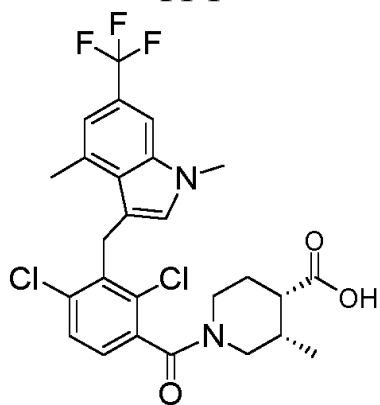
CQ



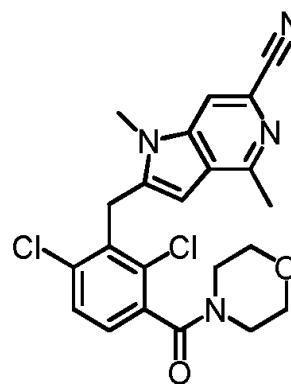
F1-1



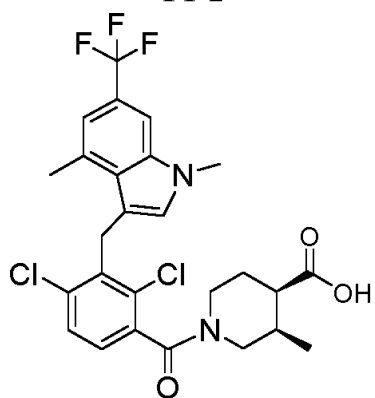
CR



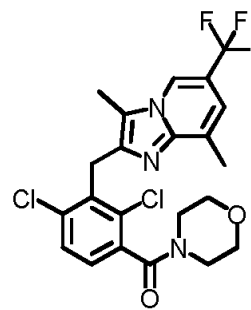
F1-2



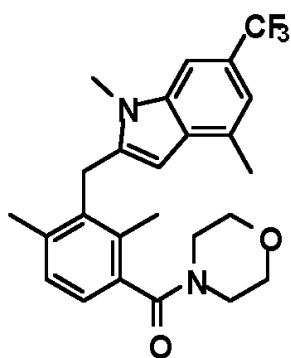
CS



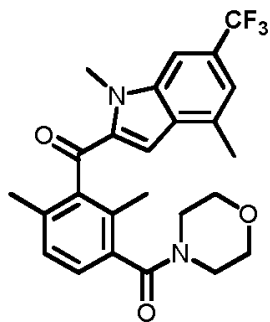
F1-3



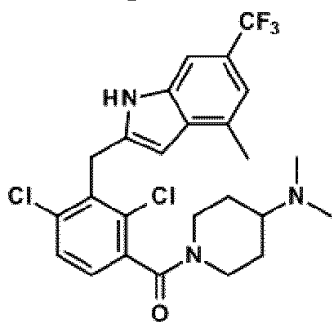
CT



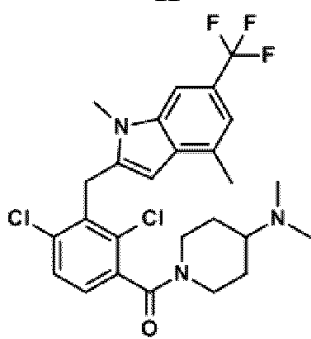
G



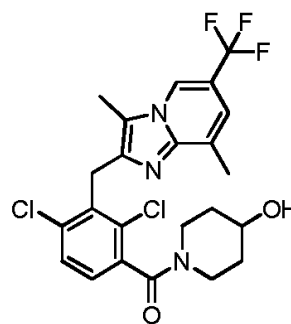
G1



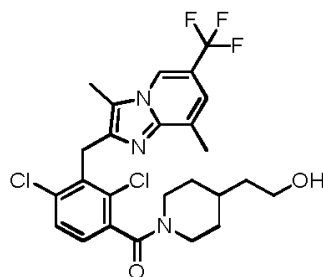
H



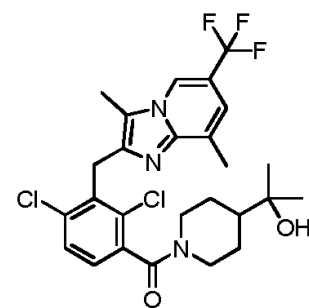
I



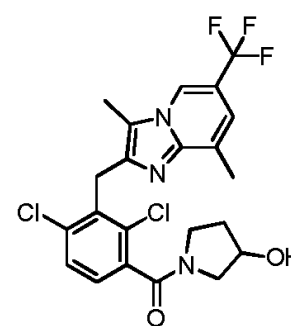
CT-1



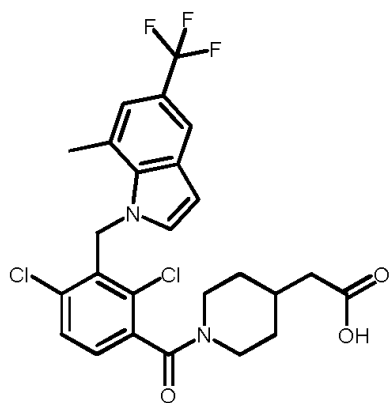
CT-2



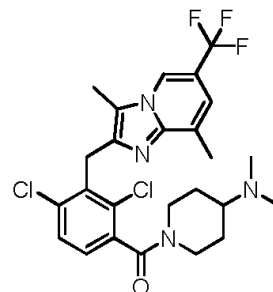
CT-3



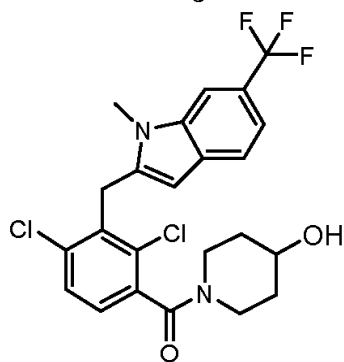
CT-4



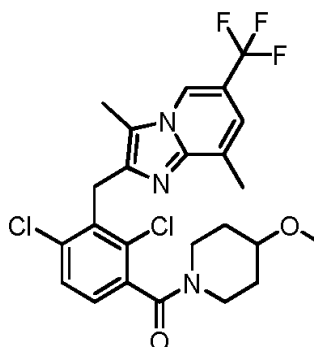
J



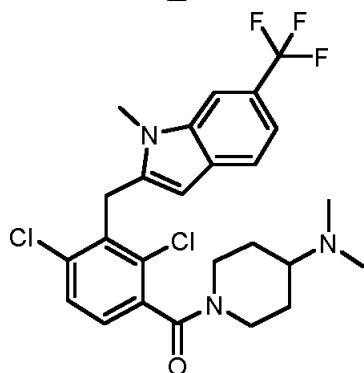
CT-5



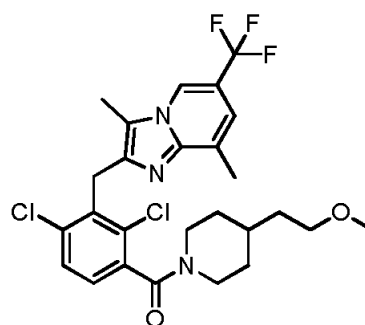
L



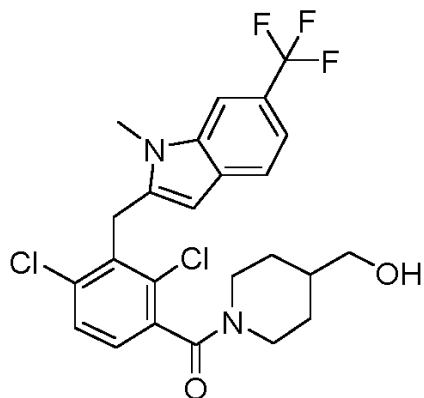
CT-6



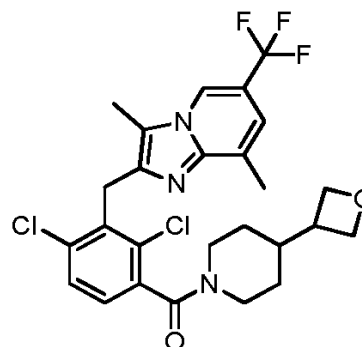
L-1



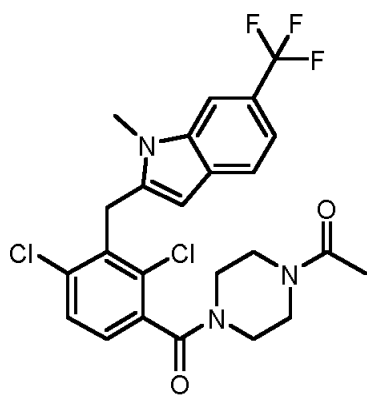
CT-7



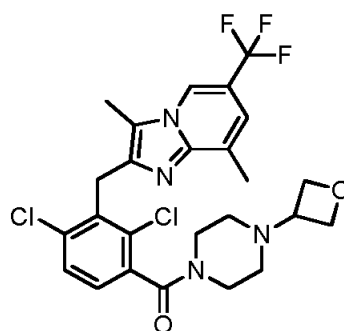
L-2



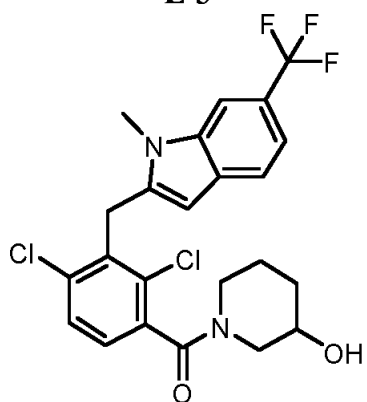
CT-8



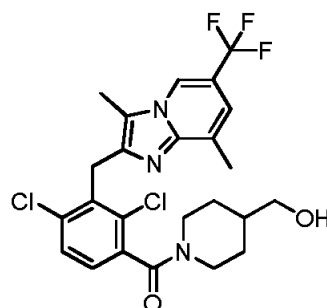
L-3



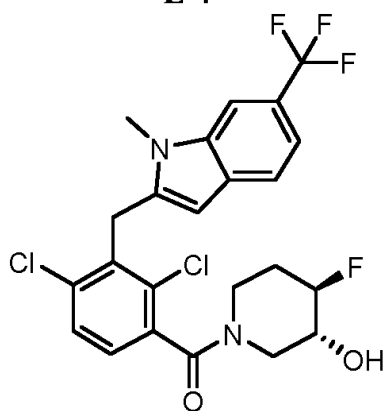
CT-9



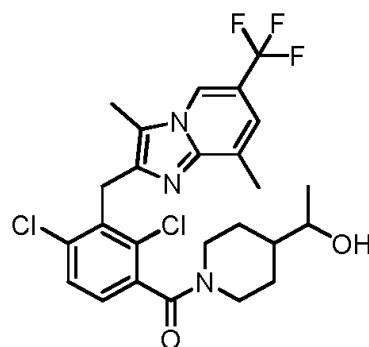
L-4



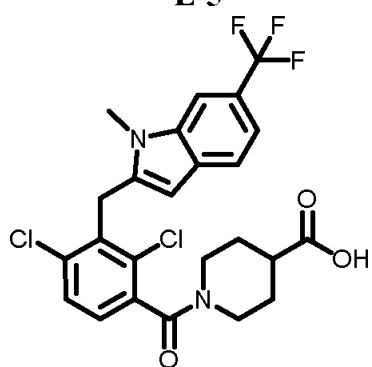
CT-10



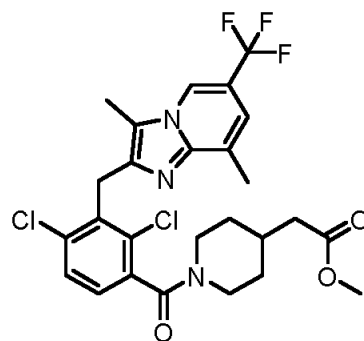
L-5



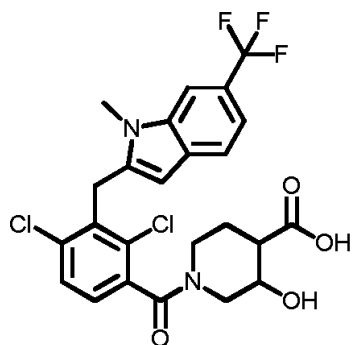
CT-11



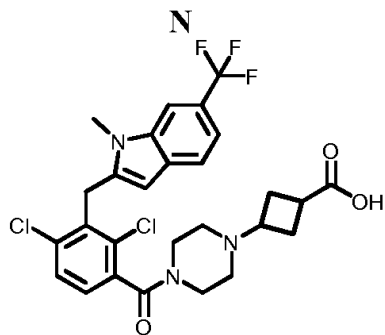
M



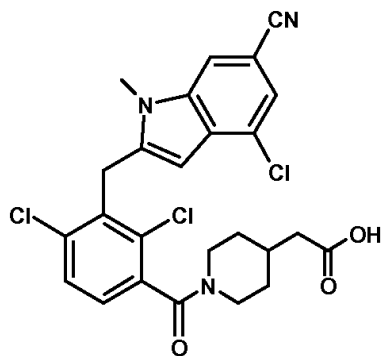
CT-12



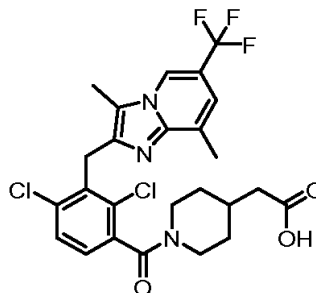
O



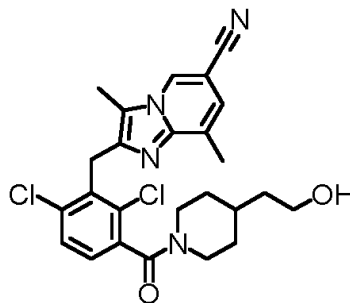
P



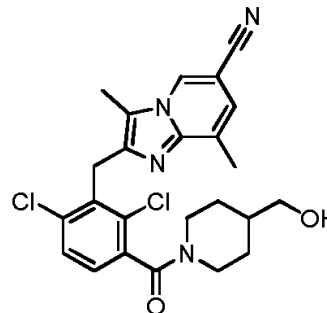
R



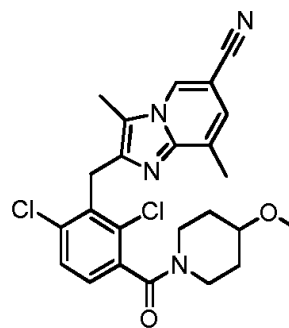
CU



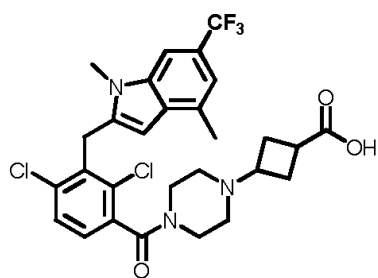
CV



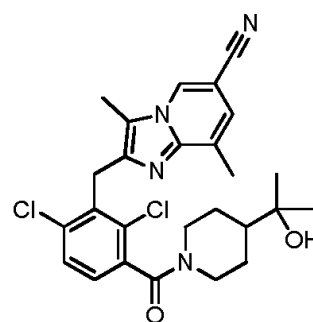
CV-1



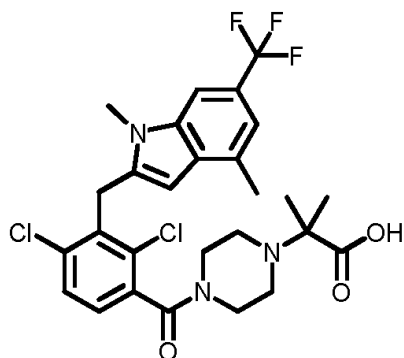
CV-2



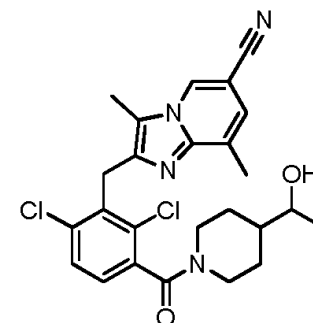
S



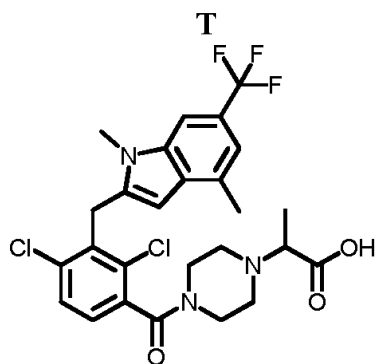
CV-3



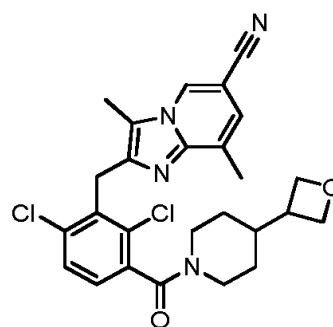
T



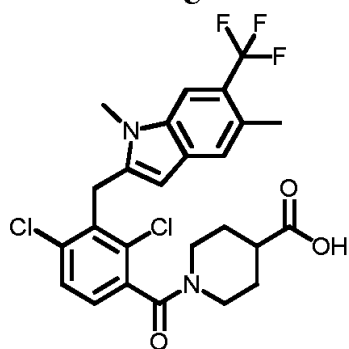
CV-4



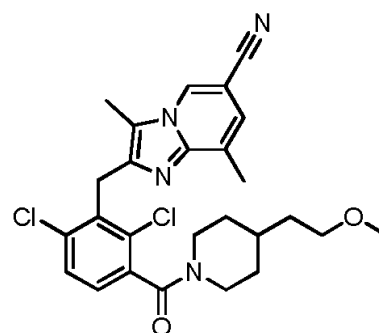
U



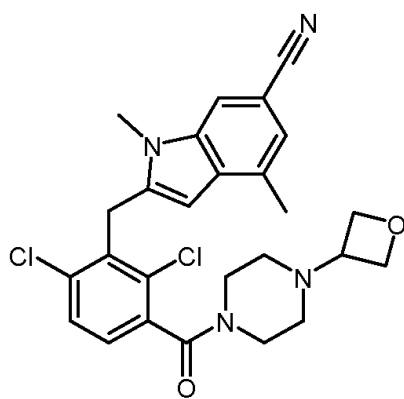
CV-5



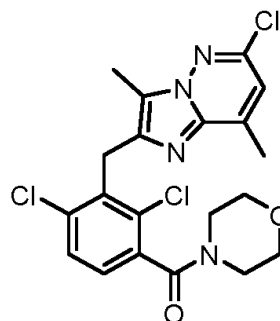
V



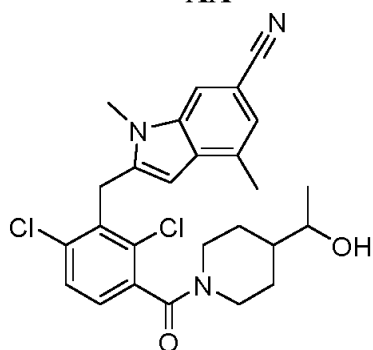
CV-6



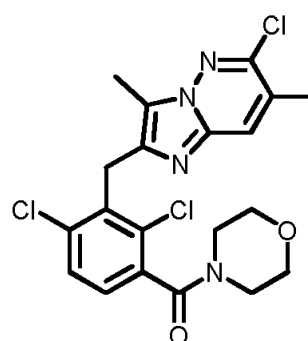
AA



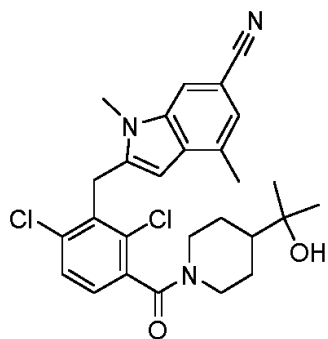
CW



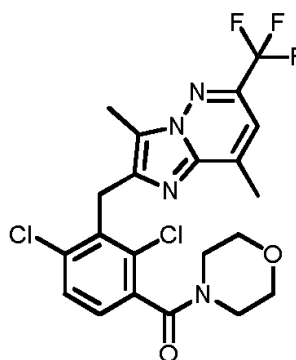
AA-1



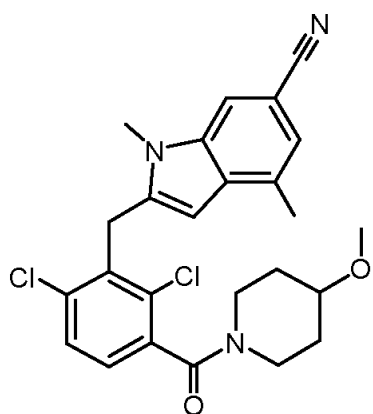
CY



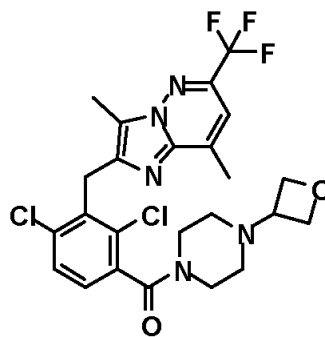
AA-2



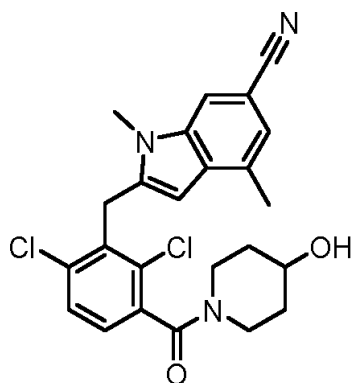
CZ



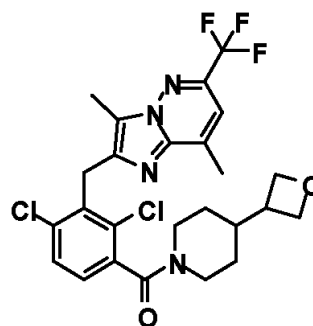
AA-3



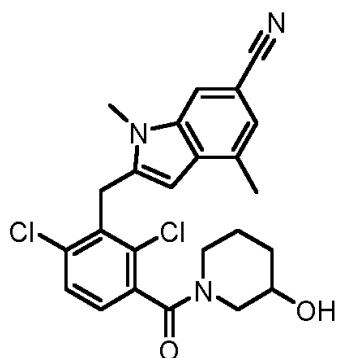
CZ-1



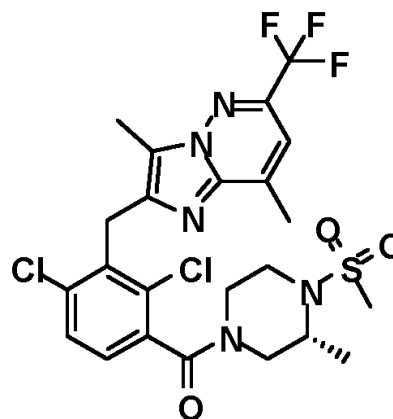
AA-4



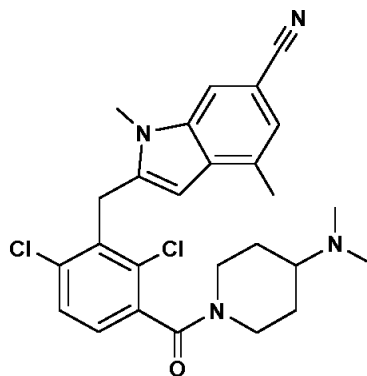
CZ-2



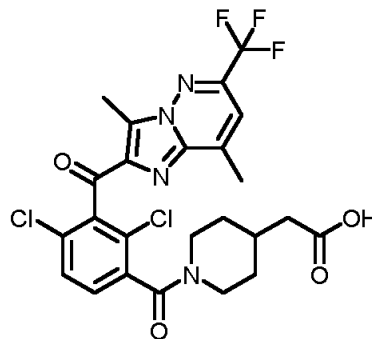
AA-5



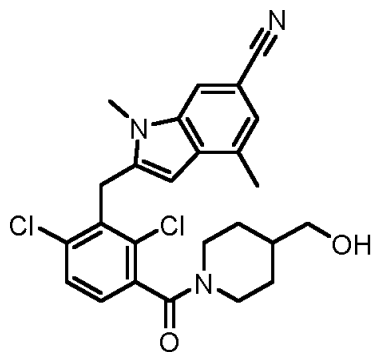
CZ-3



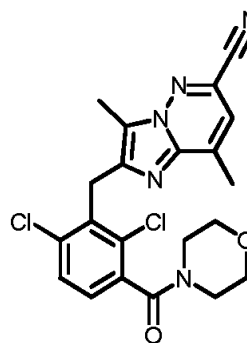
AA-6



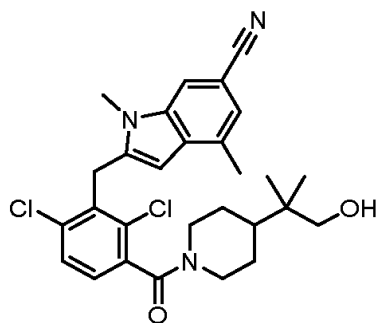
CZ-1A



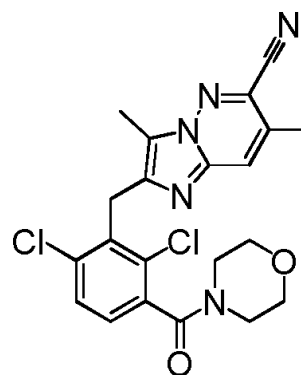
AA-7



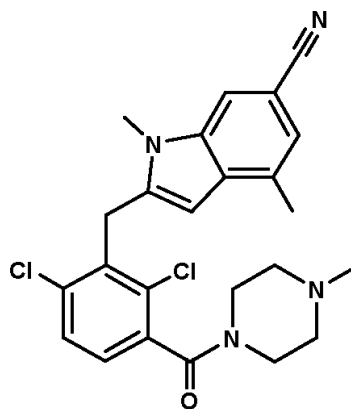
DA



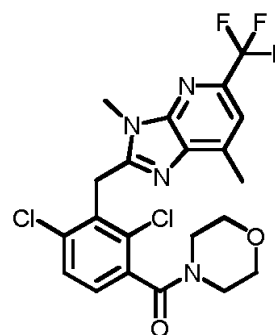
AA-8



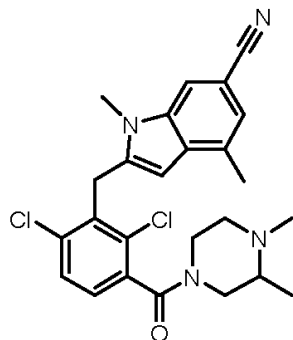
DB



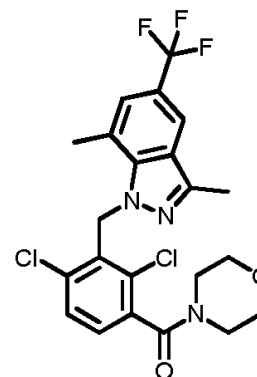
AA-9



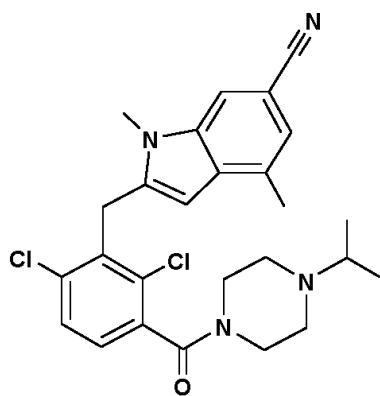
DC



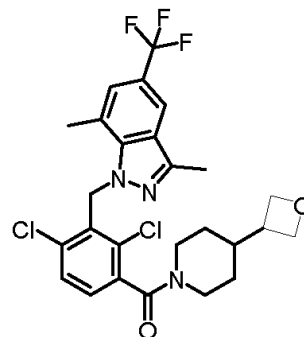
AA-10



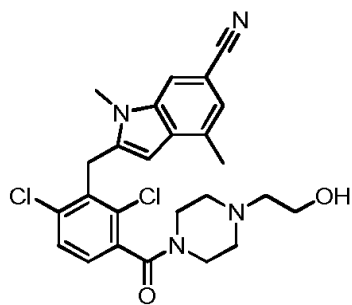
DD



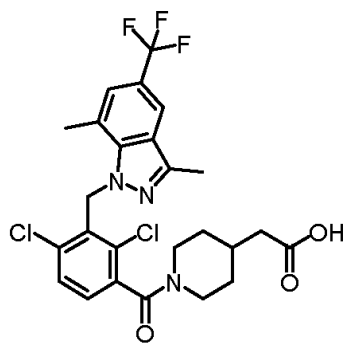
AA-11



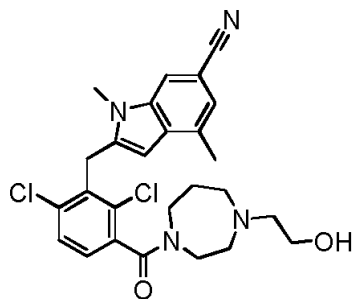
DD-1



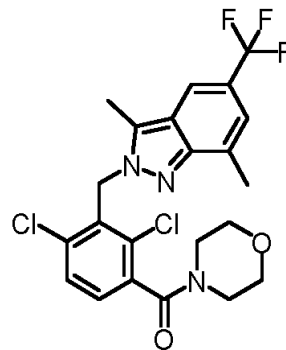
AA-12



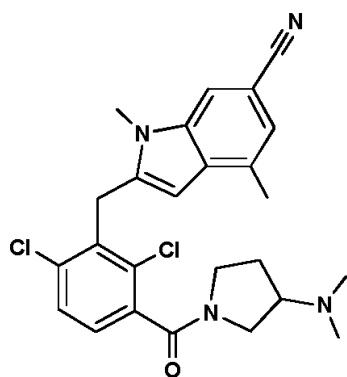
DE



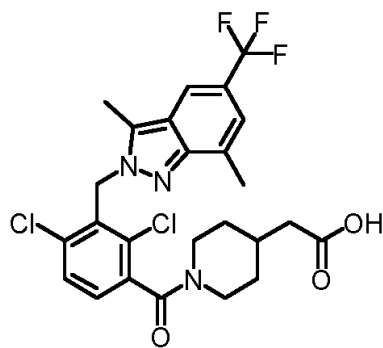
AA-13



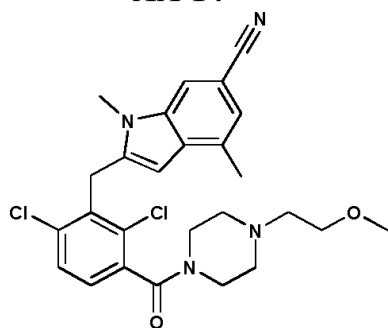
DF



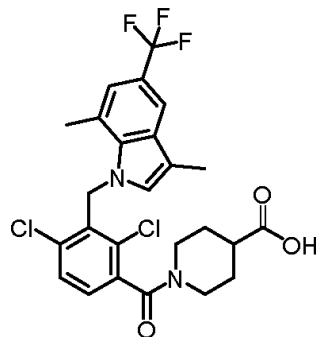
AA-14



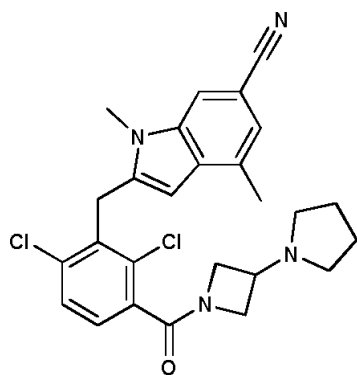
DG



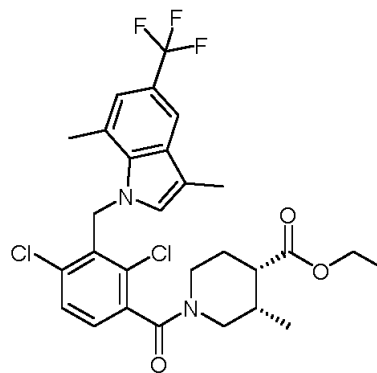
AA-15



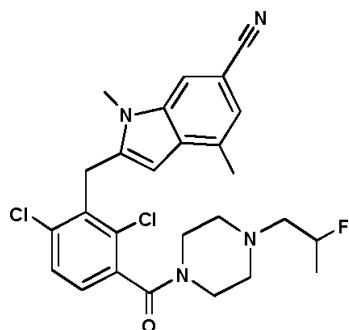
DH



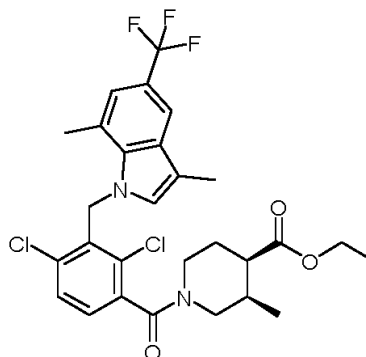
AA-16



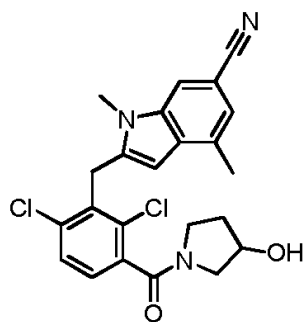
DH-1



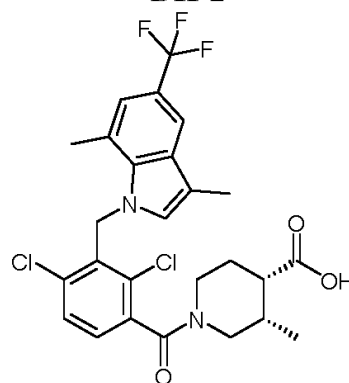
AA-17



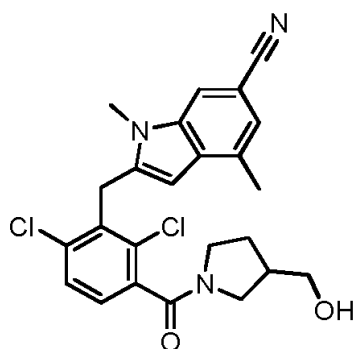
DH-2



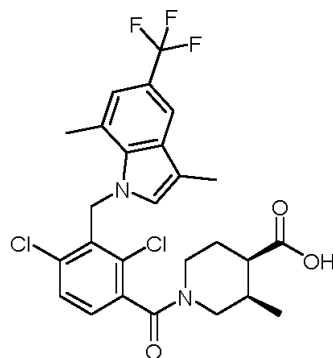
AA-18



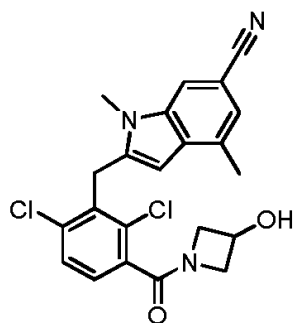
DH1-1



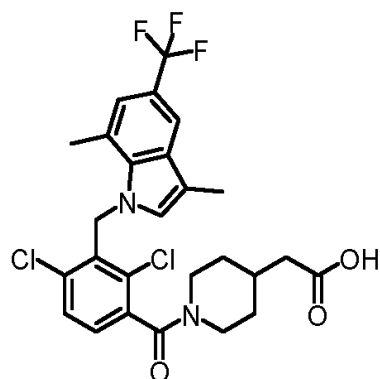
AA-19



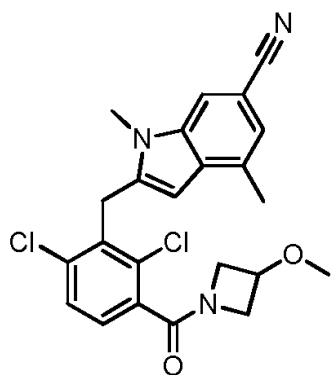
DH1-2



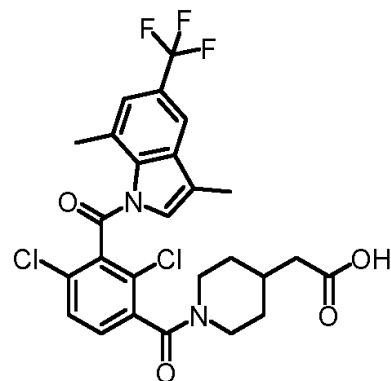
AA-20



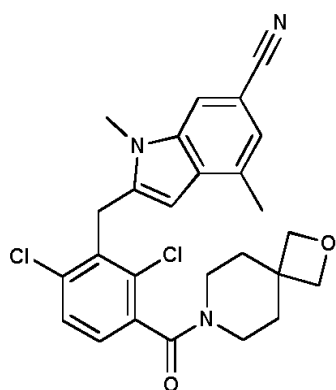
DI



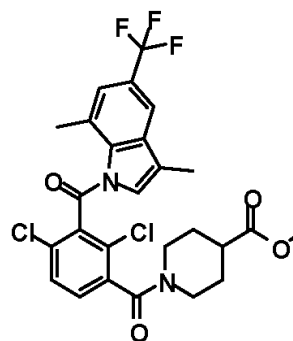
AA-21



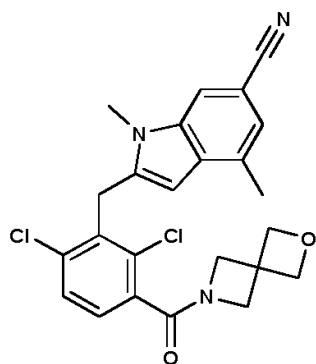
DJ



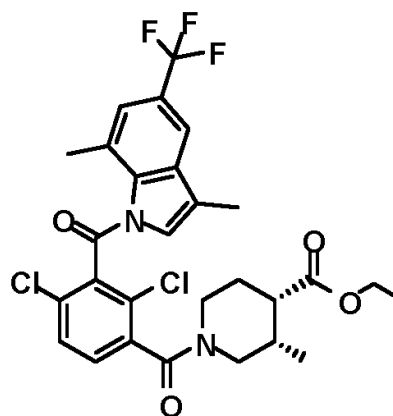
AA-25



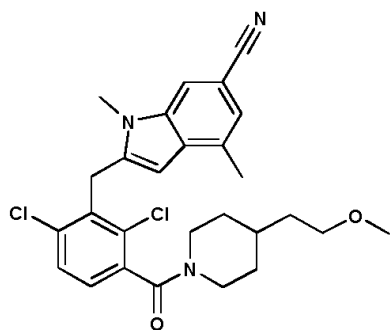
DJ-1



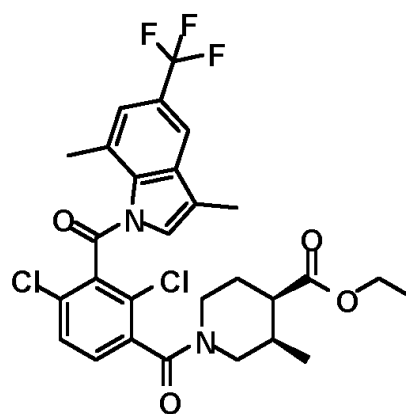
AA-26



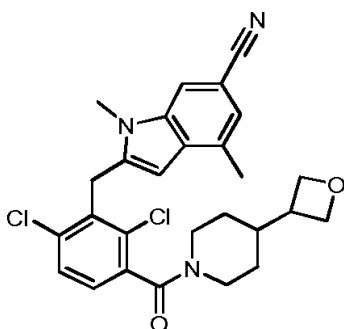
DJ-2



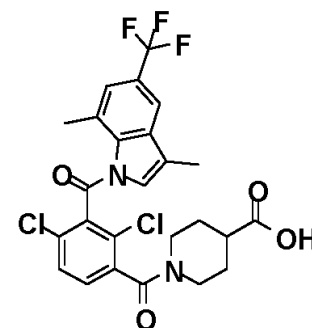
AA-27



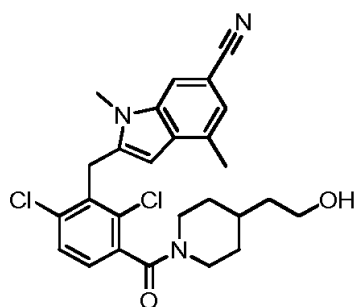
DJ-3



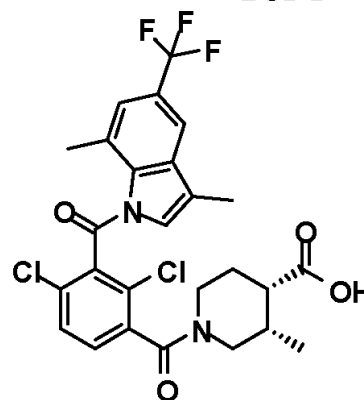
AA-28



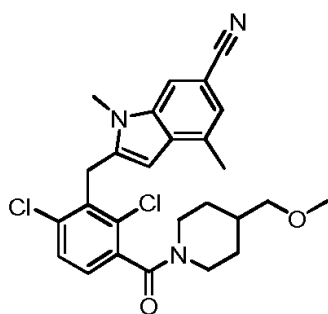
DJ1-1



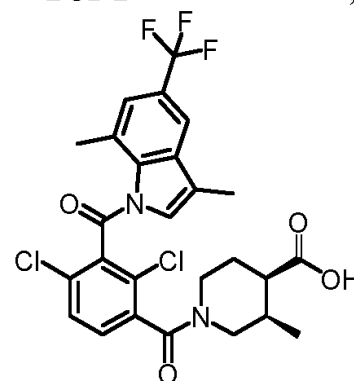
AA-29



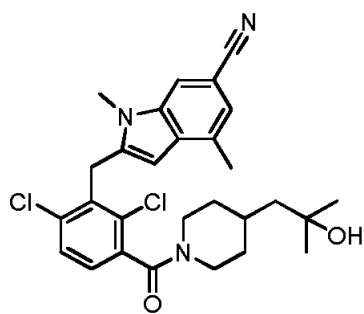
DJ1-2



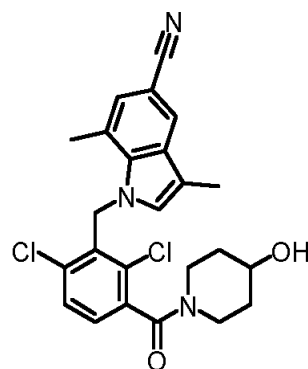
AA-30



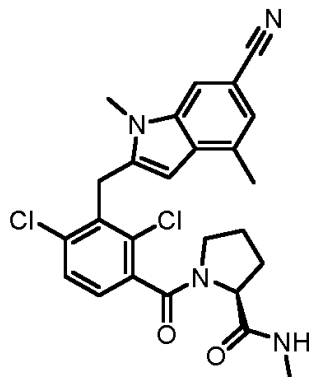
DJ1-3



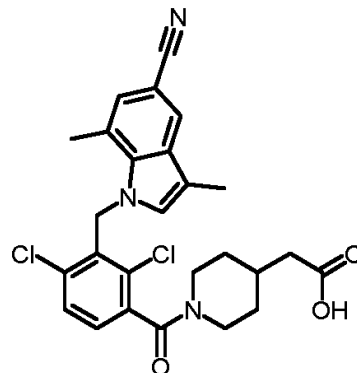
AA-31



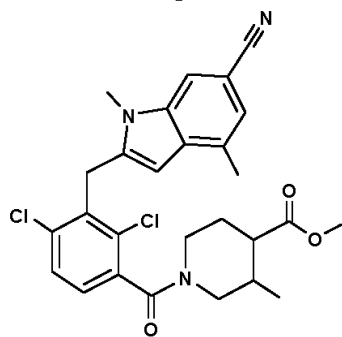
DK



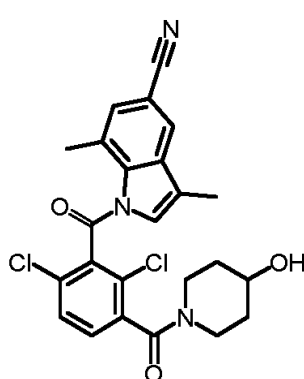
AA-32



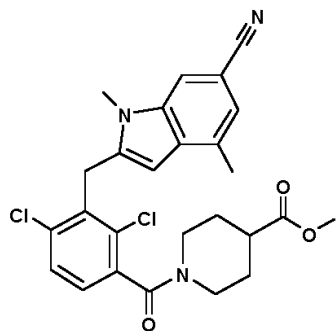
DL



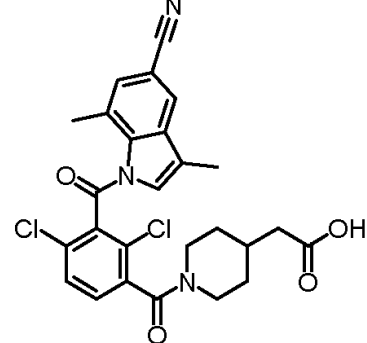
AA-33



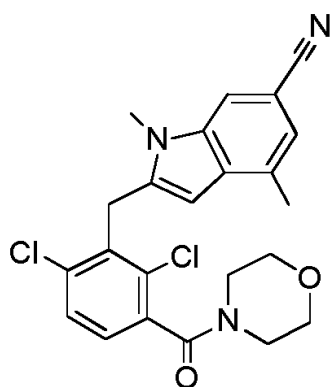
DM



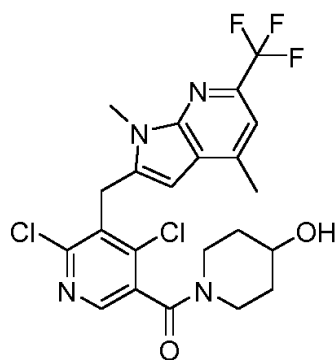
AA-34



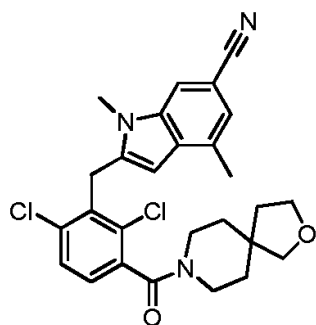
DN



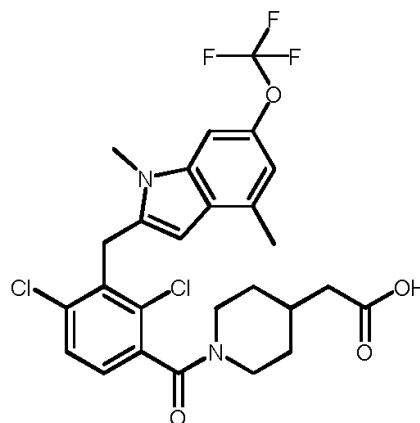
AA-35



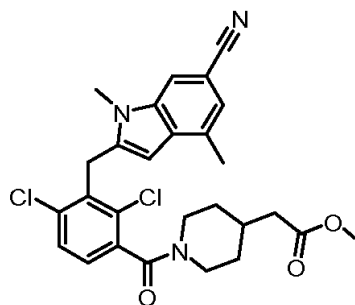
DO



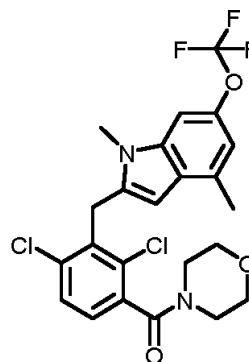
AA-36



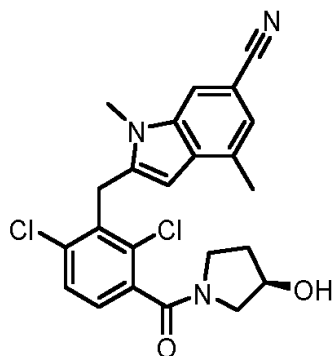
DP



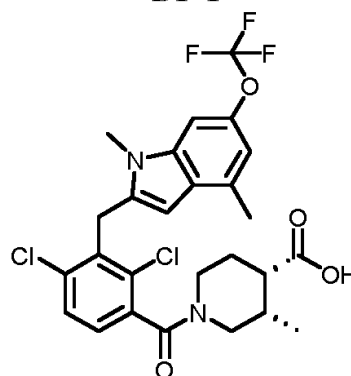
AA-38



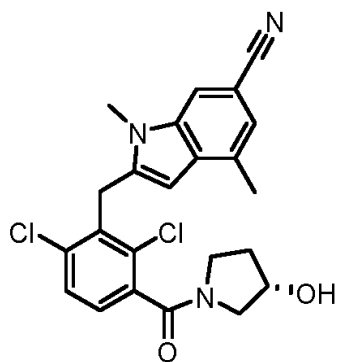
DP-1



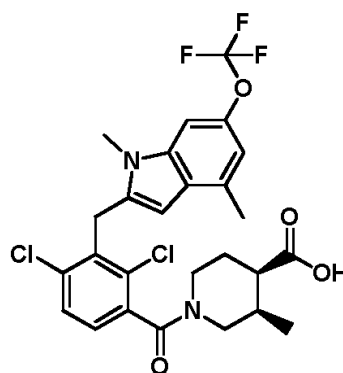
AA-39



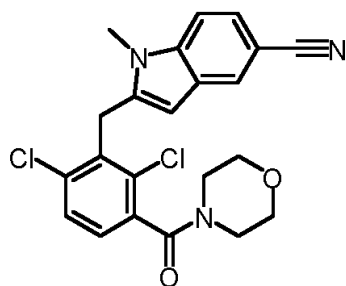
DP-2



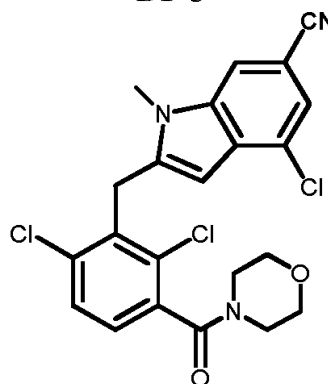
AA-40



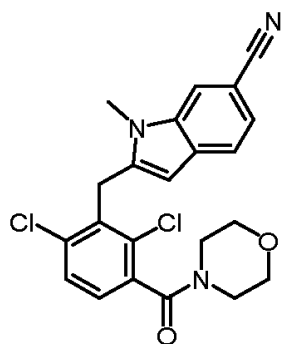
DP-3



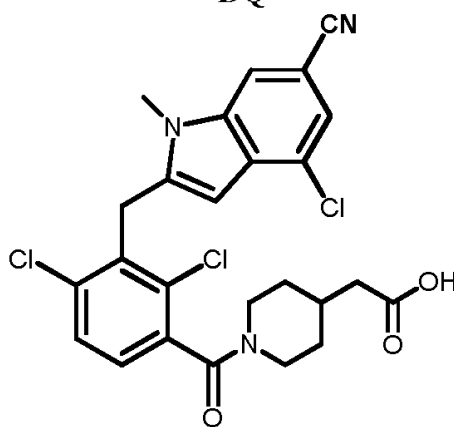
AB



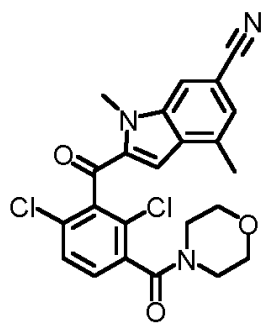
DQ



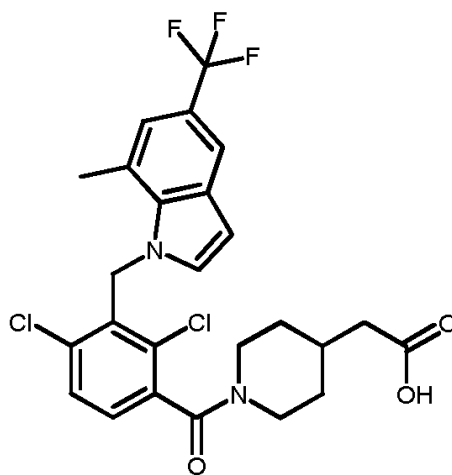
AC



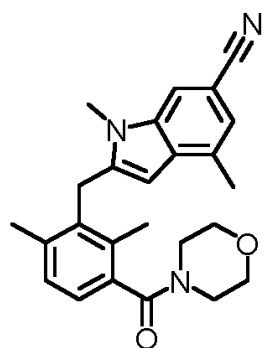
DR



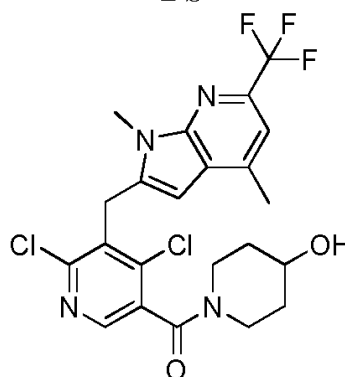
AD



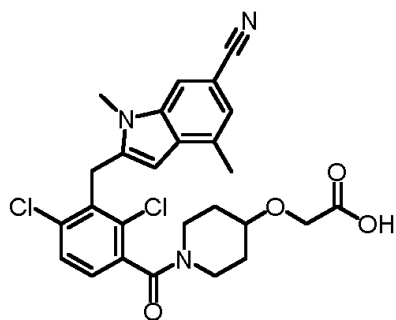
DS



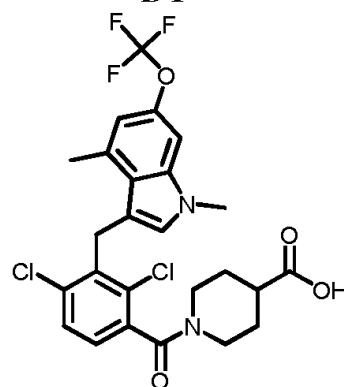
AE



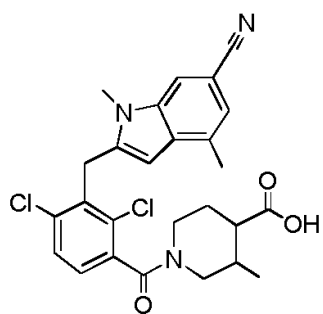
DT



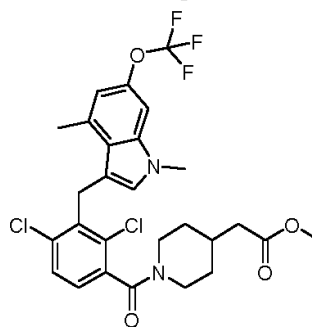
AM



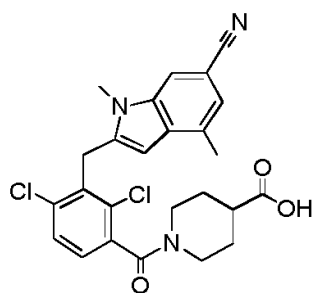
DU



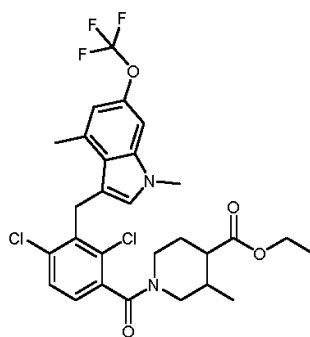
AM-1



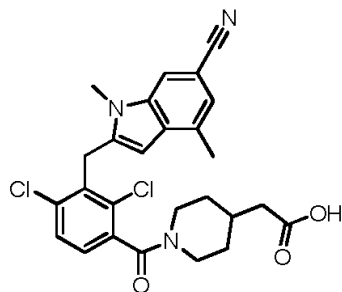
DU-1



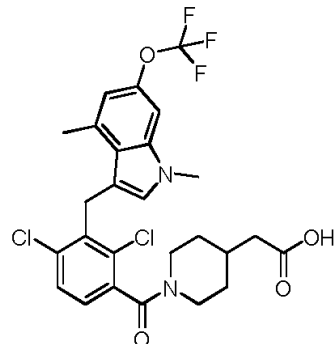
AM-2



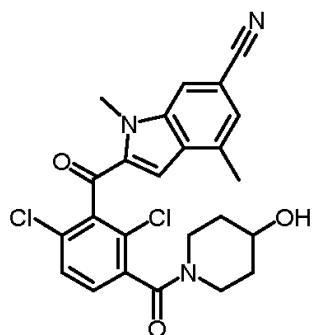
DU-2



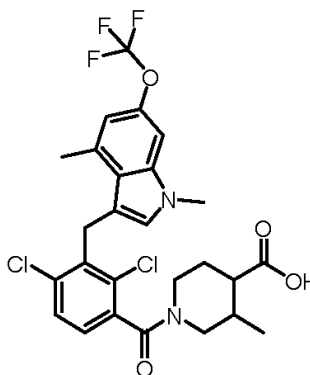
AM-3



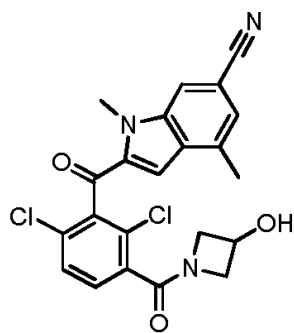
DU1-1



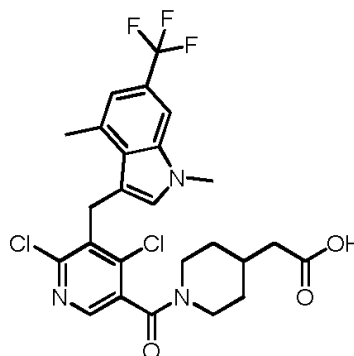
AN



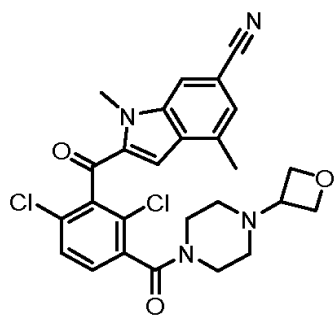
DU1-2



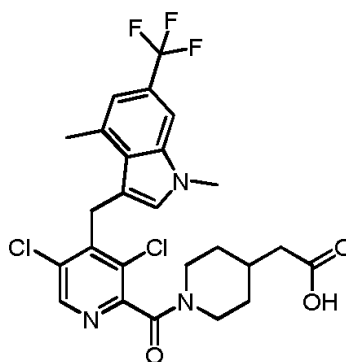
AN-1



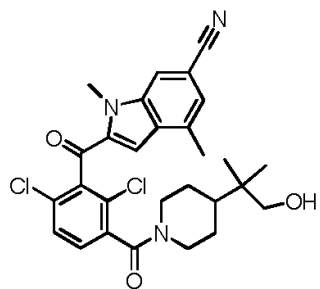
DV



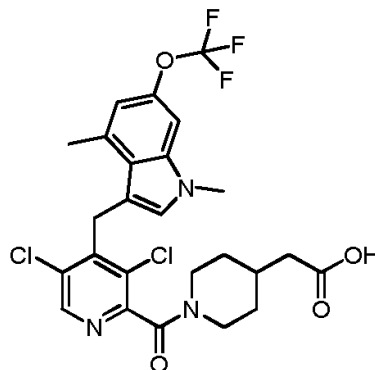
AN-2



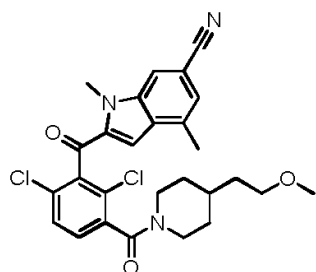
DW



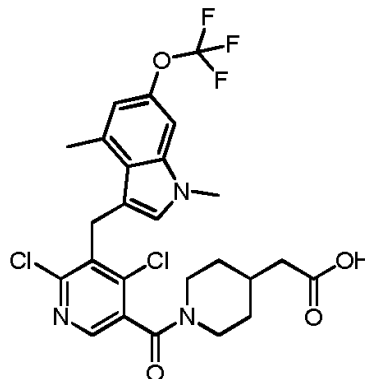
AN-3



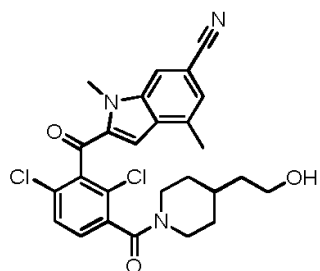
DX



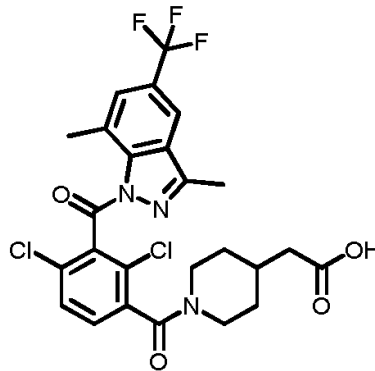
AN-4



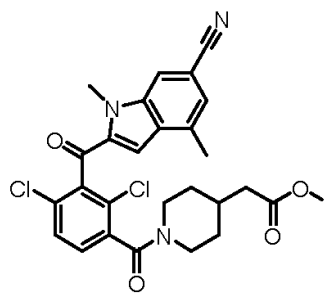
DY



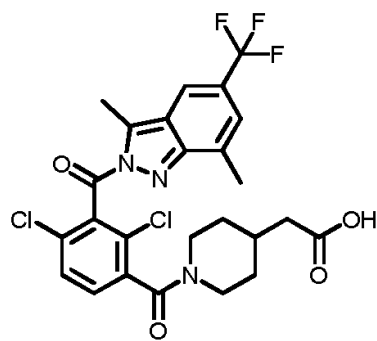
AN-5



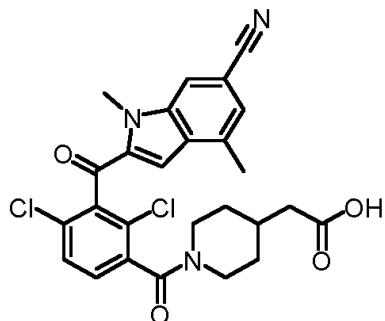
EA



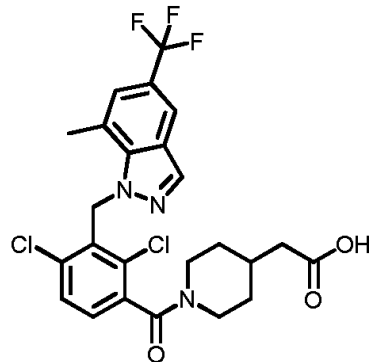
AN-6



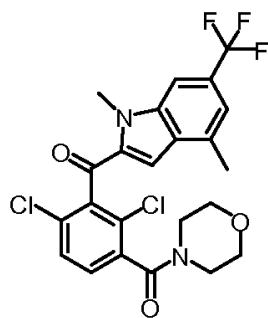
EB



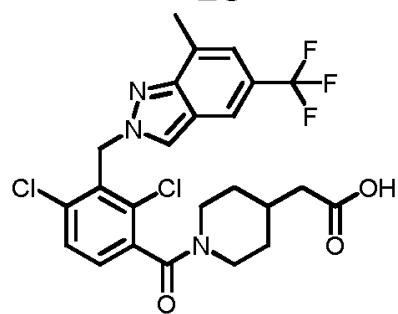
AO



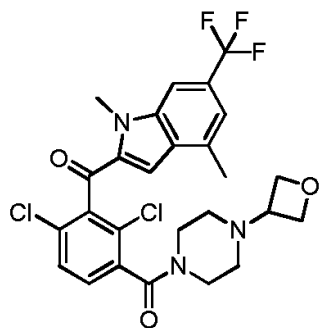
EC



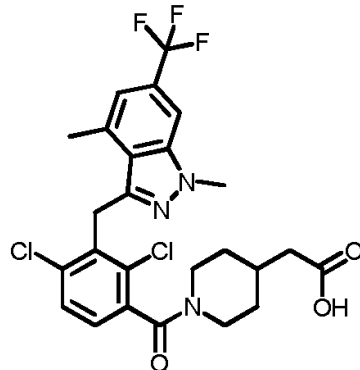
AP



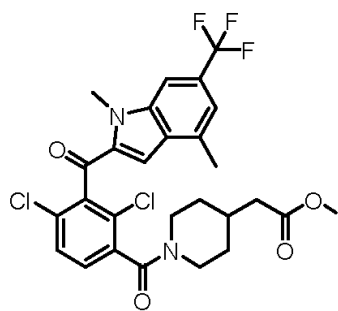
ED



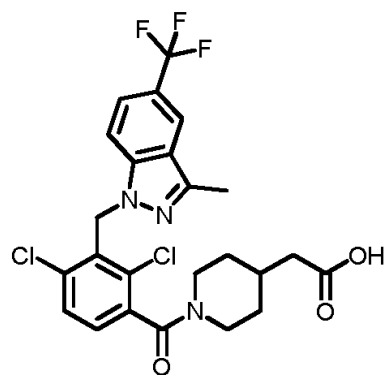
AP-1



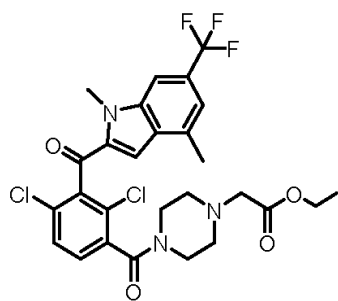
EE



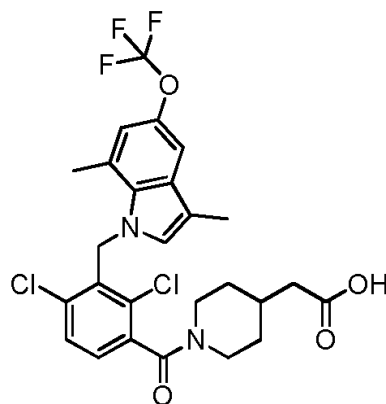
AP-2



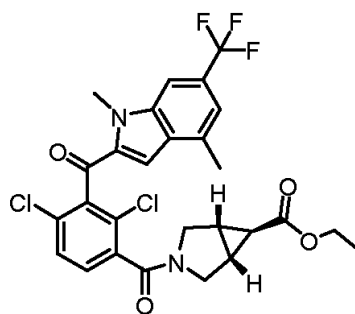
EF



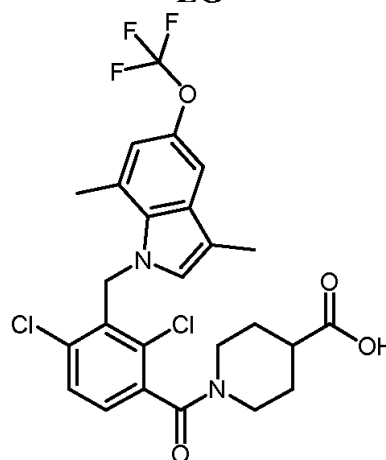
AP-3



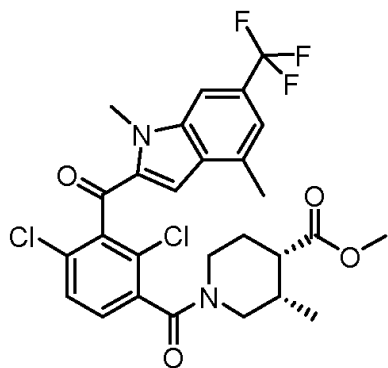
EG



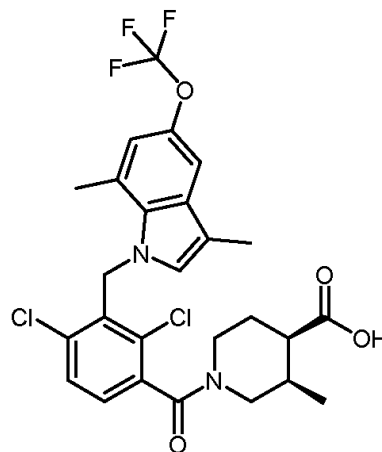
AP-4



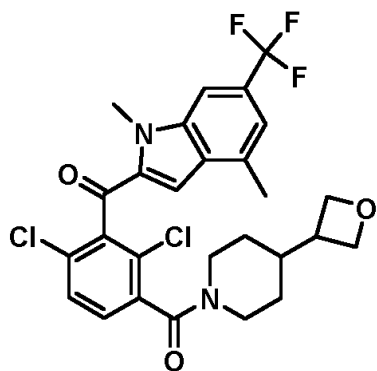
EG-1



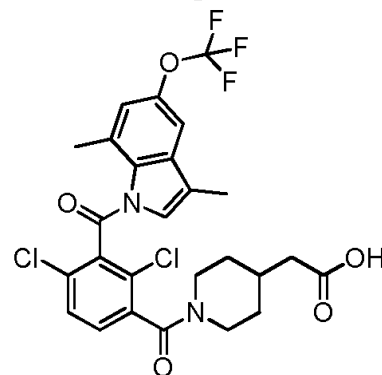
AP-5



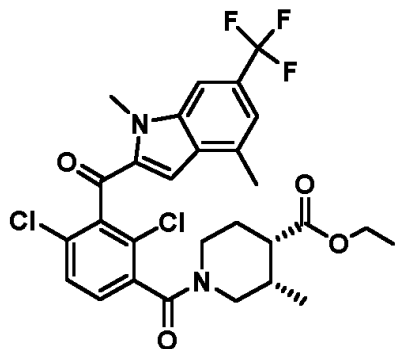
EG-2



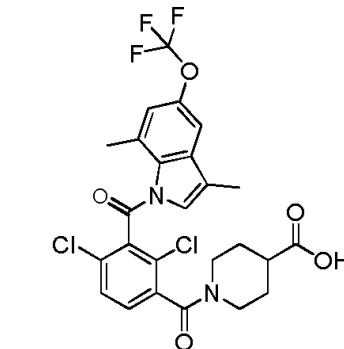
AP-6



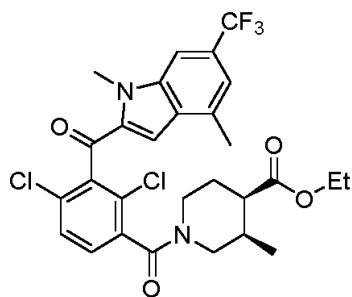
EH



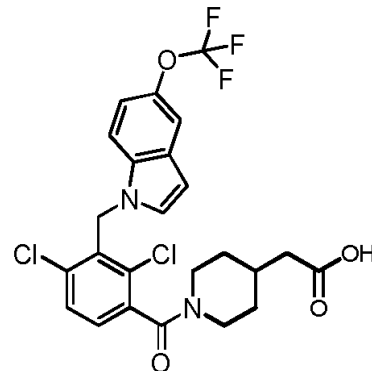
AP-7



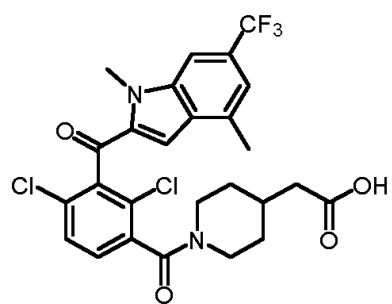
EH-1



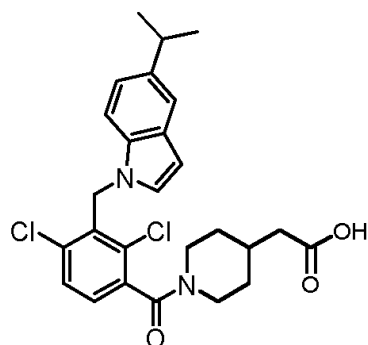
AP-8



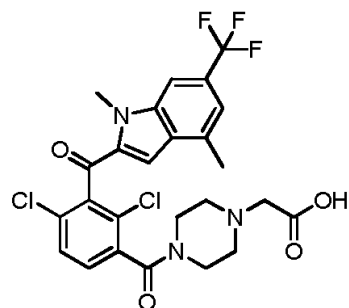
EI



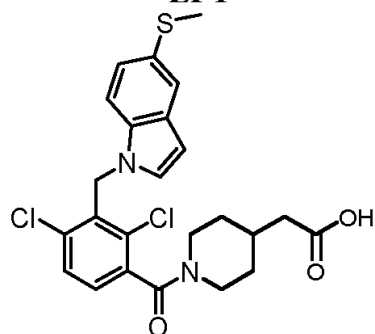
AQ



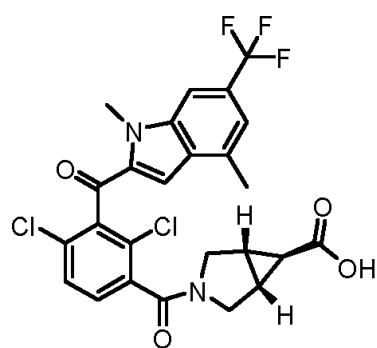
EI-1



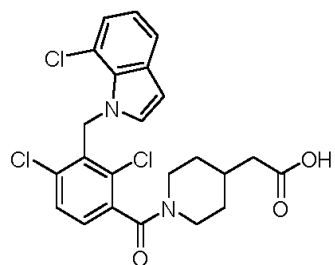
AQ-1



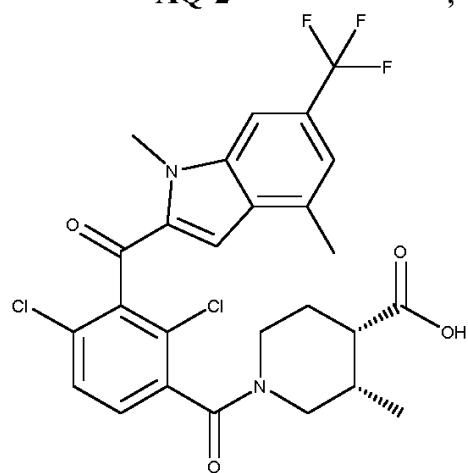
EI-2



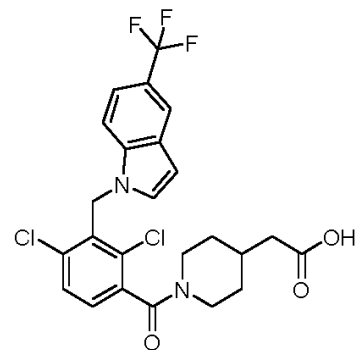
AQ-2



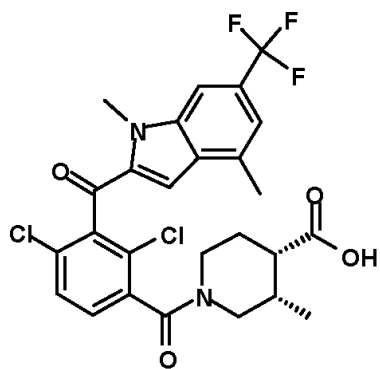
EI-3



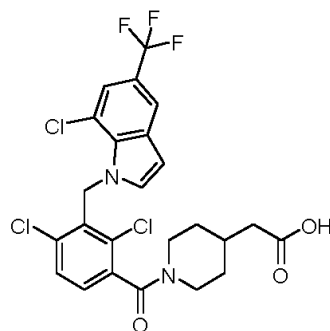
AQ-3



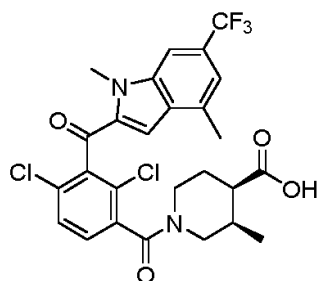
EI-4



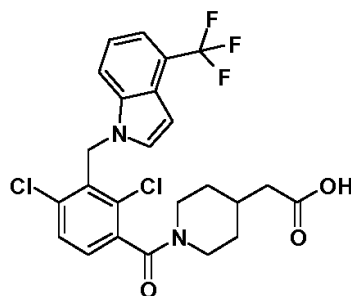
AQ-4



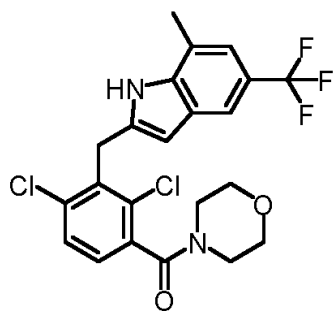
EI-5



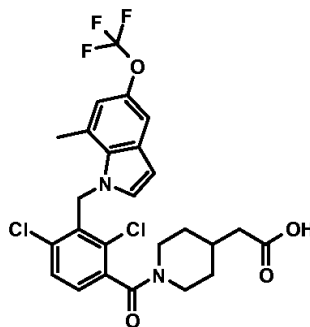
AQ-5



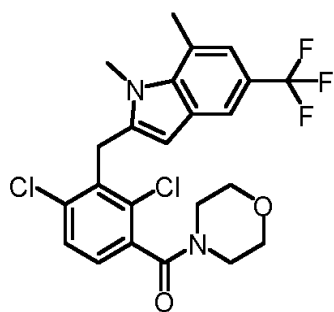
EI-7



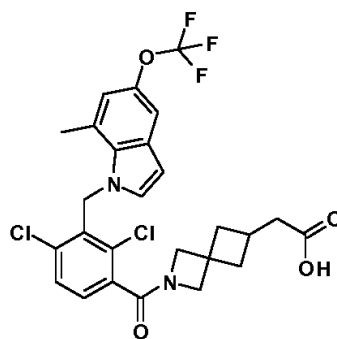
AS



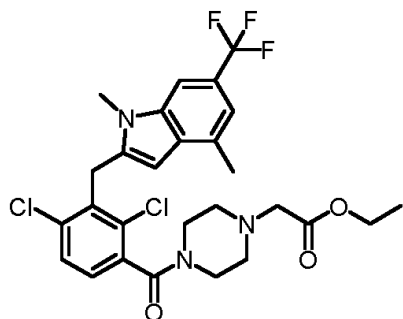
EJ



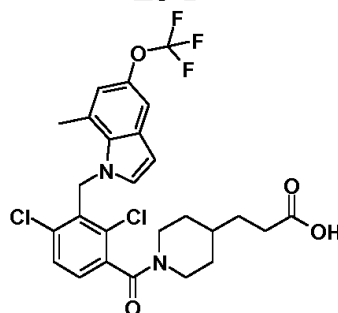
AT



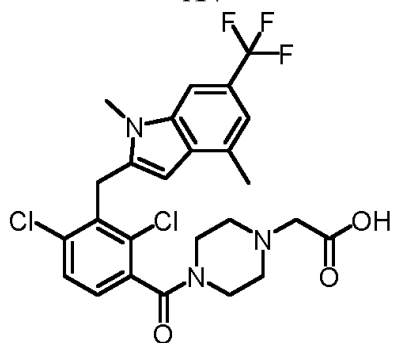
EJ-1



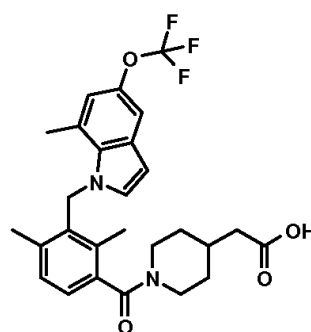
AV



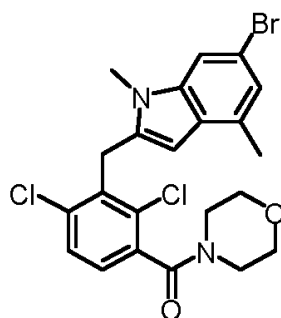
EJ-2



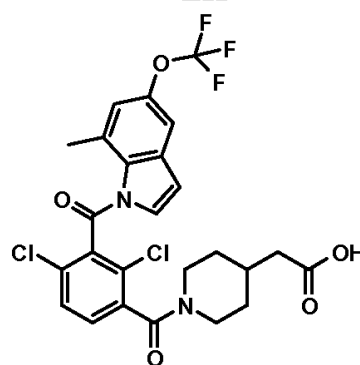
AW



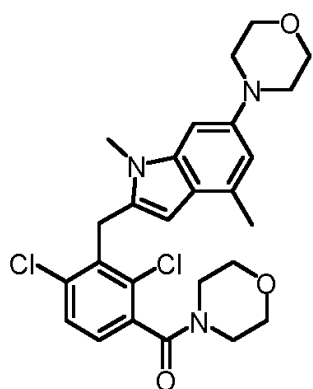
EK



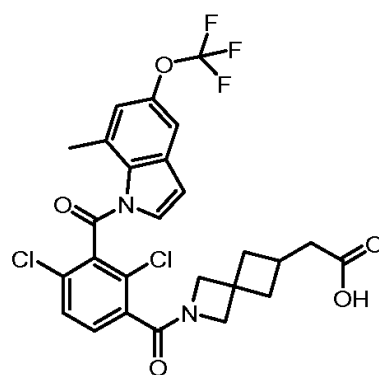
AX



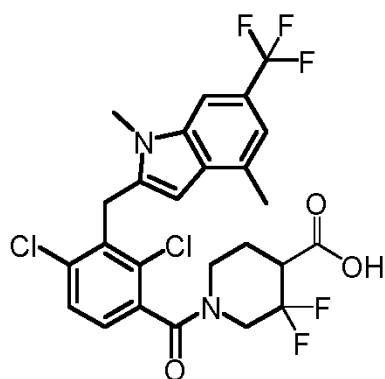
EL



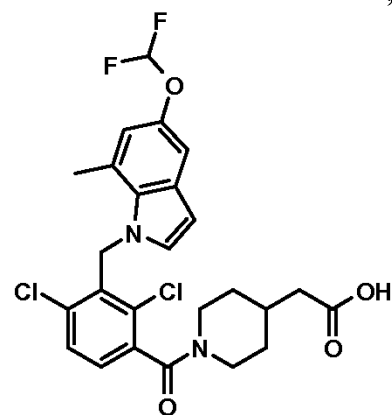
AY



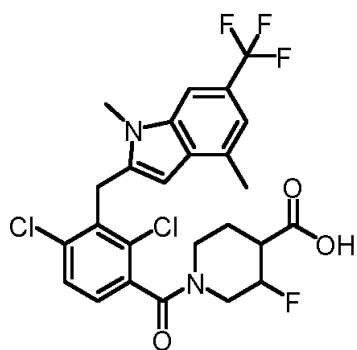
EL-1



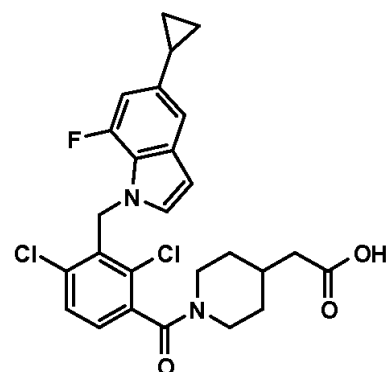
AZ



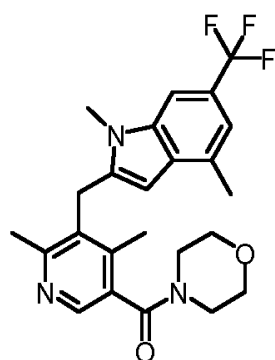
EM



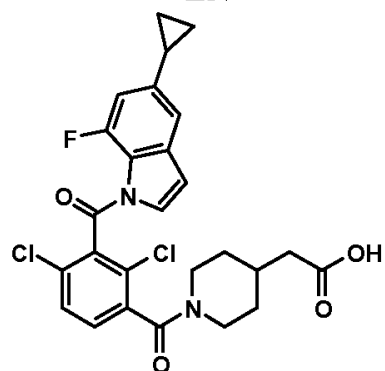
BA



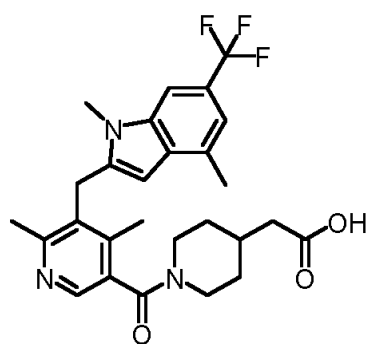
EN



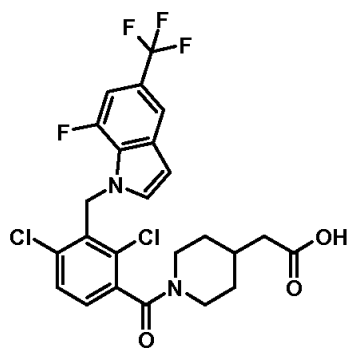
BB



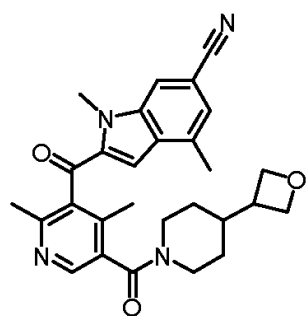
EO



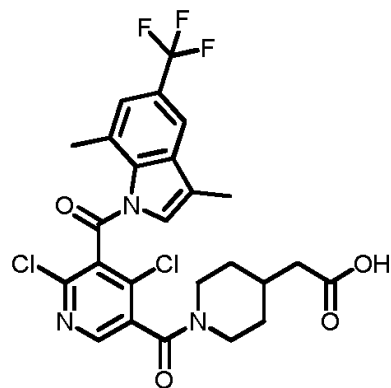
BC



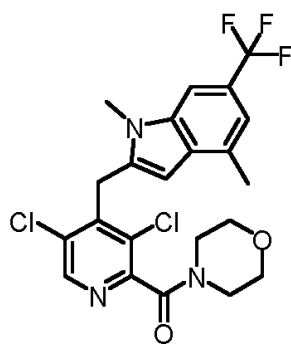
EP



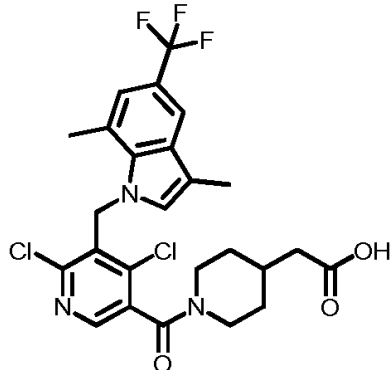
BD



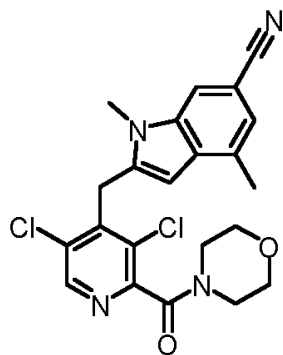
EQ



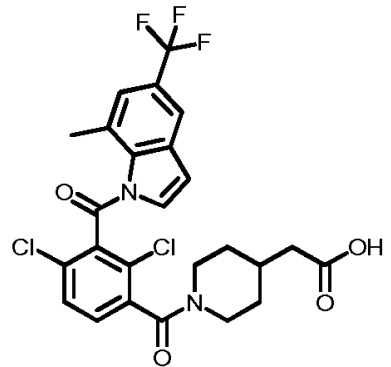
BE



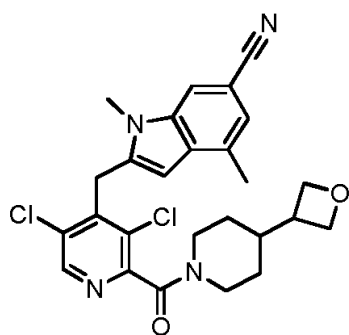
ER



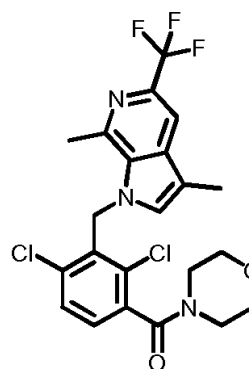
BF



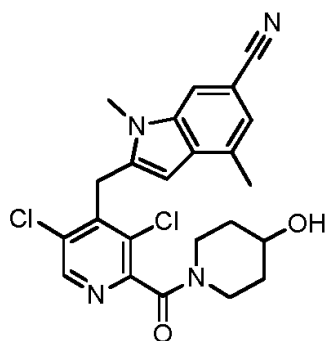
ES



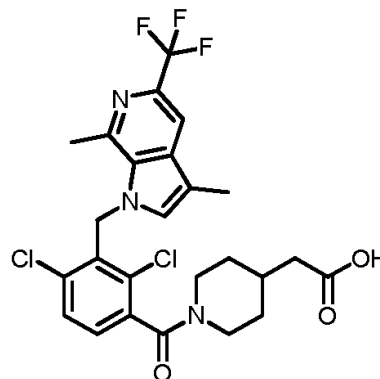
BF-1



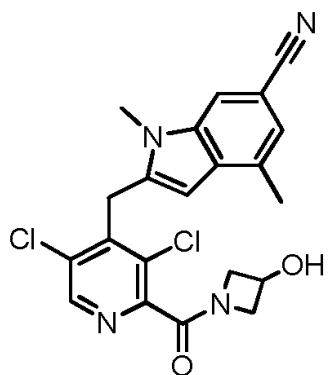
ET



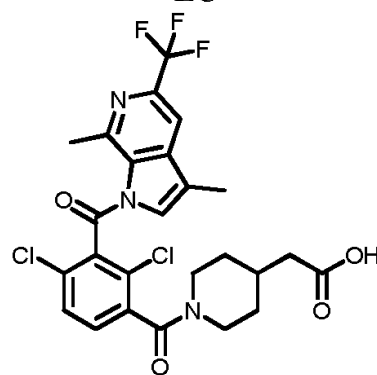
BF-2



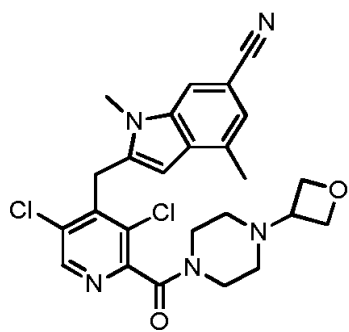
EU



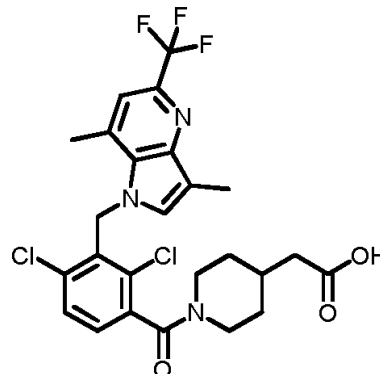
BF-3



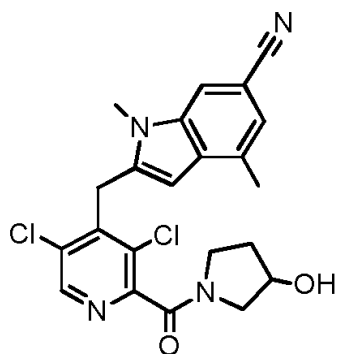
EV



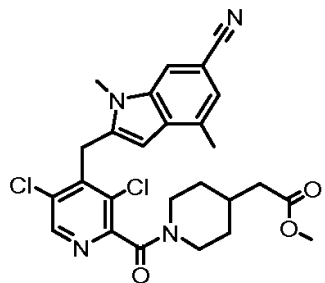
BF-4



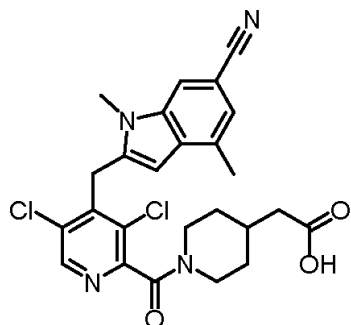
EW



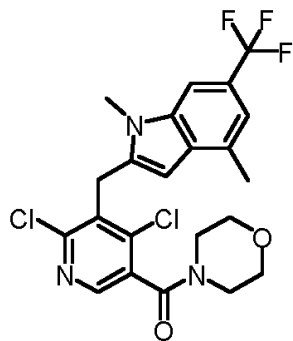
BF-5



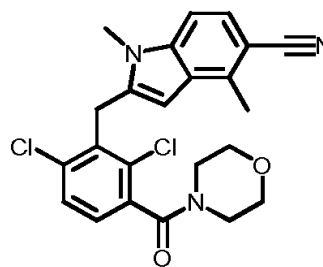
BF-6



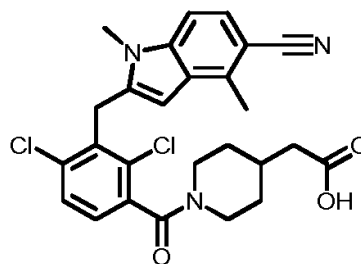
BG



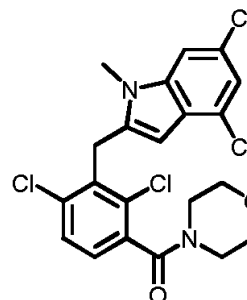
BH



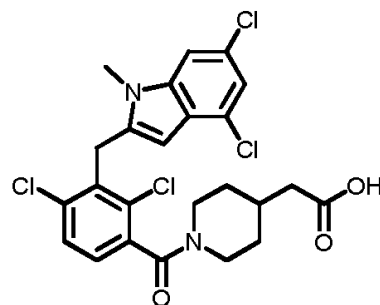
EX



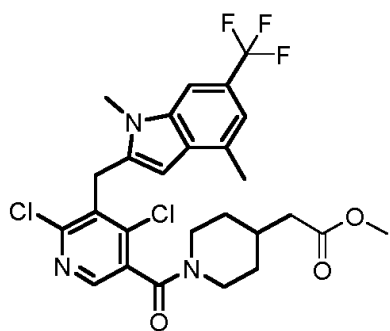
EY



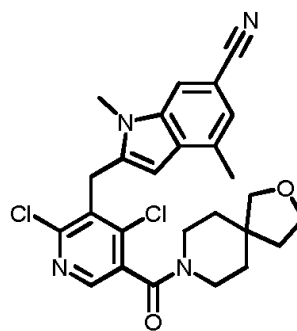
EZ



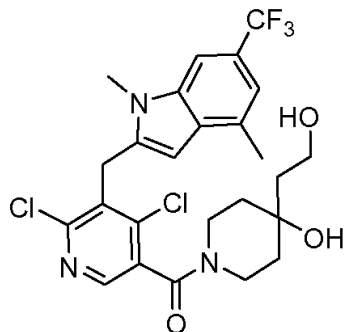
FA



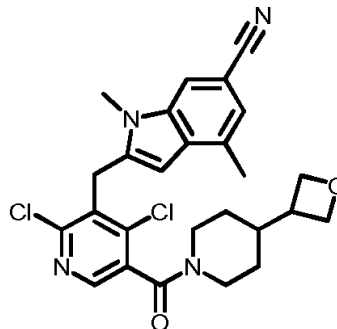
BH-1



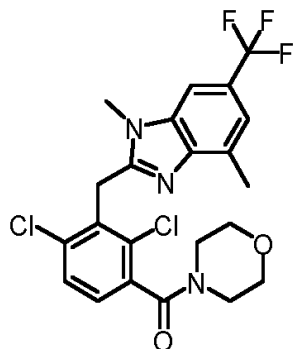
FB



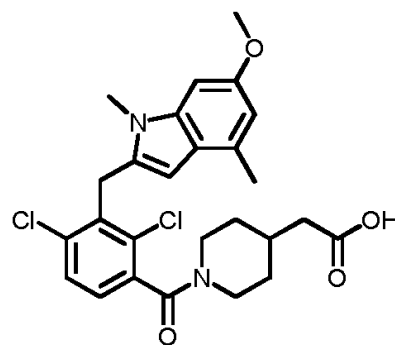
BH-2



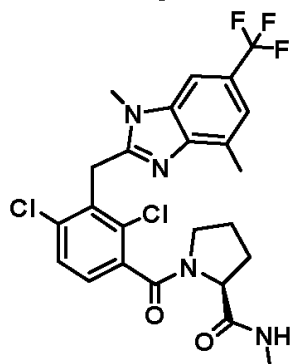
FC



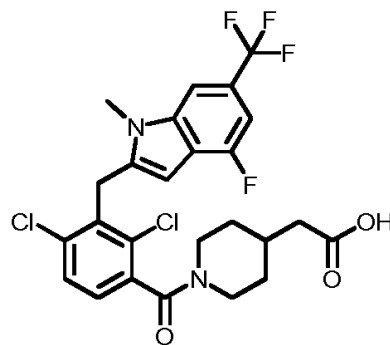
BJ



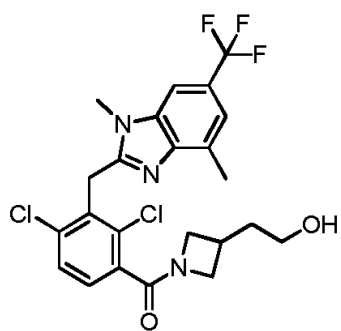
FD



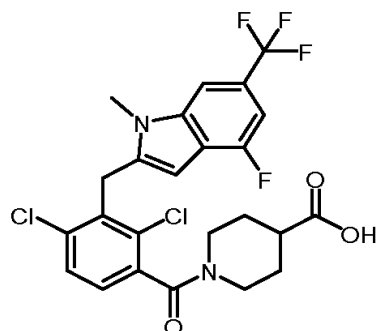
BJ-1



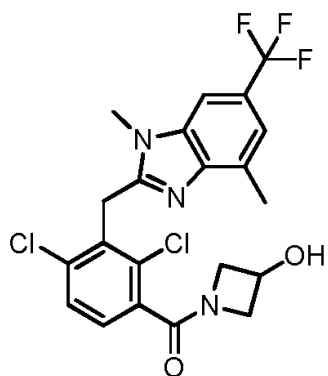
FE



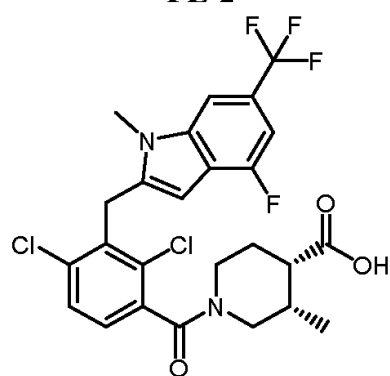
BJ-2



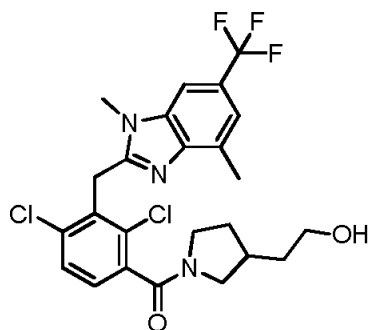
FE-2



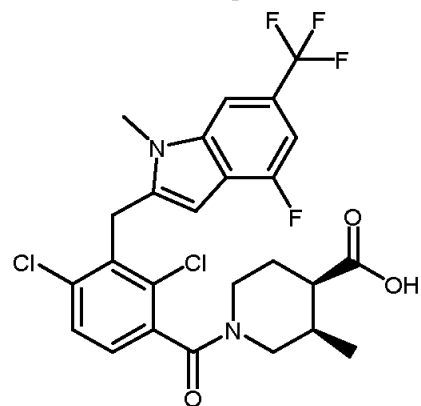
BJ-3



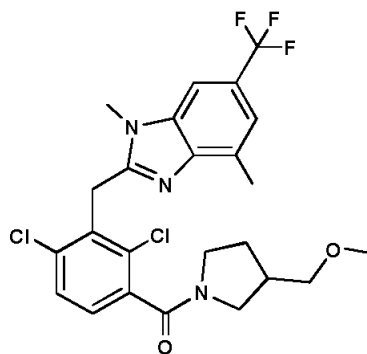
FE-3



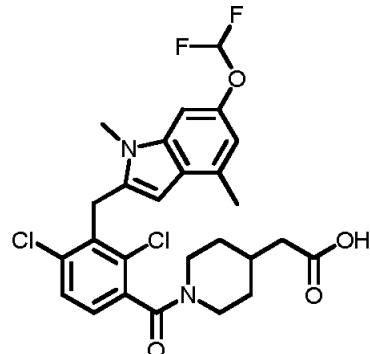
BJ-4



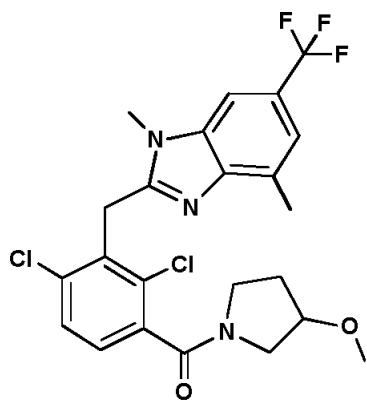
FE-4



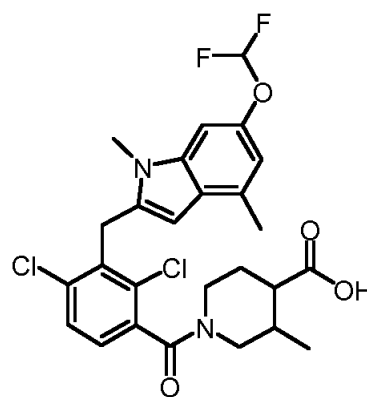
BJ-5



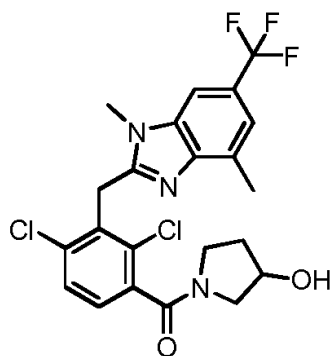
FF



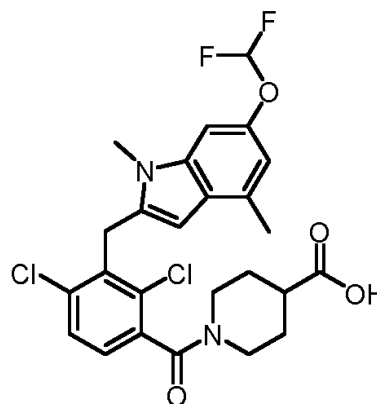
BJ-6



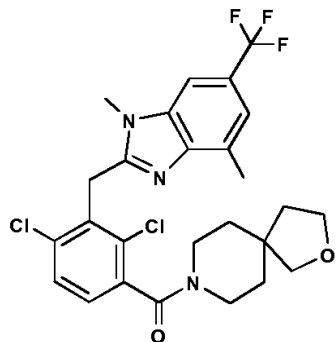
FF-1



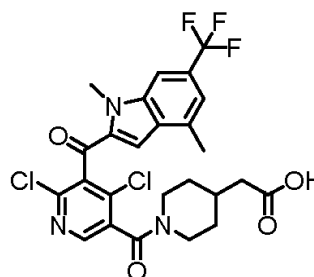
BJ-7



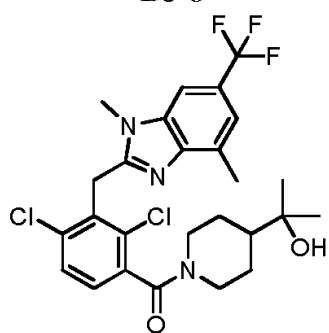
FF-2



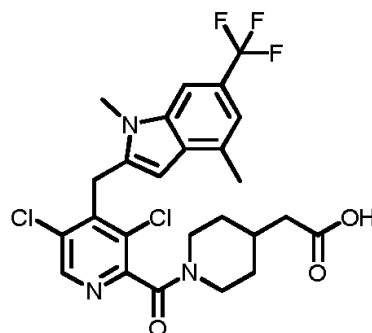
BJ-8



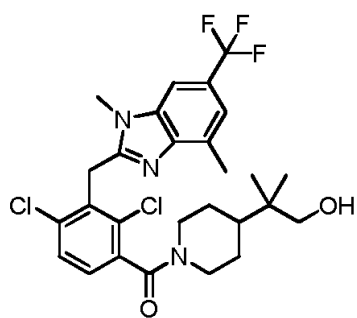
FG



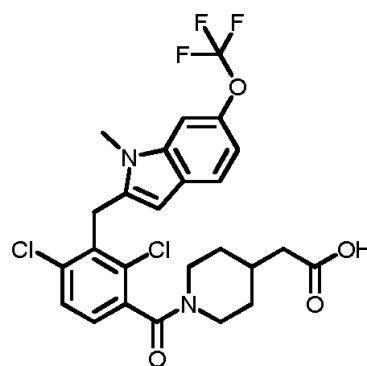
BJ-9



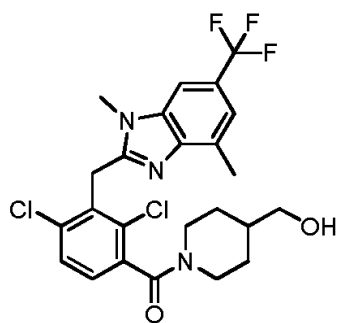
FH



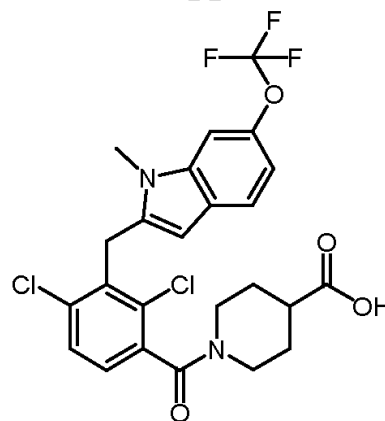
BJ-10



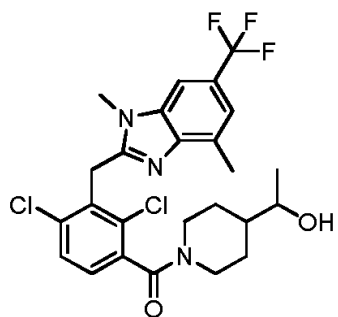
FI



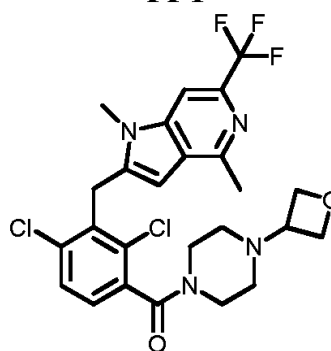
BJ-11



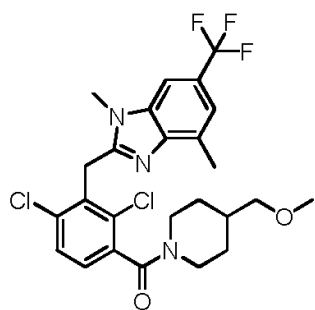
FI-1



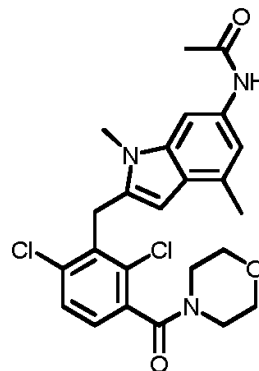
BJ-12



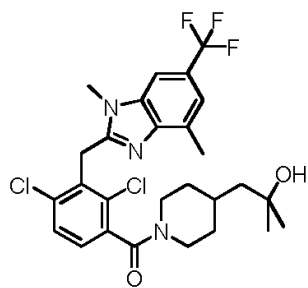
FJ



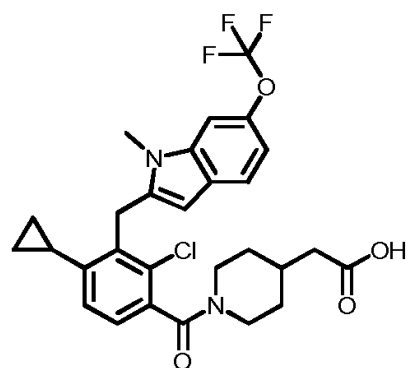
BJ-13



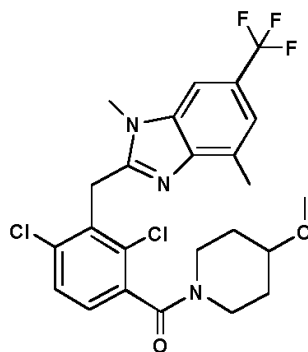
FK



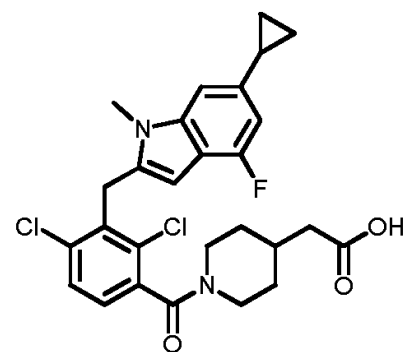
BJ-14



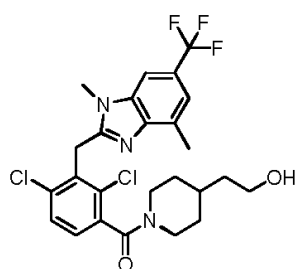
FL



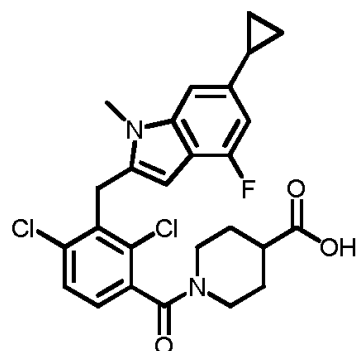
BJ-15



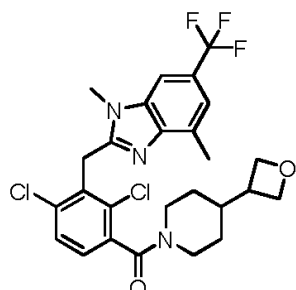
FM



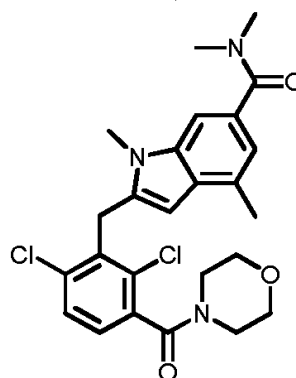
BJ-16



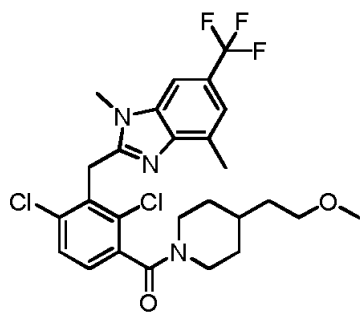
FN



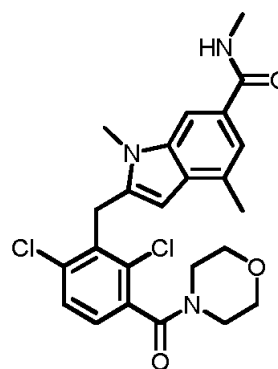
BJ-17



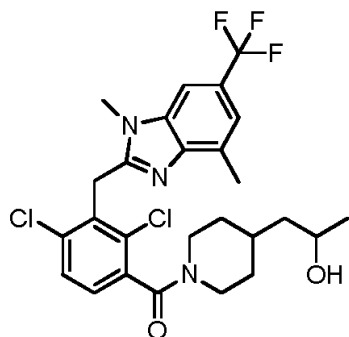
FO



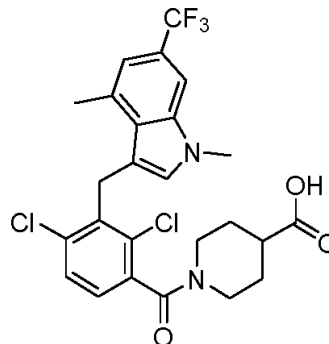
BJ-18



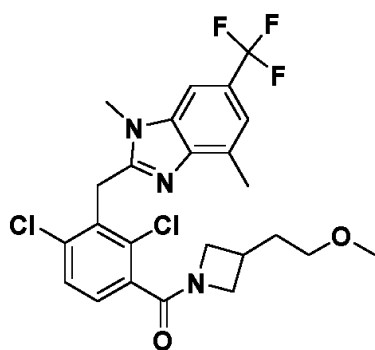
FP



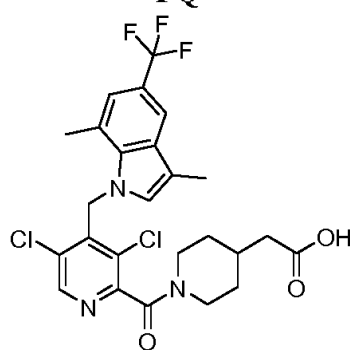
BJ-19



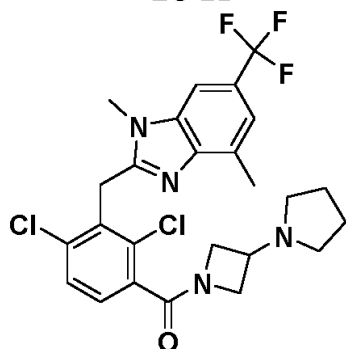
FQ



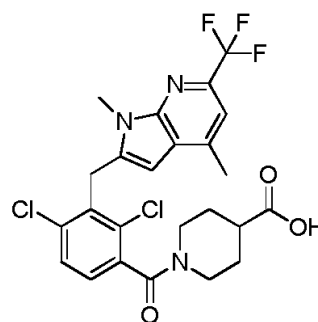
BJ-21



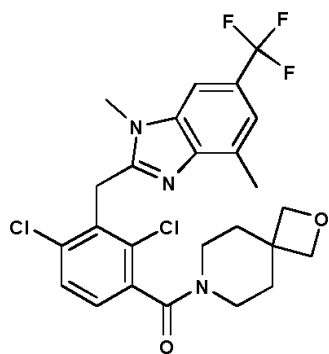
FR



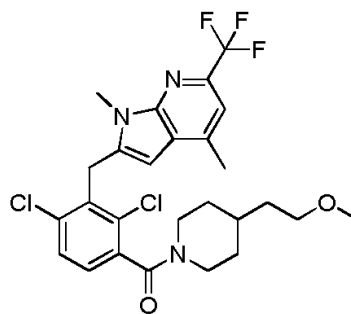
BJ-23



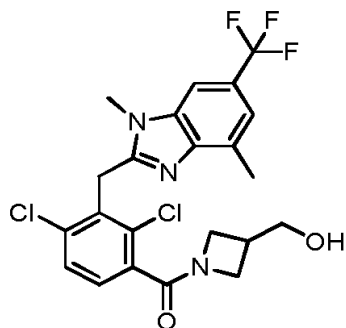
FS



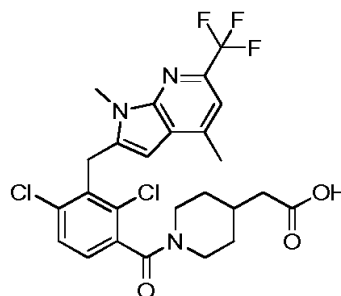
BJ-25



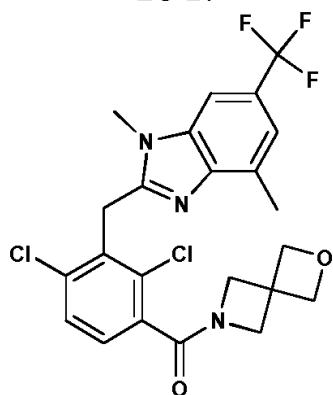
FT



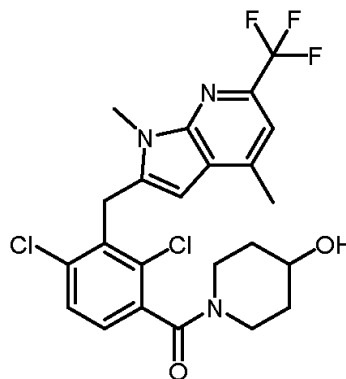
BJ-27



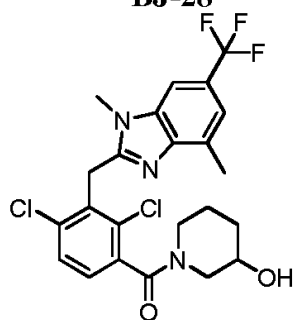
FT-1



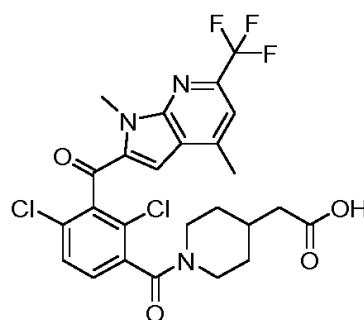
BJ-28



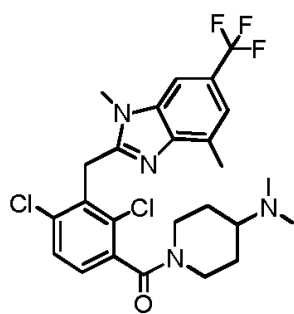
FT-3



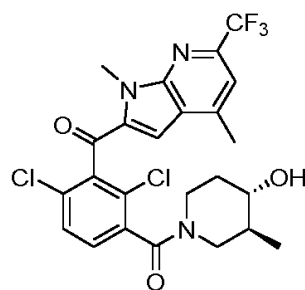
BJ-29



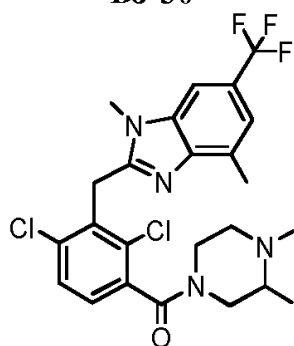
FU



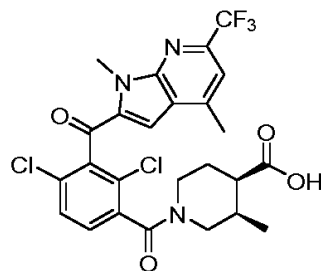
BJ-30



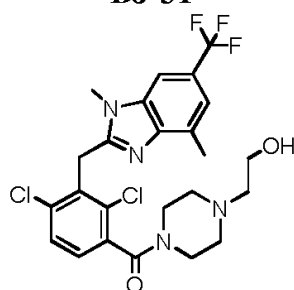
FW



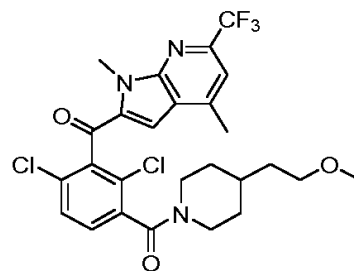
BJ-31



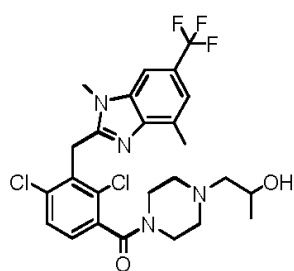
FX



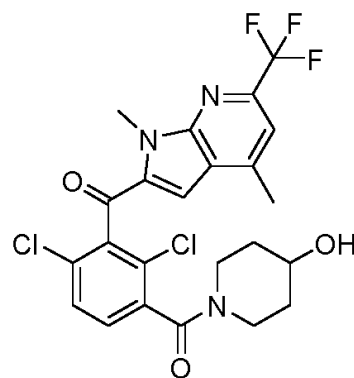
BJ-32



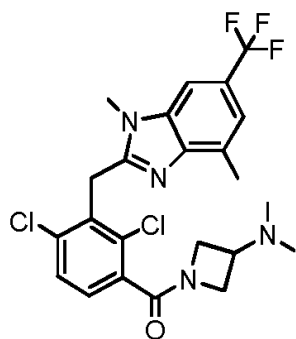
FY



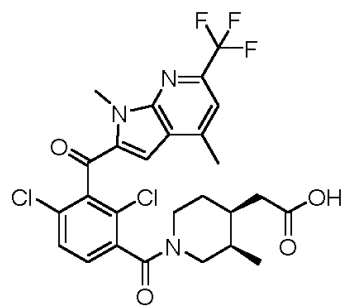
BJ-33



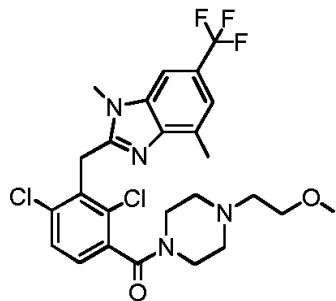
FZ



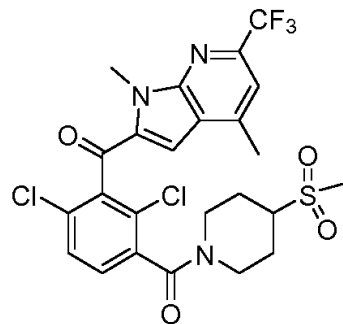
BJ-34



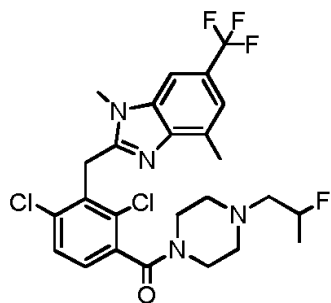
GA



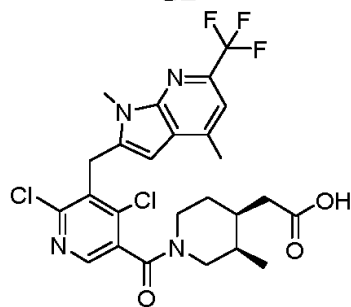
BJ-35



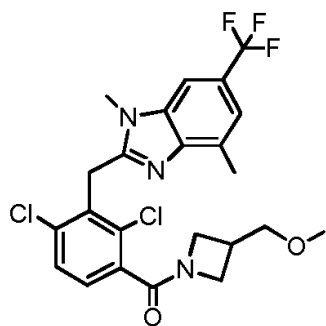
GB



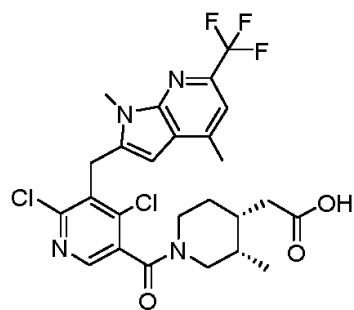
BJ-36



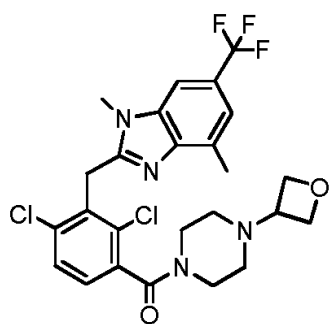
GC



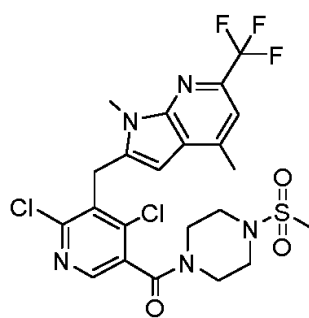
BJ-37



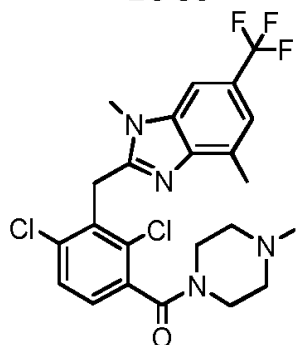
GD



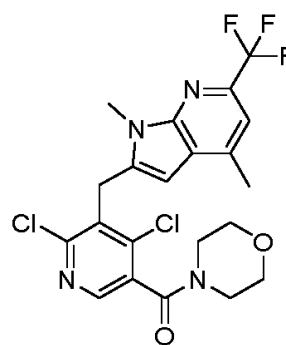
BJ-38



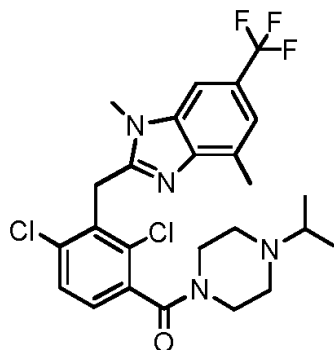
GE



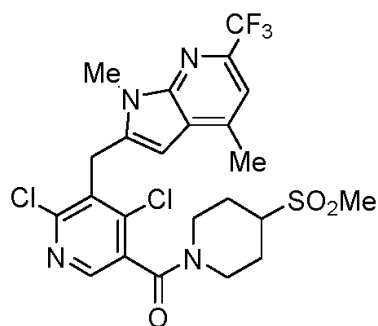
BJ-39



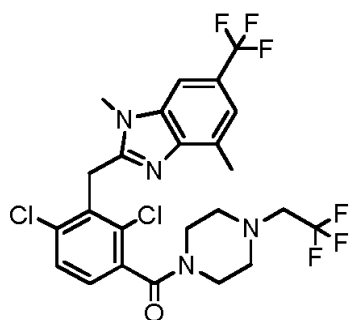
GF



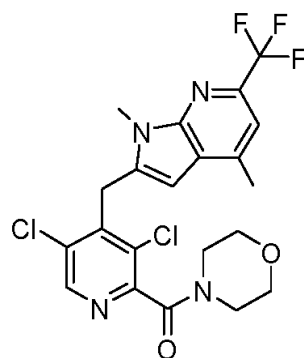
BJ-40



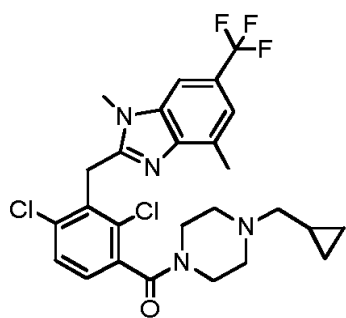
GG



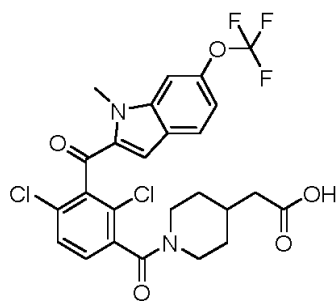
BJ-41



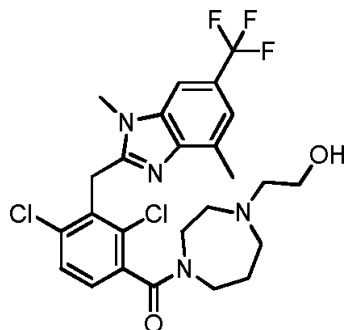
GH



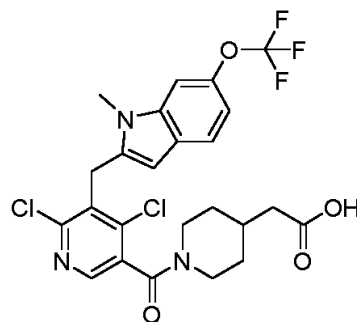
BJ-42



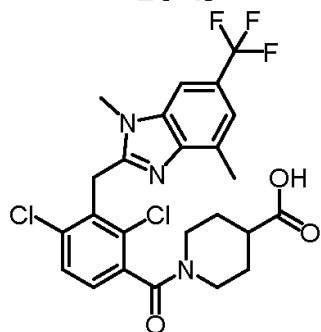
GI



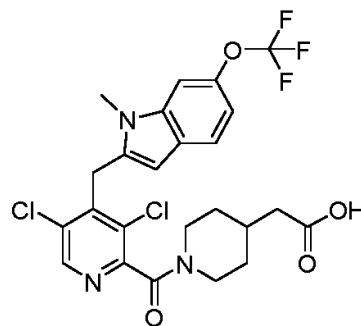
BJ-43



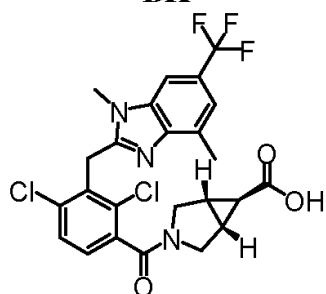
GJ



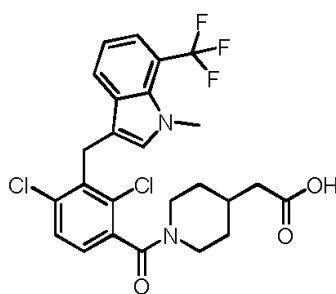
BK



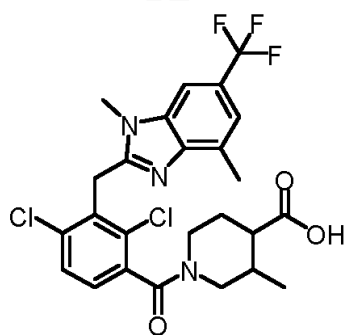
GK



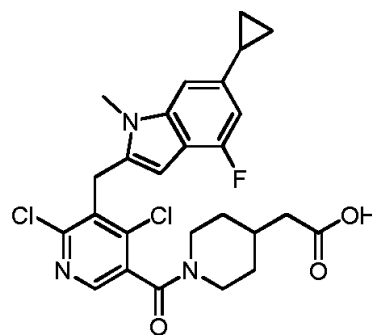
BL



GL



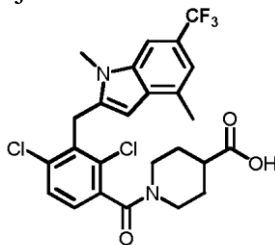
BM



GN

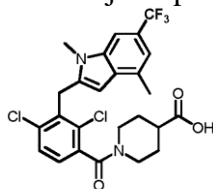
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

13. Përbërja sipas pretendimit 12, ku përbërja është:



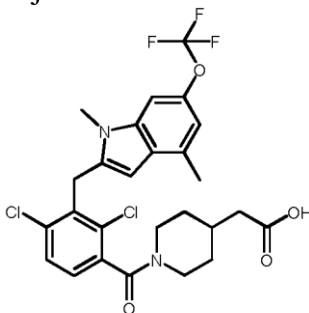
B.

14. Përbërja sipas pretendimit 12, ku përbërja është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e:



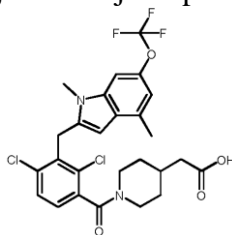
B.

15. Përbërja sipas pretendimit 12, ku përbërja është:



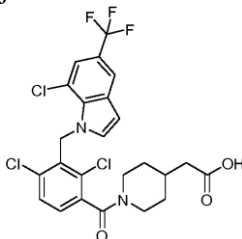
DP.

16. Përbërja sipas pretendimit 12, ku përbërja është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e:



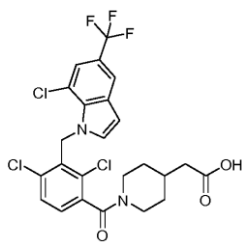
DP.

17. Përbërja sipas pretendimit 12, ku përbërja është:



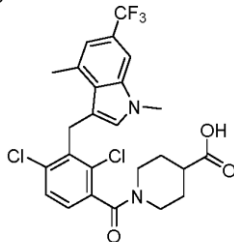
EI-5.

18. Përbërja sipas pretendimit 12, ku përbërja është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e:



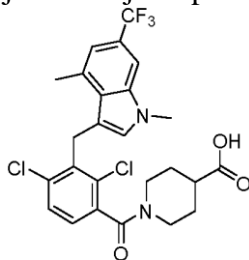
EI-5.

19. Përbërja sipas pretendimit 12, ku përbërja është:



FQ.

20. Përbërja sipas pretendimit 12, ku përbërja është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e:



FQ.

21. Një kompozim farmaceutik që përfshin:

- (i) një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose
 - (ii) një përbërje e pretendimit 12 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose
 - (iii) një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 13, 15, 17, ose 19, ose
 - (iv) një kripë farmaceutikisht të pranueshme të një përbërjeje të çdo njërit prej pretendimeve 14, 16, 18, ose 20,
- dhe një ose më shumë eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **8895**

(97) EP3146285 / 25/09/2019

(96) 15796168.1 / 21/05/2015

(22) 24/12/2019

(21) AL/P/ 2019/897

(54) **METODE DHE RREGULLIM PER PARANDALIMIN E RRJEDHJES SE GAZIT NGA CARJA E NJE ENE.**

24/02/2020

(30) 2014901896 21/05/2014 AU

(71) Glencore Technology Pty Ltd.

160 Ann Street Level 10, Brisbane, Queensland 4000, AU

(72) NIKOLIC, Stanko (c/- Cullens Patent and Trademark AttorneysLevel 32239 George Street, Brisbane, Queensland 4000); GWYNN-JONES, Stephen Francis (c/- Cullens Patent and Trademark AttorneysLevel

32239 George Street, Brisbane, Queensland 4000) ;WOODALL, Nathan Roy (c/- Cullens Patent and Trademark AttorneysLevel 32239 George Street, Brisbane, Queensland 4000)

(74) Raimonda KARAPICI

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

(57)

1. Nje metode per pengimin e rrjedhjes se gazit nga nje hapje e pare (64) e nje ene(60), ena permбан te pakten nje hapje tjeter (66) permes se ciles gazi mund te rrjedhe nga ena(60), metoda perfshin furnizimin e nje rryme gazi tek nje pasazh i hapur (48) te shtrire rreth hapjes se pare (64) dhe ben te mundur kalimin e gazit tek pasazhi i hapur (48) per te rrjedhur drejt dhe brenda ne enen (60), **karakterizuar nga ajo qe** nje siperfaqe (40) e hapjes se pare ndermjet pasazhit te pare (48) dhe enes (60) ka nje forme, kur levizja ne nje drejtim drejt enes, qe shtrihet direkt ne drejtim te qendres se hapjes se pare dhe pastaj nga jashte qendres se hapjes se pare, siperfaqja e hapjes se pare ndermjet pasazhit te hapur (48) dhe enes (60) konsiston ne nje siperfaqe Coanda nepermjet se ciles nje gaz nga ambient rrethues i jashtem i enes (60) terhiqet brenda ne enen (60), ku rryma totale e gazit brenda hapjes se pare (64) pengon rrjedhjen e gazit nga ena nepermjet hapjes se pare.

2. Nje metode sic pretendohet ne pretendimin 1 ku rryma e gazit qe rrjedh nga pasazhi i hapur (48) dergon gazin nga ambient i jashtem ne furre, qe rezulton ne nje rryme totale te gazit brenda ne furre qe eshte dukshme me e madhe se rryma e gazit qe rrjedh nga pasazhi unazor (48).

3. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se gazit nga nje hapje e pare (64) te nje ene (60), ena (60) permбан te pakten nje hapje tjeter (66) permes se ciles gazi largohet nga ena, ku rregullimi perfshin nje pasazh te hapur (48) te shtrire rreth hapjes se pare (64), pasazhi i hapur (48) merr nje rryme gazi te tille qe rryma e gazit le pasazhin e hapur (48) dhe rrjedh drejt dhe brenda ne enen (60) per te realizuar kalimin e gazit nga ambient i jashtem i enes brenda ne enen (60), **karakterizuar nga ajo qe** nje siperfaqe (40) e hapjes se pare ndermjet pasazhit te hapur (48) dhe enes (60) ka nje forme, kur leviz ne drejtimin drejt enes, qe zgjatet direkt drejt qendres se hapjes se pare dhe pastaj nga jashte qendres se hapjes se pare, siperfaqja e hapjes se pare ndermjet pasazhit te hapur (48) dhe enes (60) konsiston ne nje siperfaqe Coanda.

4. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne pretendimin 3 ku hapja e pare (64) konsiston ne nje hapje rrethore dhe pasazhi i hapur (48) konsiston ne nje pasazh te hapur unazor te shtrire rreth hapjes se pare (64).

5. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne ndonjerin prej pretendimeve 3 ose 4 ku pasazhi i hapur shtrihet rreth nje siperfaqeje te brendeshme te hapjes se pare.

6. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne ndonjerin prej pretendimeve 3 deri ne 5 ku siperfaqja (40) e hapjes se pare ndermjet pasazhit te hapur (48) dhe enes (60) formon nje venturi.

7. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne ndonjerin prej pretendimeve 3 deri ne 6 ku pasazhi i hapur (48) komunikon lirisht me nje dhome te mbushur (44).

8. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne pretendimin 7 ku dhoma e mbushur shtrihet rreth hapjes se pare.

9. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne ndonjerin prej pretendimeve 7 ose 8 ku dhoma e mbushur (44) merr gaz te presuar dhe gazi i presuar rrjedh nga dhoma e mbushur (44) nepermjet pasazhit te hapur (48) brenda enes (60).

10. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne ndonjerin prej pretendimeve 7 deri ne 9 ku dhoma e mbushur ka te pakten nje hyrje per marrjen e gazit te presuar.

11. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne pretendimin 10 ku dhoma e mbushur (44) ka dy apo me shume hyrje (18, 20) per marrjen e gazit te presuar dhe dy apo me shume hyrjet (18, 20) jane ekuidistante rreth dhomes se mbushur.

12. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne ndonjerin prej pretendimeve 3 deri ne 11 ku rregullimi perfshin me tej nje kanal ushqimi (52) per ushqimin e enes me material.

13. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet ne ndonjerin prej pretendimeve 3 deri ne 12 ku rregullimi perfshin nje shtese qe eshte future brenda hapjes se pare (64) te enes (60) dhe kur shtesa eshte futur brenda hapjes se pare, siperfaqja e brendeshme e shteses percakton efektivisht hapjen e pare te furrës.

14. Nje rregullim per pengimin e rrjedhjes se nje gazi nga nje hapje e pare e nje ene sic pretendohet pretendimin 13 ku shtesa perfshin nje pjese te zgjatur brenda hapjes se pare te enes dhe nje pjese tjeter qe percakton pasazhin e hapur te shtrire rreth nje periferie te brendeshme te shteses ose ku shtesa percakton gjithashtu nje dhome te mbushur dhe te pakten nje hyrje per marrjen e gazit te presuar ose shtesa perfshin nje fllanxhe (12) qe vihet ne kontakt me nje siperfaqe te jashtme rreth hapjes se pare te enes per te pozicionuar ne kete menyre shtesen ne luidhje me hapjen e pare te enes.

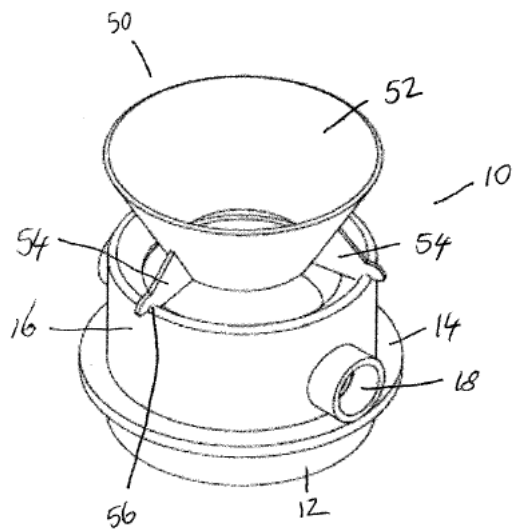


FIGURE 1

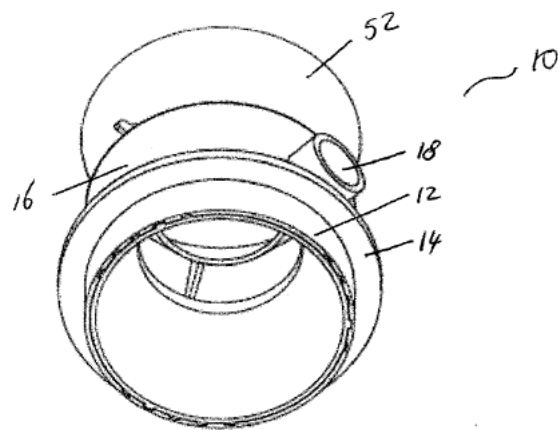


FIGURE 2

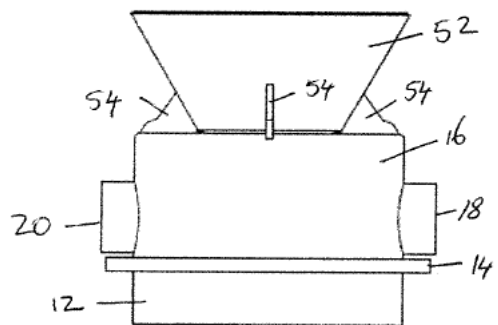


FIGURE 3

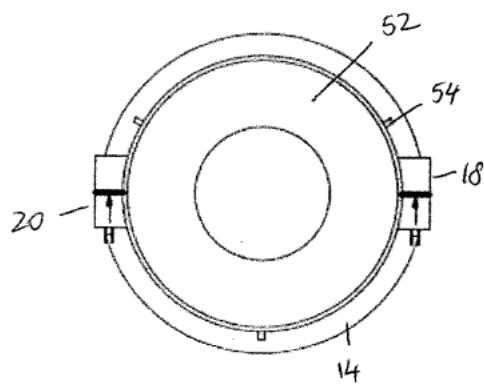


FIGURE 4

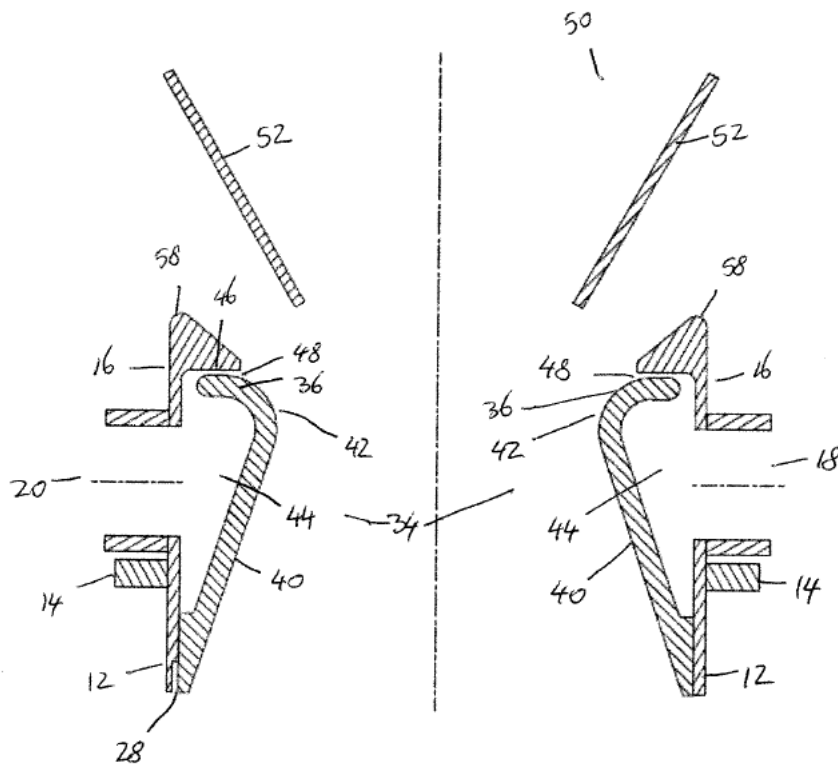


FIGURE 5

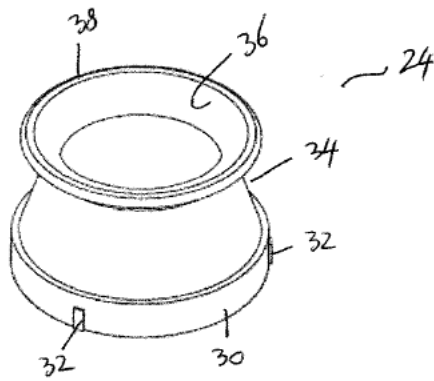


FIGURE 6

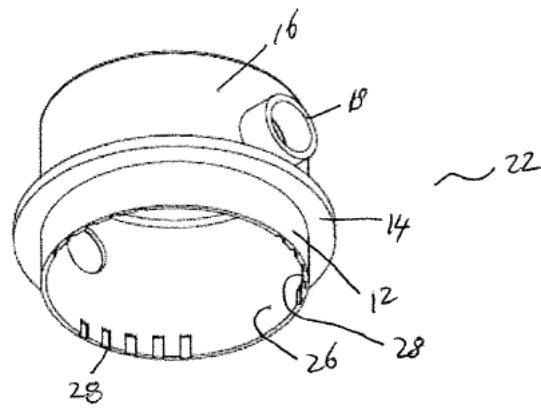


FIGURE 7

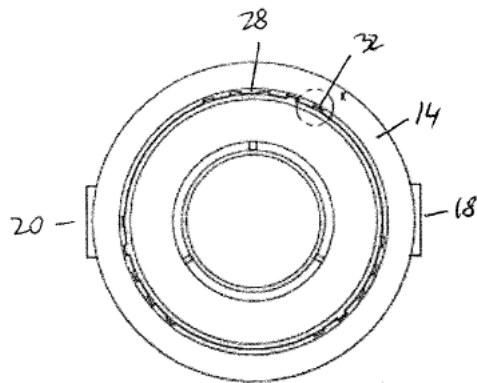


FIGURE 8

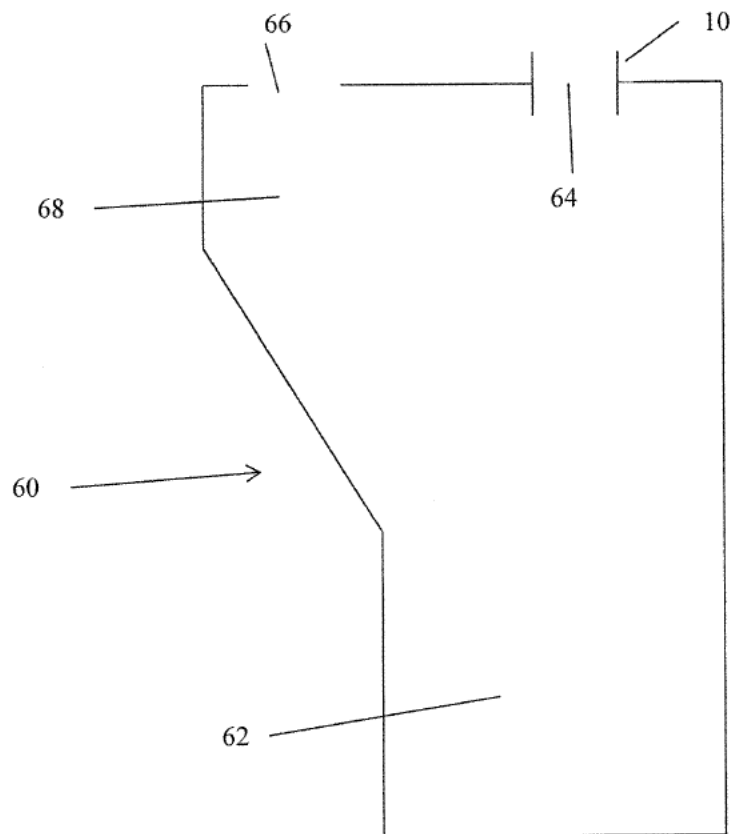


FIGURE 9

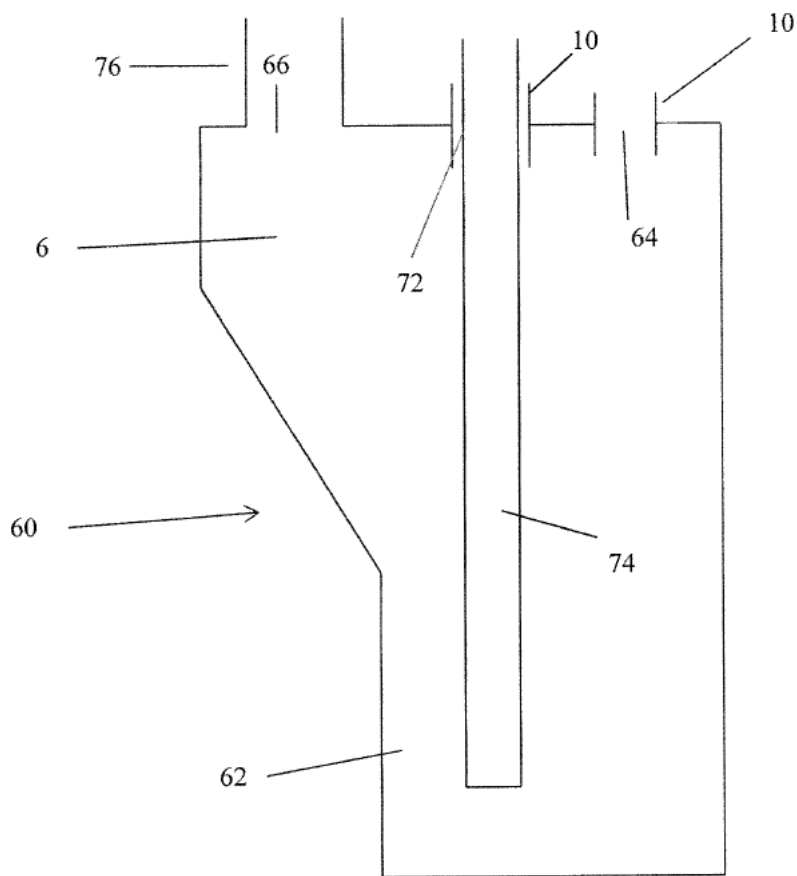


FIGURE 10

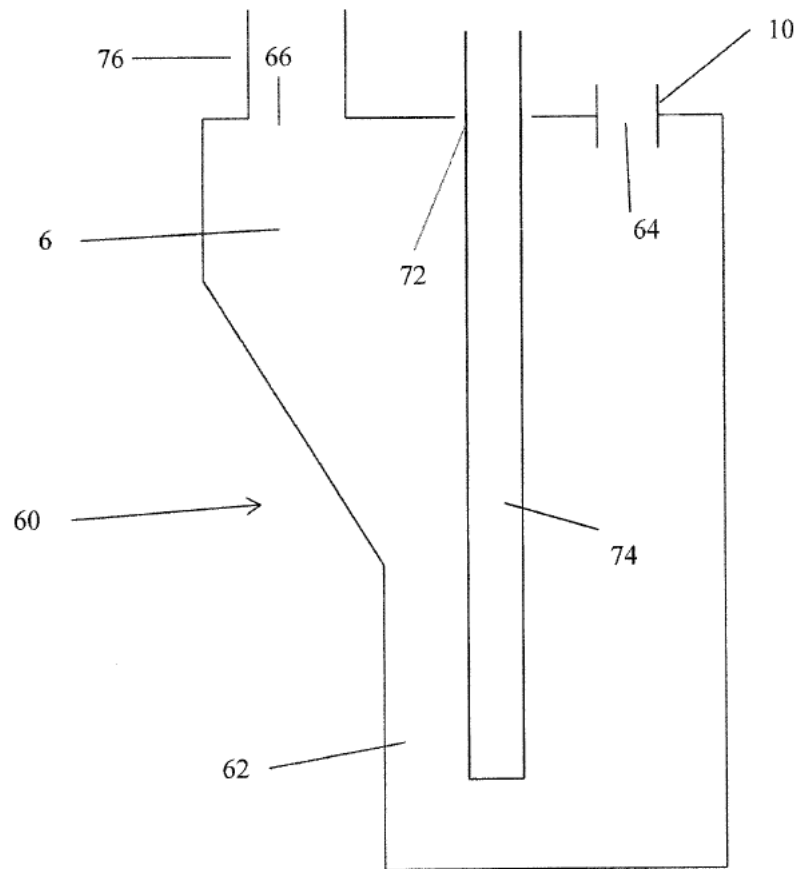


FIGURE 11

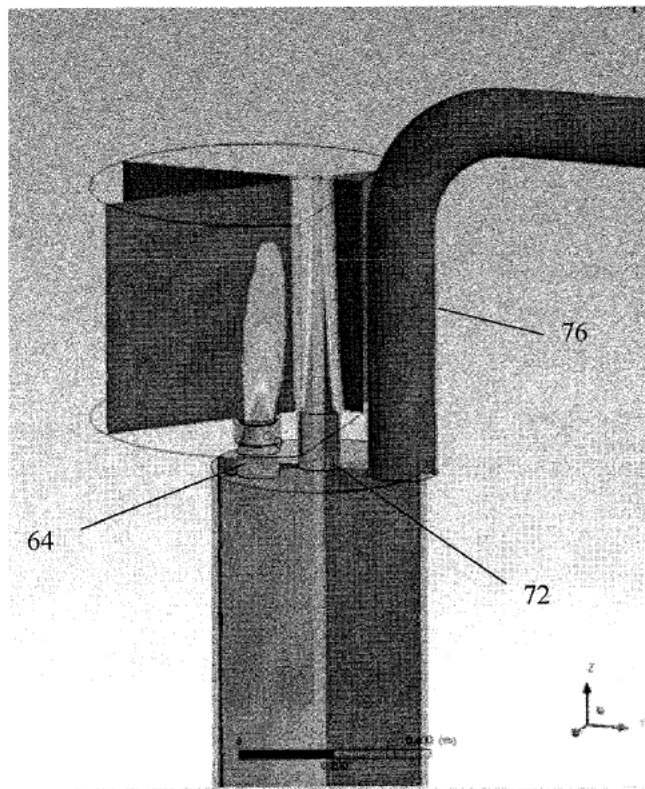


FIGURE 12

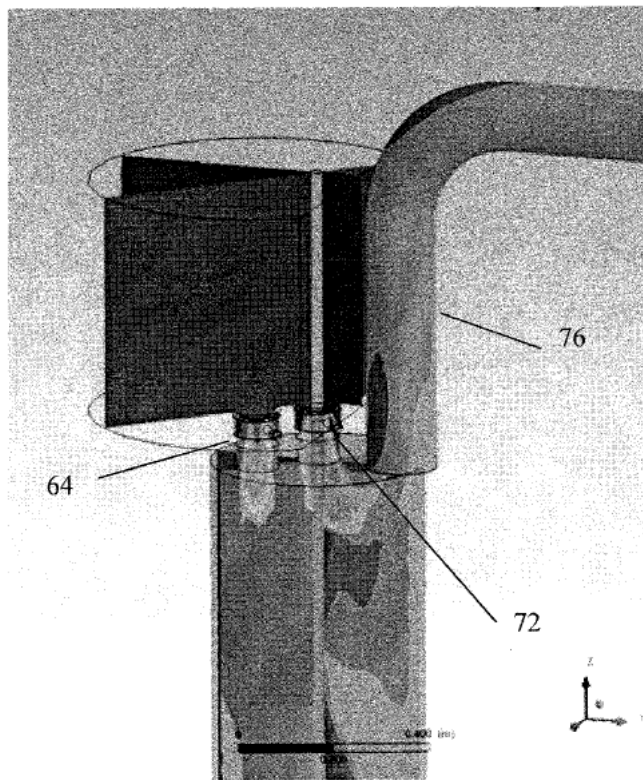


FIGURE 13

(11) **8896**

(97) EP2738258 / 25/09/2019

(96) 14154918.8 / 24/02/2012

(22) 24/12/2019

(21) AL/P/ 2019/898

(54) **MI ADAM6**

24/02/2020

(30) 201161446895 P 25/02/2011 US; 201161497650 P 16/06/2011 US and 201261595200 P 06/02/2012 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, No. 413, San Francisco, CA 94158); Murphy, Andrew J. (10 Newton Court, Croton-on-Hudson, NY 10520)

(74) Vladimir NIKA

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

(57)

1. Një mi i modifikuar gjenetikiisht, gjenomi i të cilit përmban:

(a) një sekuencë të acidit nukleik ektopik që përfshin një sekuencë që kodon një proteinë ADAM6a të miut ose një ortolog ose një homolog ose fragment të tyre që është funksional në një mi mashkull, dhe një proteinë ADAM6b miu ose një ortolog ose homolog ose fragment të tyre që është funksional në një mi mashkull, ku proteina ADAM6a e miut ortolog ose homolog ose

fragment i tyre dhe proteina ADAM6b e miut ose ortolog ose homolog ose fragment i tyre shprehen nga sekuenca e acidit nukleik ektopik; dhe

(b) një lokus i zonës së ndryshueshme të zinxhirit të rëndë imunoglobulin të humanizuar i cili përmban një modifikim që zvogëlon ose eliminon funksionin endogjen ADAM6 në një mi mashkull, ku sekuenca e acidit nukleik ektopik është prezente brenda lokusit të zonës së ndryshueshme të zinxhirit të rëndë.

2. Miu sipas pretendimit 1, ku sekuenca e acidit nukleik ektopik pozicionohet brenda një sekuence të zinxhirit të rëndë njerëzor të lokusit të zonës së ndryshueshme të zinxhirit të rëndë.

3. Miu sipas pretendimit 1 ose 2, ku lokusi i zonës së ndryshueshme të zinxhirit imunoglobulin të humanizuar përmban një ndërftje të një ose më shumë segmenteve të gjeneve njerëzore V_H , një ose më shumë segmente gjenesesh njerëzore D_H dhe një ose më shumë segmente gjenesesh njerëzore J_H .

4. Miu sipas pretendimit 3, ku lokusi i zonës së ndryshueshme të zinxhirit imunoglobulin të humanizuar përfshin:

a) të paktën 18 segmente gjenesesh njerëzore V_H , 27 segmente gjenesesh njerëzore D_H dhe gjashtë segmente gjenesesh njerëzore J_H ;

b) të paktën 39 segmente gjenesesh njerëzore V_H , 27 segmente gjenesesh njerëzore D_H dhe gjashtë segmente gjenesesh njerëzore J_H ; ose

c) 80 segmente gjenesesh njerëzore V_H , 27 segmente gjenesesh njerëzore D_H dhe gjashtë segmente gjenesesh njerëzore J_H ,

ku segmentet e gjeneve njerëzore V_H , D_H dhe J_H janë të lidhura në mënyrë funksionale me një gjen zone konstante jo-njerëzore.

5. Miu sipas pretendimit 4, ku gjeni i zonës konstante jo-njerëzore është një gjen zone konstante brejtësi.

6. Miu sipas pretendimit 5, ku gjeni i zonës konstante të brejtësit përfshin një sekuencë gjenesesh të zonës konstante të miut të zgjedhur nga një CH_1 , një menteshë, CH_2 , CH_3 , CH_4 dhe

një kombinim i tyre.

7. Miu sipas secilit prej pretendimeve 4-6, i cili përfshin më tej një ose më shumë segmente gjenesesh njerëzore V_K dhe një ose më shumë segmente gjenesesh njerëzore J_K .

8. Miu sipas pretendimit 7, ku një ose më shumë segmente të gjenit njerëzor V_K dhe një ose më shumë segmente gjenesesh njerëzore J_K janë të pranishëm në një lokus endogjen imunoglobulin k të zinxhirit të lehtë.

9. Miu sipas pretendimit 7 ose 8, ku miu përmban:

a) të paktën 16 segmente njerëzore V_K dhe pesë gjene njerëzore;

b) të paktën 30 segmente gjenesesh njerëzore V_K dhe pesë gjene njerëzore J_K ; ose

c) të paktën 40 segmente gjenesesh njerëzore V_K dhe pesë segmente gjenesesh njerëzore J_K .

10. Miu sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku miut i mungojnë segmentet e gjeneve endogjene V_H , D_H dhe J_H .

11. Miu sipas secilit prej pretendimeve 7-10, ku miut i mungojnë segmentet gjenetike endogjene V_K dhe J_K , ku segmentet endogjene zëvendësohen me të paktën gjashtë segmente gjenesesh njerëzore V_K dhe të paktën me një segment të gjenit J_K .

12. Një qelizë e izoluar miu, gjenomi i së cilës përmban:

(a) një sekuenca të acidit nukleik ektojik që përfshin një sekuenca që kodon një proteinë ADAM6a të miut ose një ortolog ose homolog ose fragment të tyre që është funksional në një mi mashkull, dhe një proteinë ADAM6b të miut ose një ortolog ose homolog ose fragment i tyre që është funksional në një mi mashkull, ku proteina ADAM6a e miut ose ortolog ose homolog ose fragment i tyre dhe proteina ADAM6b e miut ose ortolog ose homolog ose fragment i tyre shprehen nga sekuenca e acidit nukleik ektojik; dhe

b) një lokus zone të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë imunoglobulin të humanizuar i cili përmban një modifikim që zvogëlon ose eliminon funksionin endogjen ADAM6 në një mi mashkull, ku sekuenca e acidit nukleik ektojik është prezente brenda lokusit të zonës të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë.

13. Një qelizë e pavdekshme e përgatitur nga qeliza e izoluar sipas pretendimit 12, ku gjenomi e qelizës së pavdekshme në fjalë përmban:

(a) një sekuenca e acidit nukleik ektojik që përmban një sekuenca që kodon një proteinë ADAM6a miu ose një ortolog ose homolog ose fragment i tyre që është funksional në një mi mashkull, dhe një proteinë ADAM6b miu ose një ortolog ose homolog ose fragment i tyre që është funksional në një mi mashkull, ku proteina ADAM6a e miut ose ortolog ose homolog ose fragmenti i tyre dhe proteina ADAM6b e miut ose ortolog ose homolog ose fragmenti i tyre shprehen nga sekuenca e acidit

nukleik ektojik; dhe

b) një lokus i zonës së ndryshueshme e zinxhirit të rëndë imunoglobulin të humanizuar, i cili përmban një modifikim që zvogëlon ose eliminon funksionin endogjen ADAM6 në një mi mashkull, ku sekuenca e acidit nukleik ektojik është prezente brenda lokusit të zonës së ndryshueshme të zinxhirit të rëndë.

14. Qeliza e izoluar sipas pretendimit 12, ku qeliza është një qelizë burimore embrionale e miut.

15. Një embrion i miut, gjenomi i të cilit përfshin:

(a) një sekuenca e acidit nukleik ektojik që përfshin një sekuenca që kodon një proteinë ADAM6a miu ose një homolog ose ortolog ose fragment i tyre që është funksional në një mi mashkull, dhe një proteinë ADAM6b miu ose një ortolog ose homolog ose fragment i tyre që është funksional në një mi mashkull, ku proteina ADAM6a e miut ose ortolog ose homolog ose fragment i tyre dhe proteina ADAM6b e miut ose ortolog ose homolog ose fragment i tyre shprehen nga sekuenca e acidit

nukleik ektojik; dhe

b) një lokus i zonës së ndryshueshme të zinxhirit të rëndë imunoglobulin të humanizuar, i cili përmban një modifikim që zvogëlon ose eliminon funksionin endogjen ADAM6 në një mi mashkull, ku sekuenca e acidit nukleik ektojik është prezente brenda lokusit të zonës së ndryshueshme të zinxhirit të rëndë.

(11) **8898**

(97) EP3116909 / 13/11/2019

(96) 15713290.3 / 13/03/2015

(22) 24/12/2019

(21) AL/P/ 2019/900

(54) **MOLEKULAT E ANTITRUPAVE TË LAG-3 DHE PËRDORIMET E TYRE**

25/02/2020

(30) 201461953536 P 14/03/2014 US; 201462059690 P 03/10/2014 US and 201462094889 P 19/12/2014 US

(71) NOVARTIS AG and Immutep S.A.S.

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH ;Parc Club Orsay 2 Rue Jean Rostand, 91893 Orsay, FR

(72) TRIEBEL, Frederic (10 Rue Saint Louis, F-78000 Versailles); BRIGNONE, Chrystelle (4D rue Leon MartineBatiment DAppartement 02, F-92290 Chatenay-Malabry); BLATTLER, Walter A. (197 Mason Terrace, Brookline, MA 02446-2768); MATARAZA, Jennifer Marie (250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139); SABATOS-PEYTON, Catherine Anne (250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139); CHANG, Hwai Wen (1318 Shadow Hills Drive, San Marcos, CA 92069) ;FREY, Gerhard Johann (13768 Via Cima Bella, San Diego, CA 92129)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një molekulë antitropi e humanizuar e aftë të lidhet me Gjene-3 të Aktivizimit të Limfociteve Humane (LAG-3) me një konstantë disociimi (KD) më pak se 0.2 nM siç përcaktohet me një metodë Biacore, që përfshin:

(a) një rajon i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë (VH) që përfshin një sekuencë aminoacide VHCDR1 të SEQ ID NO: 4, një sekuencë aminoacide VHCDR2 e SEQ ID NO: 5, dhe një sekuencë aminoacide VHCDR3 e SEQ ID NO: 3; dhe një rajon i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë (VL) që përfshin një sekuencë aminoacide VLCDR1 të SEQ ID NO: 13, një sekuencë aminoacide VLCDR2 të SEQ ID NO: 14, dhe një sekuencë aminoacide VLCDR3 etë SEQ ID NO: 15;

(b) një VH që përfshin një sekuencë aminoacide VHCDR1 të SEQ ID NO: 1; një sekuencë aminoacide VHCDR2 të SEQ ID NO: 2; dhe një sekuencë aminoacide VHCDR3 të SEQ ID NO: 3; dhe një VL që përfshin një sekuencë aminoacide VLCDR1 të SEQ ID NO: 10, një sekuencë aminoacide VLCDR2 të SEQ ID NO: 11, dhe një sekuencë aminoacide VLCDR3 të SEQ ID NO: 12;

(c) një VH që përfshin një sekuencë aminoacide VHCDR1 të SEQ ID NO: 286, një sekuencë aminoacide VHCDR2 të SEQ ID NO: 5, dhe një sekuencë aminoacide VHCDR3 të SEQ ID NO: 3; dhe një VL që përfshin një sekuencë aminoacide VLCDR1 të SEQ ID NO: 13, një sekuencë aminoacide VLCDR2 të SEQ ID NO: 14, dhe një sekuencë aminoacide VLCDR3 të SEQ ID NO: 15; ose

(d) një VH që përfshin një sekuencë aminoacide VHCDR1 të SEQ ID NO: 286; një sekuencë aminoacide VHCDR2 të SEQ ID NO: 2; dhe një sekuencë aminoacide VHCDR3 të SEQ ID NO: 3; dhe një VL që përfshin një sekuencë aminoacide VLCDR1 të SEQ ID NO: 10, një sekuencë aminoacide VLCDR2 të SEQ ID NO: 11, dhe një sekuencë aminoacide VLCDR3 të SEQ ID NO: 12;

ku VH përfshin katër rajone strukture (FW): një VHF1 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 187, 190, 194 ose 196, një VHF2 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 198, 202, 206 ose 208 , një VHF3 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 210, 212, 217 ose 219, dhe një VHF4 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 221; dhe ku VL përfshin katër rajone strukture (FW): një VLF1 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 226, 230, 232, 234, 236 ose 238, një VLF2 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 240, 244, 246 ose 248, një VLF3 që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 252, 255, 259, 261, 265, 267 ose 269, dhe një VLF4 që përfshin sekuencën e aminoacideve të SEQ ID NO: 271.

2. Molekula e antitropit të humanizuar e pretendimit 1, ku molekula e antitropit të sipërpërmendur është një molekulë e antitropit monospesifik ose një molekulë e antitropit bispesifik.

3. Molekula e antitropit të humanizuar e pretendimit 1 ose pretendimit 2, që përfshin:

njëdomen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin një sekuencë aminoacide të zgjedhur nga SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 64, ID SEQ NO: 68, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 104, ose SEQ ID NO: 108; dhe / ose, një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin një sekuencë aminoacide të SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92, ose SEQ ID NO: 96.

4.Molekula e antitritupit të humanizuar sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-3, që përfshin:

një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 122, ose SEQ ID NO: 134; dhe/ose

një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 94, ose SEQ ID NO: 98.

5.Molekula e antitritupit të humanizuar sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-3, që përfshin:

(a) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID

NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 32;

(b) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 36;

(c) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 40;

(d) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 44;

(e) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 48;

(f) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 52;

(g) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 56;

(h) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 60;

(i) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 64 ose SEQ ID NO: 104; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 36;

(j) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 64 ose SEQ ID NO: 104; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 40;

- (k) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 64 ose SEQ ID NO: 104; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 56;
- (l) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 64 ose SEQ ID NO: 104; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 60;
- (m) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 68 ose SEQ ID NO: 108; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 36;
- (n) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 72 ose SEQ ID NO: 8; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 40;
- (o) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 72 ose SEQ ID NO: 8; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 60;
- (p) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 76 dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 60;
- (q) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 80 dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 84;
- (r) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 88;
- (s) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28 ose SEQ ID NO: 100; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 92; ose
- (t) një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 64 ose SEQ ID NO: 104; dhe një domen i ndryshueshëm i zinxhirit të lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 96.

6. Molekula e antitripit të humanizuar e pretendimit 1 ose claim 2, që përfshin:

- (a) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 34;
- (b) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 38;
- (c) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 42;
- (d) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 46;
- (e) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 50;
- (f) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 54;
- (g) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 58;
- (h) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 62;
- (i) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 66 ose SEQ ID NO: 106; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 38;

- (j) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 66 ose SEQ ID NO: 106; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 42;
- (k) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 66 ose SEQ ID NO: 106; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 58;
- (l) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 66 ose SEQ ID NO: 106; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 62;
- (m) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 70 ose SEQ ID NO: 110; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 38;
- (n) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 74 ose SEQ ID NO: 18; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 42;
- (o) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 74 ose SEQ ID NO: 18; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 62;
- (p) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 78 dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 62;
- (q) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 82 dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 86;
- (r) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 30 ose SEQ ID NO: 102; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 94;
- (s) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 66 ose SEQ ID NO: 106; dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 98;
- (t) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 113 dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 34;
- (u) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 113 dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 38;
- (v) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 122 dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 38;
- (ë) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 122 dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 58; ose
- (x) një zinxhir i rëndë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 134 dhe një zinxhir i lehtë që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 38.

7.Molekula e antitripit të humanizuar sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-6, i cili është një antitrip monoklonal, një Fab, F (ab')₂, një Fv, ose një fragment Fv zinxhir i vetëm (scFv); ose përbën një rajon konstant i zinxhirit të rëndë të zgjedhur nga IgG1, IgG2, IgG3, dhe IgG4, dhe / ose një rajon konstant i zinxhirit të lehtë të zgjedhur nga rajone të vazhdueshme të zinxhirit të lehtë të kappa ose lambda.

8.Molekula e antitripit të humanizuar e pretendimit 7, që përfshin:

- (a) një rajon konstant i zinxhirit të rëndë IgG4 të njeriut me një mutacion në pozicionin 108 të SEQ ID NO: 275 ose 277 dhe një rajon konstant i zinxhirit të lehtë kappa;
- (b) një rajon konstant i zinxhirit të rëndë IgG4 të njeriut me një me një mutacion Serine në Proline në pozicionin 108 të SEQ ID NO: 275 ose 277 dhe një rajon konstant të zinxhirit të lehtë kappa;
- (c) një rajon konstant i zinxhirit të rëndë IgG1 të njeriut me një mutacion Asparagine në Alanine në pozicionin 180 të SEQ ID NO: 279 dhe një rajon konstant i zinxhirit të lehtë kappa;
- (d) një rajon i qëndrueshëm i zinxhirit të rëndë IgG1 me një mutacion të Aspartate në Alanine në pozicionin 148, dhe mutacion i Proline në Alanine në pozicionin 212 të SEQ ID NO: 280 dhe një rajon konstant i zinxhirit të lehtë kappa; ose

(e) një rajon konstant i zinxhirit të rëndë IgG1 të njeriut me një mutacion Leucine në Alanine në pozicionin 117 dhe mutacion Leucine në Alanine në pozicionin 118 të SEQ ID NO: 281 dhe një rajon konstant i zinxhirit të lehtë kappa.

9. Molekula e antittrupit të humanizuar sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-8, e cila:

- (a) lidh një domen jashtëqelizose Ig-like të LAG-3;
- (b) është e aftë të zvogëlojë lidhjen e LAG-3 në një molekulë të madhe histokompatibiliteti (MHC) të klasës II, ose një qelizë që shpreh një molekulë të klasës II MHC; ose
- (c) është e aftë të përmirësojë një përgjigje të qelizës T specifike për antigenin.

10. Molekula e antittrupit të humanizuar sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-9, ku molekula e antitrupave të sipërpërmendur ka një specifitet të parë lidhës për LAG-3 dhe një specifikim të dytë lidhës për PD-1, TIM-3, CEACAM në mënyrë opsionale CEACAM-1 dhe / ose CEACAM-5, PD-L1 ose PD-L2; dhe/ose ku molekula e antitrupave në fjalë përfshin një fragment që lidhet me antigenin e një antitrupi, në mënyrë opsionale një gjysmë antitrupi ose fragmenti që lidhet me antigenin e një gjysmë antitrupi.

11. Një kompozim farmaceutik që përfshin molekulën e antittrupit të humanizuar sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-10 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, eksipient ose stabilizues.

12. Një acid nukleik që kodon rajonin e ndryshueshëm të antitrupave të zinxhirit të lehtë dhe të rëndë të molekulës së antitrupave të ndonjërit prej pretendimeve 1-10.

13. Një vektose i shprehjes që përfshin acidin nukleik të pretendimit 12.

14. Një qelizë pritëse që përfshin acidin nukleik të pretendimit 12.

15. Një metodë për të prodhuar një molekulë antitrupi ose fragment të saj, që përfshin kultivimin e qelizës pritëse të pretendimit 14 në kushte të përshtatshme për shprehjen e gjenit.

16. Një metodë e zbulimit të LAG-3 në një kampion biologjik, që përfshin (i) kontaktimin e mostrës ose subjektit (dhe në mënyrë opsionale, një kampion referimi ose subjekti) me një molekulë antitrupi të ndonjërit prej pretendimeve 1-10 në kushte që lejojnë ndërveprimin e molekula e antitrupave dhe polipeptidi që do të ndodhë, dhe (ii) zbulimi i formimit të një kompleksi midis molekulës së antitrupave dhe mostrës ose subjektit (dhe në mënyrë opsionale, mostrës ose subjektit referencë).

17. Një molekulë antitrupi e humanizuar e ndonjërit prej pretendimeve 1-10, ose një kompozim farmaceutik i pretendimit 11, për përdorim në një metodë të stimulimit të një përgjigje imune, ose trajtimin e një kanceri ose një sëmundje infektive në një subjekt.

18. Molekula e antitrupave të humanizuar, ose kompozimi farmaceutik, për përdorim të pretendimit 17, ku lënda ka, ose është identifikuar se ka, ose një më shumë prej:

- (a) një kancer që shpreh PD-L1;
- (b) një kancer që është pozitiv për një, dy, ose për të gjithë PD-L1, CD8, ose IFN- γ ;
- (c) një kancer që është trefish pozitiv për PD-L1, CD8, dhe IFN- γ ; ose
- (d) një kancer që është Limfocitet Tilose Infiltrues (TIL) pozitiv.

19. Molekula e antitrupave të humanizuar, ose kompozimi farmaceutik, për përdorim të pretendimit 17, ku molekula e antitrupave është administruar me injeksion në dozë prej 1 deri 30 mg / kg, ose, nga 1 deri në 5 mg / kg, në mënyrë opsionale, në të cilën molekula e antitrupave është administruar një herë në javë deri në një herë çdo 2, 3, ose 4 javë ose në një dozë nga 10 deri 20 mg / kg çdo javë tjetër.

(11) **8858**

(97) EP2665464 / 23/10/2019

(96) 11819049.5 / 12/12/2011

(22) 30/12/2019

(21) AL/P/ 2019/904

(54) **NJË TRANSPORTUES PËR ADMINISTRIMIN E OROMUKOZAL, VEÇANËRISHT PËR ADMINISTRIMIN NËN GJUHË TË SUBSTANCAVE FIZIOLOGJIKISHT AKTIVE**

07/02/2020

(30) 20110024 17/01/2011 CZ

(71) InStar Technologies a.s.

nám. Tomáše Bati 419, 391 02 Sezimovo Ústí, CZ

(72) STRANSKA, Denisa (Rubinova 1183, 460 06 Liberec); KLABANOVA, Adela (Rynovicka 82, 466 01 Jablonec nad Nisou); DOLEZAL, Pavel (Na Brehach 398, 500 11 Hradec Kralove); VRBATA, Petr (Nad Kapli 807, 742 13 Studenka); BERKA, Pavel (Kvetinova 14, 746 01 Opava); MUSILOVA, Marie (Hrubinova 1452, 500 02 Hradec Kralove)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

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

(57)

1. Një transportues për administrim oromukozal ose për substancat fiziologjike aktive, **karakterizuar në atë që** ai përmban të paktën një shtresë elastike (1) të nanofibrave polimere që formëzohet sipas formës së një muri të përzgjedhur nga kaviteti i gojëstek i cili duhet të aplikohet, ku shtresa elastike (1) e nanofibrave polimere përmban një ilaç të çlirueshëm dhe/ose tjetër substancë fiziologjike aktive ku elasticiteti dhe formëzimi i shtresës së nanofibrave polimere ofron kushte për kontaktin e shtresës me murin e përzgjedhura të kavitetit të gojës, duke bërë të mundur kështu kalimin e mirë të ilaçit dhe/ose të substancës tjetër fiziologjike aktive në këtë mur, ose një transferim të mundshëm nëpërmjet tij në sistemin vaskular dhe në organizmat e njeriut ose të kafshëve, ku punueshmëria dhe elasticiteti i shtresës së nanofibrave sigurohen si pasojë e prodhimit të një shtrese prej nanofibrash nëpërmjet rrotullimit elektrostatik pa gjilpërë, në të cilin njëkohësisht me një polimer gjithashtu një ilaç dhe/ose tjetër substancë fiziologjike aktive janë objekt i rrotullimit, të cilat më pas depozitohen me anë të një mënyre çliruese në shtresën e nanofibrave, dhe ku transportuesi për më tej përmban një shtresë mbuluese jo-ngjitetse oromukozale të punueshme dhe elastike (2) në njërin anë të transportuesit ndërkohë që ana tjetër e shtresës së nanofibrave polimere mbetet e lirë dhe nëpërmjet saj transportuesi mund të fiksohet në murin e përzgjedhur të kavitetit të gojës.
2. Transportuesi sipas Pretendimit 1, **i karakterizuar në atë që** shtresa mbuluese (2) është e papërshkueshme për pështymën dhe për substancat që përmbahen në kavitetin e gojës dhe parandalon kullimin e substancave fiziologjike aktive nga transportuesi në kavitetin e gojës ku transportuesi është në kontakt me murin e përzgjedhur të kavitetit të gojës.
3. Transportuesi sipas Pretendimit 2, **i karakterizuar në atë që** shtresa mbuluese (2) është e patretshme nga pështyma dhe nga substancat që ndodhen në kavitetin e gojës, ndërkohë që është e papërshkueshme për ilaçin dhe/ose substancën tjetër fiziologjike aktive të depozituara në të paktën një shtresë elastike (1) të nanofibrave polimere.

4. Transportuesi sipas Pretendimit 1, i karakterizuar në atë që ilaçi dhe/ose substanca tjetër fiziologjikisht aktive janë një komponent i nanofibrave.
5. Transportuesi sipas Pretendimit 1, i karakterizuar në atë që ai përmban të paktën dy shtresa elastike dhe të punueshme (1) të nanofibrave polimere, në të cilat ilaçi i çlirueshëm dhe/ose substanca tjetër fiziologjikisht aktive janë depozitohen lirshëm.
6. Transportuesi sipas Pretendimit 5, i karakterizuar në atë që në secilën shtresë (1) të nanofibrave polimere një ilaç i ndryshëm dhe/ose substancë tjetër fiziologjikisht aktive janë depozituar lirshëm.
7. Transportuesi sipas Pretendimi 6, i karakterizuar në atë që ilaçi dhe/ose substancat e tjera fiziologjikisht aktive depozitohen lirshëm në shtresat individuale (1) të nanofibrave polimere zotërojnë nivele të ndryshme çlirimi.

(11) **8900**

(97) EP2836423 / 13/11/2019

(96) 13715429.0 / 03/04/2013

(22) 30/12/2019

(21) AL/P/ 2019/907

(54) **PAJISJE DREJTUESE PËR NJË MJET LUNDRUES**

25/02/2020

(30) 201206319 10/04/2012 GB

(71) Marine Specialised Technology Limited

Atlantic Way Brunswick Business Park, Liverpool, Merseyside L3 4BE, GB

(72) HILBERT, Philip (23 Boundary Lane, HeswallWirral CH60 5RP); KERFOOT, Ben (Bank House FarmUtkinton, Nr. TarporleyCheshire CW6 0JH); PHILLIPS, Andy (4 Oak LaneKerridge,

MacclesfieldCheshire SK10 5BD) ;CHADWICK, Chris (16 Wentworth Drive, Lancaster LA1 3RJ)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një pajisje (50)për të drejtuar një varkë ose një tjetër mjet lundrues që ndjek një rrymë, ku pajisja (50) përmban një trup që fryhet (51) i përshtatur që të jetë i qëndrueshëm në një gjendje të përmbysur kur është i pafryrë, ku trupi që fryhet (51) është i pajisur me ose është përshtatur për tu bashkuar me një burim gazi të ngjeshur për të fryrë trupin që ndjek një rrymë dhe përmban një veshje elastike që krijon dhomën e parë (91) dhe të dytë (92) që fryhen, ku pajisja për më tej përmban një sistemim valvulash (82, 100-103) për të bërë të mundur fryrjen e dhomave në një sekuençë të paracaktuar në të cilën dhoma e parë (91) fryhet përpara dhomës së dytë (92), ku dhoma e parë (91) është e pajisur me mjete për ta montuar atë në mënyrë të sigurtë mbi mjetin lundrues në kuvertë ose në nivelin e transomit ku dhoma e dytë (92) është çiftuar në dhomën e parë (91) dhe është sistemuar, kur trupi është fryrë, që të mbështetet prej tij, në mënyrë të tillë që si pasojë e pluskimit të dhomës së dytë (92) është i aftë të aplikojë një moment drejtues i cili transmetohet nëpërmjet dhomës së parë (91) për të drejtuar anijen, dhe kur trupi që fryhet (51) është fryrë dhe mjeti lundrues është drejtuar, dhoma e dytë që fryhet (92) vendoset përmbi dhomës së parë që fryhet (91).
2. Një pajisje (50) ashtu siç pretendohet në pretendimin 1 në të cilën sistemimi i valvulave (82, 100-103) përmban të paktën një valvulë nëpërmjet së cilës dhoma e parë (91) është e bashkueshme me të dytën (92), ku valvula është rregulluar që të hapet kur presioni në dhomën e parë (91) tejkalon vlerën e presionit në dhomën e dytë (92) me më shumë se tri herë.

3. Një pajisje (50) ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve të mëparshme në të cilën dhoma e parë (91) përmban një tërësi shtresash (60a-60l) ku secila ka panele të sipërme (62) dhe të poshtme (64) ndërmjet të cilave krijohet një plenum.
4. Një pajisje (50) ashtu siç pretendohet në pretendimin 3 në të cilën panelet e sipërme dhe të poshtme (64) të secilës shtresë janë bashkuar në vende të shumëfishta brenda plenumit nëpërmjet një strukture të brendshme e cila përcakton ndarjen ndërmjet paneleve të sipërme dhe të poshtme kur shtresat fryhen.
5. Një pajisje ashtu siç pretendohet në secilin pretendim të mëparshëm në të cilën dhoma e parë (91) përmban një tërësi shtresash prej materiali pëlhure rrjetë.
6. Një pajisje (50) ashtu siç pretendohet në pretendimin 5 në të cilën shtresat e materialit pëlhurë rrjetë janë bërë përgjyeshme njëra mbi tjetrën.
7. Një pajisje (50) ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve në të cilën sistemimi i valvulave (82, 100-103) përmban (a) një valvulë fryrëse (82), hapja e së cilës lejon gazin të kalojë nga burimi i gazit të ngjeshur në dhomën e parë (91) dhe (b) ku të paktën një valvulë fazore kontrollon rrjedhën e gazit nga dhoma e parë (91) në dhomë e dytë (92), ku valvula fazore (100-103) mbyllet normalisht dhe përshtatet e sistemohet të hapet kur presioni në dhomën e parë (91) tejkalon presionin në dhomën e dytë nëpërmjet një kufiri të paracaktuar.
8. Një pajisje (5) ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve të mëparshme që përmban një dhomë të tretë (93) të vendosur përmbi dhe të çiftuar në dhomën e dytë (92), ku sistemimi me valvula (100-103) është përshtatur për të shkaktuar që dhoma e tretë (93) të fryhet pas dhomës së dytë (92).
9. Një pajisje (50) ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 7 që përmban katër ose më shumë dhoma (91, 92, 93, 94, 95) të sistemuara për tu fryrë në sekuenca të paracaktuara.
10. Një pajisje (50) ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve në të cilën shiritat (66, 68) janë çiftuar në dhomën e parë (91) dhe ofrojnë mjete për montuar pajisjen drejtuese (50) tek mjeti lundrues.
11. Një pajisje (50) ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve në të cilën dhoma e dytë (92) ose të njëpasnjëshmet (93, 94, 95) janë më të mëdhaja, në krahasim me dhomën e parë (91).
12. Një metodë për të drejtuar një varkë ose tjetër mjet lundrues që ndjek rrjedhën, që përmban sigurimin e një pajisjeje (50) ashtu siç pretendohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 11, montimin e dhomës së parë që fryhet (91) të trupit që fryhet (51) përmbi mjetin lundrues në kuvertë ose në nivelin e transomit dhe ruajtjen e trupit që fryhet (51) në një gjendje të përmbytur, të pafryrë, duke ndjekur një gremisje të mjetit lundrues, duke furnizuar gaz të ngjeshur në dhomën që fryhet (91) për të formuar një mbështetëse për dhomën e dytë (92) dhe pastaj, duke ndjekur fryrjen e dhomës së parë që fryhet (91), bëhet furnizimi me gaz të ngjeshur në dhomën e dytë që fryhet (92) për ta zhbllokuar atë dhe për të bërë të mundur që ajo të drejtojë mjetin lundrues, ku, kur trupi që fryhet (51) fryhet dhe mjeti lundrues është drejtuar, dhoma e dytë që fryhet (92) sistemohet përmbi dhomën e parë që fryhet (91).
13. Një metodë ashtu siç pretendohet në pretendimin 12 në të cilën trupi që fryhet (51) përmban tre ose më shumë dhoma që fryhen (91, 92, 93, 94, 95) të vendosura njëra mbi tjetrën, ku metoda për më

tej përmban furnizimin me gaz në dhomat që fryhen (91, 92, 93, 94, 95) në renditjen nga dhoma më e ulët në dhomën më të sipërme.

(11) **8904**

(97) EP3198026 / 09/10/2019

(96) 15753745.7 / 28/07/2015

(22) 30/12/2019

(21) AL/P/ 2019/909

(54) **METODA PER TE PERCAKTUAR STATUSIN E MUTANTIT PIK3CA TEK NJE MOSTER**

26/02/2020

(30) 201462034231 P 07/08/2014 US

(71) Pharmassist Ltd

Anthrakorichon 15, 142 35 Nea Ionia, Athens, GR

(72) LIANIDOU, Evrykleia (Dept. of Chemistry University of Athens, GR-157 71 University of Campus)
;MARKOU, Athina (Dept. of Chemistry University of Athens, GR-157 71 University of Campus)

(74) Ardit Loloçi

Rr. Fortuzi, Nr.137, Tiranë

(57)

1. Një metodë për të analizuar praninë e një mutanti alel *PIK3CA* të ADN-së në një mostër ADN-je, ku metoda në fjalë përmban hapat për kryerjen e një Reaksioni Zinxhir Polimer (RZP) asimetrik me alel specifik të mutantit alel të ADN-së, dhe për kryerjen e analizës së shpërbërjes së ADN-së, të prodhuar në RZP, ku kjo RZP kryhet nëpërmjet përdorimit të

- një mbushësi specifik mutanti alel, plotësues ndaj 3' (tre mbushëve) të fundit të një zinxhiri të parë të mutantit alel të ADN-së që duhet plotësuar, ku mbushësi specifik i mutantit alel përmban një pikë mutacioni dhe një mospërputhjei ndaj llojit agresiv korrespondues të ADN-së, dhe

- një sondë bllokuese e paetiketuar që është një oligonukleotid plotësues i një sekuence agresive të një zinxhiri të parë të ADN-së agresive që i korrespondon një zinxhiri të parë të mutantit alel të ADN-së, në një pozicion korrespondues ku identifikohet prania e mutacionit, ku sonda bllokuese e paetiketuar përbën një mospërputhje shtesë ndaj zinxhirit të parë të mutantit alel të ADN-së krahas pikës së mutacionit, e cila bllokohet për të vepruar si mbushës për sintezën e ADN-së në reaksionin RZP, dhe

- një mbushës i zakonshëm që plotëson 3' (treshen) e një zinxhiri të dytë të mutantit alel të ADN-së që do të plotësohet nga RZP, dhe ku analiza e shpërbërjes kryhet duke përdorur

- një sondë shpërbërëse që konsiston në një sondë të paetiketuar, e cila është një oligonukleotid që përmban një sekuence agresive të mutantit alel të ADN-së që ka mbivendoset me sekuencën e mutantit alel të ADN-së. dhe

- një komponent i detektueshëm për matjen e temperaturës së shpërbërjes së përbërësve të zinxhirit të dyfishtë të ADN-së, të cilët përfshijnë të paktën një komponent të zinxhirit të dyfishtë të sondës shpërbërëse, ku kjo e fundit është e lidhur me mutant të plotësuar alel të ADN-së ose me zinxhir alel agresiv të ADN-së, pika ku temperatura e shpërbërjes varion midis komponentit të zinxhirit të dyfishtë të

sondës shpërbërëse që është lidhur me zinxhirin e mutantit alel dhe sondën shpërbërëse të lidhur me zinxhirin e plotësuar të alelit agresiv.

2. Metoda sipas pohimit 1, ku mutanti alel i ADN-së i plotësuar në reaksionin RZP përmban ose konsiston në exon 9 (NR. ID I SEKUENCËS: 1) dhe/ose exon 20 (NR. ID I SEKUENCËS: 2) të *PIK3CA*, dhe sekuenca e plotësuesit specifik të mutantit alel është komplementare ndaj një zinxhiri ADN të exon 9 (NR. ID I SEKUENCËS: 4) ose 20 (NR. ID I SEKUENCËS: 9).

3. Metoda sipas pohimit 1 ose 2, ku sonda shpërbërëse është sonda bllokuese e paetiketuar.

4. Metoda sipas cilitdo prej pohimeve të mëparshëm, ku sonda bllokuese e paetiketuar ka një 3-she të fundit të modifikuar që ndryshohet nga një grup fosfatesh të shtuara, krahasuar me plotësuesin RZP për zgjerim.

5. Metoda sipas cilitdo prej pohimeve të mëparshëm, ku komponenti i detektueshëm përmban një komponent fluoreshent dhe ku analiza e shpërbërjes përfshin detektimin e këtij komponenti fluoreshent.

6. Metoda sipas pohimit 5, ku komponenti fluoreshent është një ngjyrë fluoreshente detyruese e ADN-së, pjesë e grupit që konsiston në LC-Jeshile Plus ose SYBR Jeshile I, të cilat emetojnë fluoreshencën vetëm në prani të zinxhirit të dyfishtë të ADN-së në mostër.

7. Metoda sipas cilitdo prej pohimeve të mëparshëm, ku sonda bllokuese e paetiketuar dhe plotësuesi i zakonshëm është i pranishëm në një përqëndrim më të lartë krahasimisht me plotësuesin specifik të mutantit alel.

8. Metoda sipas cilitdo prej pohimeve të mëparshëm, ku mutacioni është i pranishëm në exon 9 të *PIK3CA*, dhe plotësuesi specifik i mutantit alel përmban ose konsiston në sekuençën 5'-TTTCTCCTGATT-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 3) ose është 5'-ACTCCATAGAAAATCTTTCTCCTGATT-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 4), ku T tregon një pikë mutacioni dhe A tregon një mospërputhje shtesë.

9. Metoda sipas pohimit 8, ku sonda bllokuese e paetiketuar përmban ose konsiston në sekuençën 5'-CTGATCAGTGA-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 5) dhe komponenti bllokues i RZP-së përmban ose konsiston në sekuençën 5'-CTTTCTCCTGATCAGTGATTTTCAGAG-P-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 6) dhe ku P është fosfat dhe A është një mospërputhje shtesë.

10. Metoda sipas pohimeve 8 ose 9, ku plotësuesi i zakonshëm ka identitet në masën nga 75% deri në 100% të ngjashëm me sekuençën 5'-GCTCAAAGCAATTTCTACACGAGA-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 7).

11. Metoda sipas cilitdo prej pohimeve nga 1 deri në 7, ku mutacioni është i pranishëm në exon 20 (NR. ID I SEKUENCËS: 2) të *PIK3CA*, dhe ku plotësuesi specifik i mutantit alel përmban ose konsiston në sekuençën 5'-AATGATGCACG-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 8), ku G tregon pikën e mutacionit.

12. Metoda sipas pohimit 1, ku plotësuesi specifik i mutantit alel përmban ose është 5'-ATGAAACAAATGAATGATGCACG-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 9), ku G tregon pikën e mutacionit.

13. Metoda sipas pohimeve 11 ose 12, ku sonda bllokuese e paetiketuar e 5'-TGCACATCATG-3' (NR ID I SEKUENCËS: 10) dhe një komponent bllokues i RZP-së ose sekuenca e 5'-GAATGATGCACATCATGGTGG-P-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 11), dhe ku P është fosfat.

14. Metoda sipas cilitdo prej pohimit 10, ku plotësuesi i zakonshëm ka identitet në masën nga 75% deri në 100% të ngjashëm me sekuencën 5'-TCTCAGTTATCTTTTCAGTTCAATGC-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 12).

15. Një metodë për

i) diagnostikimin e sëmundjeve malinje neoplastike në një subjekt, dhe/ose

ii) parashikimin e efikasitetit të trajtimit të sëmundjeve malinje neoplastike në një subjekt, dhe/ose

iii) vlerësimin e trajtimit të sëmundjeve malinje neoplastike në një subjekt, dhe/ose

iv) vlerësimin e përsëritjes së sëmundjeve malinje neoplastike në një subjekt

ku subjekti është ekzistenca në mamalë ose dyshimi i ekzistencës në mamalë, të një sëmundjeje malinje neoplastike,

ku metoda në fjalë përmban analizën e prezencës së mutantit alel të ADN-së PIK3CA

në një mostër, sipas metodës të pohimeve 1-14.

16. Metoda sipas pohimit 15, ku mostra është një mostër biologjike e marrë nga një subjekt.

17. Metoda sipas pohimit 15 ose 16, ku sëmundja malinje neoplastike është tumor i gjirit, tumor i shtyllës kurrizore, tumor i mushkërive, tumor i qafës së mitrës, tumor i vezoreve, tumor i ezofagut, tumor i trurit, tumor i lëkurës, tumor i mëlçisë, tumor i pankreasit, tumor i qafës dhe kokës, tumor i stomakut dhe tumor i gjendrës tiroide.

18. Një instrument për

i) identifikimin e prezencës së një mutacioni në *PIK3CA* në një mostër, dhe/ose

ii) identifikimin e sëmundjeve malinje neoplastike në një subjekt; ose

iii) diagnostikimin e sëmundjeve malinje neoplastike në një subjekt; ose

iv) parashikimin e rezultatit të trajtimit të një sëmundjeje malinje neoplastike në një subjekt; ose

v) vlerësimin e efikasitetit të trajtimit të sëmundjeve malinje neoplastike në një subjekt; ose

vi) vlerësimin e përsëritjes së sëmundjeve malinje neoplastike në një subjekt

instrumenti në fjalë përmban

- një polinukleid të parë që përmban ose konsiston në të paktën një sekuencë 5'-TTTCTCCTGATT-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 3), ose përmban apo konsiston në të paktën një sekuencë 5'-ACTCCATAGAAAATCTTTCTCCTGATT-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 4), ku T tregon një pikë mutacioni dhe A tregon mospërputhje shtesë, dhe

- një polinukleid të dytë që përmban ose konsiston në të paktën një sekuencë 5'-AATGATGCACG-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 8), ose përmban apo konsiston në të paktën një sekuencë 5'-

TGAAACAAATGAATGATGCACG-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 9), ku G tregon pikën e mutacionit, dhe

- një polinukleid të tretë që përmban ose konsiston në të paktën një sekuencë 5'-CTGATCAGTGA-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 5) dhe një komponent bllokues të RZP-së ose përmban apo konsiston në të paktën një sekuencë 5'-CTTTCTCCTGATCAGTGATTTTCAGAG-P-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 6), ku P është fosfat dhe A është mospërputhje shtesë, dhe

- një polinukleid të katërt që përmban apo konsiston në të paktën një sekuencë 5'-TGCACATCATG-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 10) dhe një komponent bllokues të RZP-së ose përmban apo konsiston në të paktën një sekuencë 5'-GAATGATGCACATCATGGTGG-P-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 11), dhe ku P është fosfat, dhe

- një polinukleid të pestë që ka identitet të ngjashëm në masën prej 75% deri 100% me sekuencën 5'-GCTCAAAGCAATTTCTACACGAGA-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 7), dhe

- një polinukleid të pestë që ka identitet të ngjashëm në masën prej 75% deri 100% me sekuencën 5'-TCTCAGTTATCTTTTCAGTTCAATGC-3' (NR. ID I SEKUENCËS: 12).

(11) **8902**

(97) EP3183396 / 09/10/2019

(96) 14755637.7 / 19/08/2014

(22) 30/12/2019

(21) AL/P/ 2019/910

(54) **ELEMENTET E PROFILIT SKAJOR PER NJE NENSTRUKTURE TAVANI**

25/02/2020

(30)

(71) Knauf Gips KG

Am Bahnhof 7, 97346 Iphofen, DE

(72) SIMONIC, Boris (Senjskih uskoka 3, 51000 Rijeka); NYC, Miroslav (Lhotská 2202, 19300 Praha 9); VIEBAHN, Michael (Ludwigstrasse 5, 97346 Iphofen)

(74) Ardit Loloçi

Rr. Fortuzi, Nr.137, Tiranë

(57)

1. Një nënstrukturë tavani, që përmban të paktën një element profili të skajit (15), ku nënstruktura e tavanit përmban një shumisë të elementëve profilit bazik (12) dhe një shumicë të elementëve të profilit mbështetës (14) të mbërthyer tek elementët profilit bazik (12) për mbërthimin e një shumice të bordeve strukturore (24), në vecanti bordet e gipsit strukturor, ku ta paktën një element profili skajor (15) është një element profili-L që ka një këmbë të parë (16) për instalimin në mur, dhe një këmbë të dytë (17), **të karakterizuar në atë qënjë pjesë këndore (19) e këmbës së dytë (17) është e formuar për t'u orientuar drejt pjesës së brendshme në mënyrë të tillë që një fund i skajshëm i pjesës këndore (19) është më i afërt tek një pozite vertikale vertikalisht mbi këmbën e parë (16) dhe që ndërpret fundin skajor prej saj më pas një fund i afërt i pjesës këndore (19), dhe ku një pjesë e skajshme (20) e këmbës së dytë (17) e afërt tek pjesa këndore (19) është këndore drejt pjesës së jashtme, në vecanti shtrihet pingul tek këmba e parë (16), në lidhje me pjesën këndore (19) për aplikimin e të paktën një elementi profilit bazik (12), ku secili nga elementët e profilit bazik (12) pushon në pjesën e skajshme e të paktën një elementi profili skajor.**

2. Nënstruktura e tavanit (15) sipas pretendimit 1, **të karakterizuar në atë qëkëmbe** e dytë (17) përmban një pjesë të afërt (18) për instalimin e të paktën një bordin strukturor (24), i cili është i disponuar ndërmjet pjesës këndore (19) dhe këmbës së parë (16), ku pjesa e parë (18) në mënyrë të preferuar shtrihet pingul tek këmba e parë (16) dhe/ose paralelisht tek pjesa e skajshme.

3. Nënstruktura e tavanit (15) sipas pretendimit 1, **të karakterizuar në atë që** këndi ndërmjet pjesës së afërt (18) dhe këndore (19) është 85° deri 95° , në vecanti 90° , ose **të karakterizuar në atë qëkëndi** ndërmjet pjesës së afërt (18) dhe këndore (19) është 105° deri 130° , në vecanti 110° deri 120° , ose **të karakterizuar në atë që** këndi ndërmjet këmbës së parë (16) dhe pjesës këndore (19) është 45° deri 85° , në vecanti 65° deri 80° .

4. Nënstruktura e tavanit (15) sipas pretendimit 1 ose 2, **të karakterizuar në atë qëkëmbe** e dytë (17) është të paktën 1.3 herë, në mënyrë të preferuar të paktën 1.5 herë, akoma në mënyrë të preferuar më tepër të paktën 1.8 herëmë e gjatë sa këmba e parë (16).

5. Nënstruktura e tavanit (15) sipas ndonjë nga pretendimet e mësipërme, **të karakterizuar në atë që** këmba e parë (16) është 15 deri 25 mm e gjatë, në vecanti 20 mm e gjatë, dhe/ose këmba e dytë (17) është 40 deri 56 mm e gjatë, në vecanti 48 mm e gjatë, dhe/ose pjesa e afërt (18) është 12 deri 18 mm e gjatë, në vecanti 15 mm e gjatë, dhe/ose pjesa këndore (19) është 3 deri 7 mm e gjatë, në vecanti 5 mm e gjatë, dhe/ose pjesa e skajshme (20) është 26 deri 32 mm e gjatë, në vecanti 28 mm e gjatë, ku në mënyrë të preferuar pjesët e afërta (18) dhe këndore (19) qëndrojnë pingul mbi njëra tjetrën, ose **të karakterizuar në atë qëkëmbe** e parë (16) është 20 deri 30 mm e gjatë, në vecanti 25 mm e gjatë, dhe/ose këmba e dytë (17) është 30 deri 44 mm e gjatë, në vecanti 48 mm e gjatë, dhe/ose pjesa e afërt (18) është 12 deri 18 mm e gjatë, në vecanti 15 mm e gjatë, dhe/ose pjesa këndore (19) është 10 deri 14 mm e gjatë, në vecanti 12 mm e gjatë, dhe/ose pjesa e skajshme (20) është 8 deri 12 mm e gjatë, në vecanti 10 mm e gjatë, ku në mënyrë të preferuar një kënd ndërmjet pjesëve të afërt (18) dhe këndore (19) është 105° deri 130° , të preferuar akoma më tepër 110° deri 120° .

6. Nënstruktura e tavanit sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, **të karakterizuar në atë që** një shkëputje (21) ndërmjet sipërfaqes të pjesëve të afërt (18) dhe të skajshme (20) që shënon larg nga njëra tjetra është 2 deri 10 mm, dhe/ose një distancë ndërmjet një fundi të afërt të këmbës së parë (16) dhe një linje të drejtë mbi të cilën pjesa e skajshme (20) e këmbës së dytë (17) pushon, në mënyrë të preferuar është 3 deri 7 mm, akoma në mënyrë të preferuar më tepër (rreth) 5 mm.

7. Nënstruktura e tavanit sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, **të karakterizuar në atë që** elementet e profilit skajor (15) është i bërë në mënyrë të preferuar nga flet metali të galvanizuar dhe/ose anodizuar dhe/ose hekur dhe/ose alumin, dhe/ose ka një trashësi nga 0.3 deri 8 mm, në mënyrë të preferuar 0.45 deri 0.6 mm.

8. Nënstruktura e tavanit sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, në vecanti në përputhje me ndonjë nga pretendimet 1, 3, 4, 6 dhe 7, **të karakterizuar në atë që** pjesa këndore (19) është i afërt direkt tek këmba e parë (16), ku në mënyrë të preferuar këmba e parë (16) është 15 deri 25 mm e gjatë, në vecanti 20 mm e gjatë, dhe/ose këmba e dytë (17) është 35 deri 50 mm e gjatë, në vecanti 43 mm e gjatë, dhe/ose

pjesa këndore (19) është 10 deri 22 mm e gjatë, në vecanti 16 mm e gjatë, dhe/ose pjesa e skajshme (20) është 26 deri 32 mm e gjatë, në vecanti 28 mm e gjatë.

9. Nenstruktura e tavanit sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, **të karakterizuar në atë qënjë** shkëputje (21) ndërmjet një ane të sipërme të pjesës së skajshme (20) dhe një ane të ulët të pjesës së afërt (18) korrespondon tek një distancë ndërmjet një skaji të ulët të elementëve profilit bazik (respektivë) (12) dhe një skaji të ulët të elementëve profilit mbështetës (respektivë) (14).

10. Nenstruktura e tavanit sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, **të karakterizuar në atë qëelementët** profilit bazik (12) përmban të paktën një ndërprerje hapje të tatëpjetë (30) brenda të cilës të paktën një element profili mbështetës (14) në mënyrë të preferuar është i këputur, dhe/ose ku në mënyrë të preferuar pjesa e skajshme (20) është më e gjatë se një diametër i hapur (29) i ndërprerjes (30), në vecanti nga të paktën 1 mm, në mënyrë të preferuar më tepër të paktën 2 mm, akoma në mënyrë të preferuar më tepër të paktën 4 mm.

11. Një nënstrukturë tavani sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, dhe një shumicë e bordeve strukturore (24), në vecanti bordet e gipsit strukturor.

12. Një metodë për prodhimin e një nënstruktura tavanit poshtë një tavani ndërmjet të paktën dy mureve sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse 1 deri 10, dhe/ose për prodhimin e një struktura tavani sipas pretendimit 11, që përmban hapat e:

- a) instalimin e ta paktën një elementi profili skajor (15);
- b) aplikimi i një shumice të elementëve profilit bazik (12) në majë të elementit profilit skajor (15);
- c) nëse është e nevojshme, pezullimi i elementëve të profilit bazik (12) nga tavani;
- d) mbërthimi i një shumice të elementëve profilit mbështetës (14) tek elementët e profilit bazik (12); dhe
- e) nëse është e nevojshme, montimi i një shumice të bordeve strukturore (24), në vecanti bordet gipsit strukturor (24) tek elementët profilit mbështetës (14).

13. Përdorimi i një elementi profili skajor (15), ku elementi profilit skajor (15) është një element profili-L që ka në këmbë të parë (16) për instalimin në mur, dhe një këmbë të dytë (17), ku një pjesë këndore (19) e këmbës së dytë (17) është formuar për të qënë e orientuar drejt pjesës së brendshme në mënyrë të tillë që një fund i skajshëm i pjesës këndore (19) ëshë afër tek një pozitë vertikale vertikalisht mbi këmbën e parë (16) dhe ndërpret fundin e skajshëm prej saj më pas një fund i afërt i pjesës këndore (19), dhe ku një pjesë e afërt (20) e këmbës së dytë (17) i afërt tek pjesa këndore (19) është këndore drejt pjesës së jashtme, në vecanti shtrihet pingul tek këmba e parë (16), në lidhje me pjesën këndore (19) për aplikimin e të paktën një elementi profilit bazik (12) për:

një nënstrukturë tavani sipas ndonjë nga pretendimet 1 deri 10, ku nënstruktura tavanit përmban një shumicë të elementëve profilit bazik (12) dhe një shumicë të elementëve profilit mbështetës (14) të mbërthyer tek elementët e profilit bazik (12) për mbërthimin e një shumice të bordeve strukturore (24), në vecanti bordet e gipsit strukturor, ose

një strukturë tavani sipas pretendimit 11, ku struktura e tavanit përmban një nënstrukturë tavani dhe një shumicë të bordeve strukturore (24), në vecanti bordet gipsit strukturor, ku nënstruktura tavani përmban një shumicë të elementëve profilit bazik (12) dhe një shumicë të elementëve profilit mbështetës (14) të mbërthyer tek elementët profilit bazik (12) për mbërthimin e një shumice të bordeve strukturore (24), në vecanti bordet gipsit strukturor, ose një metodë për prodhimin e një nënstruktura tavani ose një struktura tavani sipas pretendimit 12.

(11) **8859**

(97) EP3274370 / 20/11/2019

(96) 16713784.3 / 21/03/2016

(22) 30/12/2019

(21) AL/P/ 2019/911

(54) **ANTITRUPAT ANTI-CEACAM6 DHE PËRDORIMET E TYRE**

10/02/2020

(30) EP 15160292 23/03/2015 EP

(71) Bayer Pharma Aktiengesellschaft

Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

(72) WILLUDA, Jörg (Staerkstr. 47a, 16548 Glienicke/Nordbahn); HOLTON, Simon (Niklasstrasse 14a, 14163 Berlin); FREIBERG, Christoph (Lipkenskothen 10, 42113 Wuppertal); DITTMER, Frank (Sandstr. 4, 40627 Düsseldorf); TRAUTWEIN, Mark (c70 Bayer U.S. LLC, 100 Bayer Boulevard, Whippany, NJ 07981-1544); GRITZAN, Uwe (Schirmerstr. 20, 50823 Köln); SCHÖNFELD, Dorian (Constantinstr. 82, 50679 Köln); GLÜCK, Julian, Marius (Cranachstr. 22, 40667 Meerbusch); PINKERT, Jessica (Briller Str. 97, 42105 Wuppertal); GUTIERREZ Eva-Maria (Gutenbergstr. 3, 89257 Illertissen); GOLFIER, Sven (Stölpchenweg 12E, 14109 Berlin); BECKHOVE, Philip (Spitalkellerweg 3, 93059 Regensburg); GE, Yingzi (Im Finkenschlag 15, 51429 Bergisch Gladbach)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitруп anti-CEACAM6 i izoluar ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij që përfshin:

- i. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:48, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:49, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:50 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:52, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:53, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:54, ose
- ii. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:106, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:107, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:108 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:110, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:111, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:112, ose
- iii. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:4, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:5, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:6 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:8, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:9, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:10, ose

- iv. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:34, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:35, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:36 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:38, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:39, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:40, ose
- v. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:120, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:121, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:122 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:124, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:125, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:126, ose
- vi. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:24, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:25, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:26 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:28, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:29, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:30, ose
- vii. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:76, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:77, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:78 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:80, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:81, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:82, ose
- viii. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:134, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:135, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:136 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:138, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:139, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:140, ose
- ix. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:148, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:149, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:150 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:152, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:153, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:154, ose
- x. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:14, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:15, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:16 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:18, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:19, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:20, ose
- xi. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:62, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:63, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:64 dhe një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:66, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:67, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:68, ose
- xii. një rajon lidhës të antigjenit të zinxhirit të rëndë që përfshin një H-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:92, një H-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:93, dhe një H-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:94 dhe një rajon lidhës

të antigjenit të zinxhirit të lehtë që përfshin një L-CDR1 që përfshin SEQ ID NO:96, një L-CDR2 që përfshin SEQ ID NO:97, dhe një L-CDR3 që përfshin SEQ ID NO:98..

2. Antitropi ose fragmenti lidhës i antogjenit të tij sipas pretendimit 1 që përfshin:

- i. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 47 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 51, ose
- ii. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 105 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 109, ose
- iii. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 3 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 7, ose
- iv. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 33 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 37, ose
- v. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 119 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 123, ose
- vi. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 23 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 27, ose
- vii. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 75 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 79, ose
- viii. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 133 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 137, ose
- ix. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 147 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 151, ose
- x. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 13 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 17, ose
- xi. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 61 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 65, ose
- xii. një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të rëndë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 91 dhe një sekuencë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë siç paraqitet nga SEQ ID NO: 95.

3. Antitropi sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, i cili është një antitrop IgG.

4. Antitropi sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme që përfshin:

- i. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 57 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 58, ose

- ii. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 115 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 116, ose
- iii. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 43 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 44, ose
- iv. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 129 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 130, ose
- v. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 85 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 86, ose
- vi. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 143 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 144, ose
- vii. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 157 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 158, ose
- viii. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 71 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 72, ose
- ix. një rajon i zinxhirit të rëndë që korrespondon me SEQ ID NO: 101 dhe një rajon i zinxhirit të lehtë që korrespondon me SEQ ID NO: 102.

5. Fragmenti lidhes i antigenit sipas pretendimeve 1 ose 2, i cili është një fragment scFv, Fab, Fab' ose një fragment F(ab')₂.

6. Antitropi ose fragmenti lidhës i antigenit sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, i cili është një antitrop monoklonal ose fragmenti lidhës i antigenit.

7. Një konjugat antitrop-ilaç, që përfshin një antitrop ose fragment lidhës të antigenit të tij sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6.

8. Një sekuencë e acidit nukleik të izoluar që kodon antitropin ose fragmentin lidhës të antigenit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6.

9. Një vektor që përfshin një sekuencë acidi nukleik sipas pretendimit 8.

10. Një qelizë e izoluar që shpreh një antitrop ose fragment lidhës të antigenit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 dhe /ose që përfshin një acid nukleik sipas pretendimit 8 ose një vektor sipas pretendimit 9.

11. Një qelizë e izoluar sipas pretendimit 10, ku qeliza e sipërpërmendur është një qelizë prokariote ose eukariote.

12. Një metodë e prodhimit të një antitropi ose fragmenti lidhës me antigjenin sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 që përfshin kultivimi i një qelize sipas pretendimit 11 dhe pastrimi i antitropit ose fragmentit lidhës të antigjenit.

13. Një antitrop ose fragmenti lidhës i antigjenit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose një konjugat antitrop-ilaç sipas pretendimit 7 për përdorim si një mjekim.

14. Një antitrop ose fragmenti lidhës i antigjenit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose një konjugat antitrop-ilaç sipas pretendimit 7 për përdorim si një agjent diagnostikues.

15. Një antitrop ose fragmenti lidhës i antigjenit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose një konjugat antitrop-ilaç sipas pretendimit 7 për përdorim si një mjekim për trajtimin e kancerit.

16. Një kompozim farmaceutik që përfshin një antitrop ose fragmenti lidhës të antigjenit sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose një konjugat antitrop-ilaç sipas pretendimit 7.

17. Një kombinim i një kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 16 dhe një ose më shumë përbërje terapeutikisht aktive.

(11) **8860**

(97) EP2558105 / 20/11/2019

(96) 11715645.5 / 12/04/2011

(22) 30/12/2019

(21) AL/P/ 2019/914

(54) **METIL BARDOKSOLON PËR TRAJTIMIN E OBEZITETIT**

10/02/2020

(30) US 323276 P 12/04/2010 US and US 389090 P 01/10/2010 US

(71) Reata Pharmaceuticals, Inc.

2801 Gateway Drive, Suite 150, Irving, TX 75063-2648, US

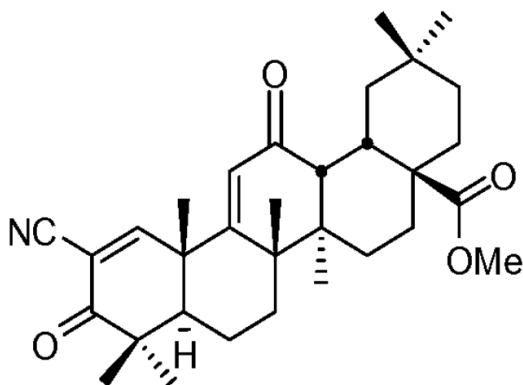
(72) MEYER, Colin, J. (c/o Reata Pharmaceuticals Inc.2801 Gateway Dr.Suite 150, Irving, TX 75063-2648) ;HUFF, Warren (c/o Reata Pharmaceuticals Inc.2801 Gateway Dr.Suite 150, Irving, TX 75063-2648)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës:



për përdorim në uljen terapeutike të peshës së një pacienti human në nevojë të tij.

2. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku:

- (a) pacienti nuk është diagnostikuar se ka sëmundje kronike në veshka (CKD); ose
- (b) pacienti nuk është diagnostikuar se ka nefropati diabetike (DN).

3. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku:

- (a) pacienti nuk ka sëmundje kronike të veshkave (CKD);
- (b) pacienti nuk vuan nga sëmundje renale; ose
- (c) pacienti nuk ka nefropati diabetike (DN).

4. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku:

- (a) pacienti nuk është diagnostikuar se ka diabet;
- (b) pacienti nuk është diagnostikuar se ka rezistencë ndaj insulinës; ose
- (c) pacienti nuk është diagnostikuar se ka intolerancë ndaj glukozës.

5. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku:

- (a) pacienti nuk ka diabet;
- (b) pacienti nuk ka rezistencë ndaj insulinës; ose
- (c) pacienti nuk ka intolerancë ndaj glukozës.

6. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti nuk është diagnostikuar se ka sëmundje kardiovaskulare.

7. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti nuk ka sëmundje kardiovaskulare.

8. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti nuk është diagnostikuar se ka sëmundje të mëlçisë yndyrore.

9. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti nuk ka sëmundje të mëlçisë yndyrore.

10. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti nuk ka nivele të ngritura të të paktën një biomarkeri të lidhur me sindromën metabolike.

11. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti nuk është diagnostikuar se ka kancer.

12. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti nuk ka kancer.

13. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku:

- (a) pacienti nuk vuan nga sëmundje autoimune;
- (b) pacienti nuk vuan nga sëmundje të frymëmarrjes;
- (c) pacienti nuk vuan nga sëmundje neurodegenerative;
- (d) pacienti nuk vuan nga sëmundje të mëlçisë; ose
- (e) pacienti nuk vuan nga sëmundje infektive.

14. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku pacienti është obez.

15. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku të paktën një pjesë e përbërjes është e pranishme si një formë amorfe që ka një model të difraksionit me rreze X ($\text{CuK}\alpha$) me një pik halo në afërsisht $13.5^\circ 2\theta$, dhe një Tg nga rreth 120°C në rreth 135°C .

16. Përbërja për përdorim sipas çdo njërit prej Pretendimeve 1 deri në 15, ku përbërja administrohet në një dozë ditore nga 5 mg deri 50 mg.

17. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 16, ku doza ditore është rreth 10 mg, rreth 20 mg, ose rreth 40 mg.

18. Përdorimi i një përbërjeje siç përcaktohet në Pretendimin 1 ose Pretendimin 15 për prodhimin e një medikamenti për uljen terapeutike të peshës së një pacienti human siç përcaktohet në çdo njërin prej Pretendimeve 1 deri në 14.

19. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 1, ku përbërja është formuluar si një shpërndarje e ngurtë që përmban përbërjen e Pretendimit 1 dhe një eksipient.

20. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 19, ku eksipienti është një kopolimer metakrilik acid-etil akrilat.

21. Përbërja për përdorim sipas Pretendimit 20, ku raporti monomer në kopolimerin metakrilik acid-etil akrilat është 1: 1.

(11) **8890**

(97) EP3041476 / 06/11/2019

(96) 14842811.3 / 05/09/2014

(22) 06/01/2020

(21) AL/P/ 2020/2

(54) **KORTIKOSTEROID QË PËRMBAN KOMPOZIME TABLETE QË SHPËRBËHET NË MËNYRË ORALE PËR EZOFAGITIN EOSINOFILIK**

24/02/2020

(30) US 201361874450 P 06/09/2013 US

(71) Adare Pharmaceuticals US, L.P.

1200 Lenox Drive, Suite 100, Lawrenceville, NJ 08648, US

(72) GOSSELIN, Michael, A. (20 Wells Drive, Springboro, OH 45066); LAI, Jin-Wang (149 Harbor Drive, Springboro, OH 45066); VENKATESH, Gopi, M. (780 Waldsmith Way, Vandalia, OH 45377)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim farmaceutik në formën e një tablete që shpërbëhet në mënyrë orale që përfshin:

- një kripë farmaceutikisht e pranueshme ose kortikosteroid që vepron në mënyrë topikale, ester, ose polimorf në një sasi prej rret 5% ose më pak të peshës në kompozim;
- një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm; dhe
- mikrogrimca që shpërbëhen shpejt;

ku kripa farmaceutikisht e pranueshme ose kortikosteroidi, ester, ose polimorf është përthithur në mbartësin farmaceutikisht të pranueshëm, dhe ku mbartësi farmaceutikisht i pranueshëm është zgjedhur nga grupi i përbërë prej celulozë mikrokristalinë, celulozë mikrokristalinë e silicizuar, niseshte e paraxhelatinizuar, niseshte misri, silic koloidal, dhe silikat alumini magnezi amorfoz.

2. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1, ku tableta që shpërbëhet në mënyrë orale shpërbëhet brenda 30 sekondave kur testohet duke përdorur metodën USP për kohën e shpërbërjes ose brenda 60 sekondave në kontakt me pështymën në zgavrën e gojës të një pacienti në nevojë të saj.

3. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1 ose 2, ku mbartësi farmaceutikisht i pranueshëm është celulozë mikrokristalinë e silicizuar.

4. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, ose 3, ku mikrogrimcat që shpërbëhen shpejt përfshijnë një alkool sheqeri, ose një saharide, ose një përzierje të tyre dhe të paktën një shpërbërës, në mënyrë

opsionale ku alkooli i sheqerit ose saharide dhe shpërbërësit janë të pranishëm në një raport peshe të alkoolit të sheqerit ose saharideve për të shpërbërë prej nga 90:10 deri në 99:1.

5. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, 3, ose 4, ku kortikosteroidi i sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej budesonide, flutikasone, flunisolide, ciklesonide, mometasone, beklometasone, dhe kripëra, tretës, esterë, dhe përzierje të tyre.

6. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, 3, 4, ose 5, ku kortikosteroidi është i pranishëm në një sasi prej rret 3% ose më pak të peshës në kompozim, rret 1.5% ose më pak nga pesha e kompozimit, rret 1% ose më pak nga pesha e kompozimit, ose rret 0.5% ose më pak prej kompozimit.

7. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, ose 6, ku kortikosteroidi është i pranishëm në një sasi prej nga rret 0.75 mg deri në rret 12 mg në kompozim.

8. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, ose 7, ku kortikosteroidi është propionat flutikasoni në një rang prej 0.05 deri në rret 15 mg në kompozim në një përbërje ilaçi prej nga rret 0.16% deri në 5% të peshës së kompozimit.

9. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8, ku kortikosteroidi është mikronizuar me një madhësi grimce prej jo më shumë se 50 mikron.

10. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ose 9, ku kompozimi përfshin më tej një agjent ngjytës zgjedhur nga grupi i përbërë prej kompleks sulfati alumin sukrozë, kitosan dhe derivatë të tij, polivinilpirrolidone, metilcelulozë, celulozë hidroksipropil, hidroksipropil metilcelulozë, hidroksietil etilcellulose, sodium karboksimetilcelulozë, acid poliakrilik i lidhur-kryq, poliakrilate i lidhur-kryq, aminoalkil metakrilate kopolimerë, karbopol polimerë, çëmçakëz polisaharid hidrofilik, maltodekstrinë, pektin, çëmçakëz ksantan, acid algjinik, acide algjinikë të modifikuar, dhe kombinime të tyre.

11. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 4, 5, 6, 7, 8, 9, ose 10, ku shpërbërësi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej krosopovidone, glikolat niseshteje sodiumi, celulozë karboksimetil të lidhur kryq, dhe celulozë hidroksipropil me zëvendësim të ulët, dhe ku alkooli i sheqerit ose saharide është zgjedhur nga grupi i përbërë prej sukralozë, laktozë, sukrozë, maltozë, manitol, sorbitol, ksilitol, maltitol, dhe përzierje të tyre.

12. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ose 11, që përfshin më tej një alkool sheqeri pa bollëk ose saharide zgjedhur nga grupi i përbërë prej manitol spërkatës-i thatë, laktozë spërkatës-i thatë, dhe kombinime të tyre.

13. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ose 12, që përfshin më tej një lubrifikant zgjedhur nga grupi i përbërë prej stearat magnezi, acid stearik, fumarat stearil sodiumi, behenat gliceril, dhe një përzierje e tyre.

14. Kompozimi farmaceutik i pretendimeve 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, ose 13, ku mikrogrimat që shpërbëhen shpejt përfshijnë më tej një shtesë zgjedhur nga grupi i përbërë prej niseshte e paraxhelatinizuar dhe celulozë hidroksipropil dhe ku raporti i peshës së alkoolit të sheqerit ose saharide të shpërbërësi të shtesa është nga 88:10:2 deri në 98.5:1:0.5.

15. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ose 14, për përdorim në trajtimin e një gjendje inflamatore të traktit gastrointestinal.

16. Kompozimi për përdorim i pretendimit 15, ku gjendja e sipërpërmendur e traktit gastrointestinal përfshin inflamacionin e ezofagut, glotis, epiglottis, bajameve, ose orofaringut, në mënyrë opsionale ku gjendja e sipërpërmendur është ezofagiti eosinofilik, viral ose faringiti bakterial, sëmundja e refluksit gastroesofagal (GERD), sëmundja e refluksit nonerosive (NERD) ose ezofagiti erosive.

17. Një metodë për përgatitjen e kompozimit farmaceutik të pretendimeve 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, ose 15, që përfshin hapat e:

a) përgatitjen e mikrogrimatave që shpërbëhen shpejt;

b) përgatitjen e parapërzierë 1 duke përzierë mbartësin farmaceutikisht të pranueshëm, kortikosteroidi, dhe një glidant, në mënyrë opsionale ku mbartësi farmaceutikisht i pranueshëm është celulozë mikrokristalinë e silicizuar, kortikosteroidi është propionat flutikasoni i mikronizuar dhe glidanti është dioksid silikoni koloidal;

c) përgatitjen e parapërzierë 2 duke përzierë një mbushës, parapërzierja 1 e hapit b), një shpërbërës, dhe një ëmbëlsues, në mënyrë opsionale ku mbushësi është manitol, shpërbërësi është

krospovidone dhe ëmbëlsuesi është pluhur sukraole;

d) përgatitjen e një përzierje të presuar përfundimtare, duke përzierë grimcat që shpërbëhen shpejt të hapit a), një lubrifikant, papapërzierja 2 e hapit c), dhe një mbushës, në mënyrë opsionale ku lubrifikanti është fumarate stearil sodiumi dhe mbushësi është alkool sheqeri ose manitol i shpëlarë;

e) përgatitjen e tabletës nga shtypja e përzierjes së hapit d;

18. Metoda e pretendimit 17 që përfshin hapat e:

a) përgatitjen e mikrogrimcave që shpërbëhen shpejt;

b) përgatitjen e parapërzier 1 që përfshin mbushjen e përzierësit me një të katërtën e sasisë totale të mbartësit farmaceutikisht të pranueshëm, kortikosteroidi, glidant, dhe një tjetër çerek i sasisë totale të mbartësit farmaceutikisht të pranueshëm dhe përzierjen e kombinimit rezultant, në mënyrë opsionale ku mbartësi farmaceutikisht i pranueshëm është celulozë mikrokristalinë e silicizuar (SMCC), kortikosteroidi është propionat flutikason i mikronizuar dhe glidanti është dioksid silikoni koloidal;

c) përgatitjen e parapërzirë 2 duke mbushur një copëtues shear të lartë me një mbushës pa rrjedhje, papapërzierja 1, një gjysmë e mbetur e sasisë totale të mbartësit farmaceutikisht të pranueshëm, shpërbërësi, dhe ëmbëlsuesi dhe përzierjen e kombinimit rezultant, në mënyrë opsionale ku mbushësi është manitol spërkatës i thatë, shpërbërësi është krospovidone dhe ëmbëlsuesi është pluhur sukraole;

d) përgatitjen e përzierjes së shtypur finale duke mbushur një përzierës me një gjysmë të sasisë totale të grimcave që shpërbëhet shpejt të hapit a), lubrifikanti, parapërzierja 2 e hapit c), dhe mbetja e gjysmës së grimcave që shpërbëhen shpejt të hapit a) dhe përzierjen e kombinimit rezultant për të siguruar një përzierje të presuar, në mënyrë opsionale ku përzierësi është një përzierës-V dhe lubrifikanti është fumarat stearil sodiumi; dhe

e) përgatitjen e tabletës që shpërbëhet në mënyrë orale nga shtypja e përzierjes së presuar të hapit d).

19. Metoda e pretendimit 17 që përfshin hapat e:

a) përgatitjen mikrogrimcat që shpërbëhen shpejt me një madhësi grimce mesatare prej jo më shumë se rreth 400 mm nga grimcimi i një ose më shumë alkooleve të sheqerit dhe/ose saharideve, secila që ka një diametër mesatar grimce prej jo më shumë se rreth 30 mm, me një shpërbërës në praninë e ujit ose një përzierje alkool-ujë dhe më pas tharjen e grimcave, në mënyrë opsionale ku shpërbërësi është krospovidone;

b) përgatitjen e parapërzierjes së bluar 1 duke përzierë mbartësin farmaceutikisht të pranueshëm, kortikosteroid, dhe glidant në një përzierës dhe më pas bluarjen e përzierjes rezultante përmes një pajisje bluarje grimcimi me një ekran me një hapje 30 Mesh, në mënyrë opsionale ku mbartësi farmaceutik është celulozë mikrokristalinë e silicizuar, kortikosteroidi është propionat flutikason i mikronizuar dhe glidanti është dioksid silikoni koloidal;

c) përgatitjen e parapërzierjes së bluar 2 duke përzierë gjysmën e sasisë totale të një mbushësi i cili është manitol pa rrjedhje, parapërzierja 1 nga hapi b), shpërbërësi, dhe ëmbëlsuesi në një përzierës dhe më pas bluarja e përzierjes rezultante përmes një pajisje bluarje grimcimi me një ekran me një hapje 30 Mesh, dhe shpëlarjen e bluarjes me gjysmën e mbetur të sasisë totale të manitolit pa rrjedhje, në mënyrë opsionale ku shpërbërësi është krospovidone dhe ëmbëlsuesi është pluhur sukraole;

d) përgatitjen e përzierjes së presuar nga përzierja e grimcave të shpërbërjes shpejt të hapit a), lubrifikanti, parapërzierja e bluar 2 e hapit c), dhe manitoli pa rrjedhje i shpëlarë, në mënyrë opsionale ku lubrifikanti është fumarat stearil sodiumi;

e) përgatitjen e tabletës që shpërbëhet në mënyrë orale nga shtypja e përzierjes së presuar të hapit d).

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 5333
(21) AL/P/ 2015/318
(54) Komponime pirazoli si antagonistë crth2
(97) EP2528901 / 27/05/2015
(73) GB007, Inc.
3013 Science Park Road, Suite 200, San Diego, CA 92121 , US
(74) Vladimir NIKA
Rr. Fadil Rada Pall.Gener 2, Shk.C, Nr.2/1 Tirane, ALBANIA

(11) 6891
(21) AL/P/ 2017/642
(54) PERBERJE DHE METODE PER SUPRIMIMIN E PROLIFERACIONIT ENDOMETRIAL
(97) EP2078032 / 02/08/2017
(73) Allergan Pharmaceuticals International Limited
Clonshaugh Business & Technology Park, Coolock, D17 E400, Dublin, IE
(74) Vladimir NIKA
Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

(11) 8149
(21) AL/P/ 2019/116
(54) FRENUESA TË VIRUSIT TË HEPATITIT C
(97) EP3159345 / 09/01/2019
(73) Gilead Pharmasset LLC
333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404, US
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

NDRYSHIMI I EMRIT TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 8890

(21) AL/P/ 2020/2

(54) KORTIKOSTEROID QË PËRMBAN KOMPOZIME TABLETE QË SHPËRBËHET NË MËNYRË ORALE PËR EZOFAGITIN EOSINOFILIK

(97) EP3041476 / 06/11/2019

(73) Adare Pharmaceuticals US, L.P.

1200 Lenox Drive, Suite 100, Lawrenceville, NJ 08648, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

NDRYSHIMI I ADRESËS SË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 3757

(21) AL/P/ 2011/3742

(54) MODIFIKIMI I TRAJTIMIT ME PIRFENIDON PER PACIENTET ME NJE FUNKSION JOTIPIK TE MELÇISE

(97) EP2191831 / 30/03/2011

(73) Intermune, Inc.

c/o Genentech, Inc., Legal Department, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990, United States of America, US

(74) Fatos DEGA

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

(11) 6733

(21) AL/P/ 2017/434

(54) AGJENT TERAPEUTIK PËR ÇRREGULLIMET E GJËNDJES EMOCIONALE;

(97) EP2474543 / 03/05/2017

(73) Kyowa Kirin Co., Ltd.

1-9-2, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004 , JP

(74) Ditika HOXHA

Rr."Emin DURAKU" No.6/1, Ap.4-02, Tiranë

(11) 6891

(21) AL/P/ 2017/642

(54) PERBERJE DHE METODE PER SUPRIMIMIN E PROLIFERACIONIT ENDOMETRIAL

(97) EP2078032 / 02/08/2017

(73) Allergan Pharmaceuticals International Limited

Clonshaugh Business & Technology Park, Coolock, D17 E400, Dublin, IE

(74) Vladimir NIKA

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

(11) 8835

(21) AL/P/ 2019/875

(54) DERIVATE TE REJA AMONI, METODE PER PERGATITJEN E TYRE DHE PERBERJET FARMACEUTIKE QE I PERMBAJNE

(97) EP3405471 / 30/10/2019

(73) Vernalis (R&D) Limited and Les Laboratoires Servier

Granta Park, Cambridge CB 21 6, GB, GB ;35, Rue de Verdun 92284 Suresnes , FR

(74) Vladimir NIKA

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

(11) 8886

(21) AL/P/ 2019/888

(54) DERIVATE TE REJA HIDROKSIESTER, METODE PER PERGATITJEN E TYRE DHE PERBERJET FARMACEUTIKE QE I PERMBAJNE

(97) EP3313851 / 06/11/2019

(73) Les Laboratoires Servier and Vernalis (R&D) Limited

35, Rue de Verdun, 92284 Suresnes, FR ;Granta Park, Cambridge CB 21 6, GB

(74) Vladimir NIKA

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

NDRYSHIME NË PRETENDIME

(11) 8787

(21) AL/P/ 2019/465

(54) METODE E PERMIRESUAR E PERPUNIMIT TE MINERALIT

(97) EP2668303 / 10/04/2019

(73) The University Of Queensland

St.Lucia, Queensland 4072, AU

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Metodë e kullimit në mënyrë selektive e metalit të zgjedhur nga grupi që përbëhet nikel, bakër dhe zink nga një mineral i ngurtë ose ndërmjetësim i përpunuar i mineralit të ngurtë që përmban metal dhe kobalt të karakterizuar nga metoda që përmban hapin e kontaktit të mineralit të ngurtë ose ndërmjetësimi të përpunuar të mineralit me një solucion kullimi acidik që përmban një sasi të një agjenti oksidizimi mjakftueshëm për të oksidizuar një pjesë të madhe të kobaltit për t'i shkaktuar atij që të stabilizohet në një fazë solide ndërkohë që pjesa më e madhe e metalit është tretur në mënyrë selektive.

2. Metoda e pretendimit 1 ose pretendimit 2 **karakterizuar në atë që** minerali i ngurtë ose ndërmjetësimi i përpunuar i mineralit të ngurtë është një përzierje e precipitatit hidroksid nikel-kobalt.

3. Metoda e cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar në atë që** agjenti oksidizuar ka potencial të mjaftueshëm oksidizues për të oksidizuar kobalt(II) në kobalt(III).

4. Metoda e pretendimit 3 **karakterizuar në atë që** agjenti i oksidizimit ka një potencial oksidativ prej rreth 0.5 V në rreth 3.0 V (SHE).

5. Metoda e cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar në atë që** solucionin i kullimit acidik ka një pH nga rreth 1 deri rreth 6.

6. Metoda e cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar në atë që** agjenti oksidizues është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga persulfate, perokside, permanganate, perklorate, ozon, okside dhe klorin.

7. Metoda e cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar nga** një hap i mëtejshëm përfshirës i kontrollimit të nivelit të shtimit të agjentit oksidizues për të rritur stabilizimin e kobaltit.

8. Metoda e pretendimit 14 **karakterizuar në atë që** hapi i kontrollimit të shkallës së shtimit të agjentit oksidizues përmban shtimin e pjesës së aktive të agjentit oksidizues mbi një set periudhe kohore.

9. Metoda e cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme të **karakterizuar nga** përfshirja e mëtejshme e hapit të ngrohjes së solucionit të kullimit acidik më shumë se 50°C.

10. Metoda e cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar në atë që** shumica e metalit është kulluar në solucion kullimi acidik nga minerali i ngurtë ose ndërmjetësimi i përpunimit të ngurtë pas 1 deri 5 orësh.

11. Metoda e cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar në atë që** agjenti oksidizues është i pranishëm në solucionin acidik të kullimit 80% deri 200% stoikiometrik ekuivalentë për të kombinuar kobaltin dhe manganezin në mineral të ngurtë ose ndërmjetësim të përpunuar të mineralit të ngurtë.

12. Metoda e pretendimit 1 **karakterizuar në atë që** minerali i ngurtë ose ndërmjetësimi i përpunuar i mineralit të ngurtë përmban më tej manganez dhe trajtimi me sasinë e agjentit oksidizues shkakton sasi të madhe të manganezit për t'u stabilizuar në një fazë të ngurtë, ndërkohë që pjesa më e madhe e metalit është tretur në mënyrë selektive.

13. Metoda e cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme **karakterizuar në atë që** solucionin kullues acidik përmban një sasi prej metali për t'u ekstraktuar përpara se të kontaktojë me mineralin e ngurtë ose ndërmjetësimin e përpunuar të mineralit të ngurtë.

14. Metoda e pretendimit 13 **karakterizuar nga**, pasi kullimi të jetë plotësuar, metali i ekstraktuar mund të mbulohet direct nga solucionin i kullimit acidik nëpërmjet elektropërfitimit ose pakësimin e hidrogjenit.

15. Metoda pretendimit 13 **karakterizuar në atë që** solucionin i kullimit acidik përmban sulfat nikeli përpara se të jetë në kontakt me mineral të ngurtë ose ndërmjetësim të përpunuar të mineralit.

APLIKIM PËR CERTIFIKATË TË MBROJTJES SHITESË

(11) **2991**

(11) 3004

(97) EP1763368 / 11/03/2009

(96) 05750538.0 / 31/05/2005

(21) AL/P/ 2009/2991

(22) 19/03/2009

(54) **KOMBINIME ME AGJENTE ANTIMUSKARINIKE DHE AGONISTE BETA-ADRENERGJIKE**

(30) ESA 200401312 31/05/2004 ES

(73) Almirall, S.A.

Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona , Spain, ES

(72) GRAS ESCARDO, Jordi (c/ Roger de Flor 3 Atico E-08018 Barcelona); RYDER, Hamish (Pasaje Barnadas, 18 E-08190 La Floresta Sant Cugat del Vallés, Barcelona); ORVIZ DIAZ, Pio (Avda. Piscina 37 E-08198 Sant Cugat del Vallés, Barcelona) ;LLENAS CALVO, Jesus (Ganduxer 39, 5 DEG 2a E-08021 Barcelona)

(18) 31/05/2025

(74) Vladimir NIKA

Rr. Fadil Rrada, Pall Gener 2, Shk.C, Ap.4, Tiranë

KORRIGJIME (NRYSHIMI I EMRIT)

(11) 4865

(21) AL/P/ 2014/222

(54) Përbërësa dhe përbërje si frenues kinase proteine

(97) EP2470526 / 28/05/2014

(73) Array BioPharma Inc.

3200 Walnut Street, CO 80301, BOULDER, US

(74) Raimonda KARAPICI

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

KORRIGJIME (TRANSFERIMI I PRONËSISË)

(11) 4865

(21) AL/P/ 2014/222

(54) Përbërësa dhe përbërje si frenues kinase proteine

(97) EP2470526 / 28/05/2014

(73) Novartis AG and Array BioPharma Inc.

Lichtstrasse 35 4056, Basel, CH ;3200 Walnut Street, CO 80301, BOULDER, US

(74) Raimonda KARAPICI

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

KORRIGJIME (PATENTA TË LËSHUARA)

(11) **8730**

(97) EP2968316 / 07/08/2019

(96) 14779048.9 / 11/03/2014

(22) 30/09/2019

(21) AL/P/ 2019/686

(54) **DERIVATE TË 2-HIDROKSI-1-{4-[(4-FENILFENIL)KARBONIL]PIPERAZIN-1-IL}ETAN-1-ONE DHE KOMPONIME TË NGJASHME ME TO SI FRENUESA TË SINTEZËS SË ACIDIT YNDYROR (FASN) PËR TRAJTIMIN E KANCERIT**

17/12/2019

(30) US 201361779908 P 13/03/2013 US and US 201361779962 P 13/03/2013 US

(71) Forma Therapeutics, Inc.

500 Arsenal St., Suite 100

Watertown, MA 02472 / US, US

(72) LI, Hongbin (c/o Forma Therapeutics Inc.

500 Arsenal St.

Suite 100

Watertown, MA 02472 / US); LU, Wei (c/o Forma Therapeutics Inc.

500 Arsenal St.

Suite 100

Watertown, MA 02472 / US); BAIR, Kenneth, W. (c/o Forma Therapeutics Inc. 500 Arsenal St. Suite

100 Watertown, MA 02472 / US); LANCIA, David R., Jr. (c/o Forma Therapeutics Inc.

500 Arsenal St.

Suite 100

Watertown, MA 02472 / US); LOCH, James (c/o Forma Therapeutics Inc.

500 Arsenal St.

Suite 100

Watertown, MA 02472 / US); MARTIN, Matthew, W. (c/o Forma Therapeutics Inc.

500 Arsenal St.

Suite 100

Watertown, MA 02472 / US); MILLAN, David, S. (c/o Forma Therapeutics Inc.

500 Arsenal St.

Suite 100

Watertown, MA 02472 / US); SCHILLER, Shawn, E.r. (c/o Farma Therapeutics Inc.

500 Arsenal St.

Suite 100

Watertown, MA 02472 / US); TEBBE, Mark, J. (282 Renfrew Street

Arlington, MA 02476 / US)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)