



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 35/2020
Tiranë më, 7 Dhjetor 2020

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....	118
Lapsed patents	
<i>Ndryshim i adreses</i>.....	127
Change of address	
<i>Ndryshim i emrit</i>.....	129
Change of name	
<i>Ndryshim i pronësisë</i>.....	131
Change of ownership	
<i>Korrigjime (patenta të lëshuara)</i>	133
Corrections (grant)	
<i>Certifikata të Mbrojtjes Shtesë</i>	136
SPC	

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		
Bosnja Hercegovina		BA
Botswana / Botsvana		BW
Bouvet Islands / Ishujt Buver		BV
Brazil / Brazili		BR
Brunei Darussalam/Brunei Darusalem		BN
Bulgaria / Bullgaria		BG
Burkina Faso / Burkina Faso		BF
Burma / Burma		MM
Burundi / Burundi		BI
Cambodia / Kamboxhia		KH
Cameroon / Kameruni		CM
Canada / Kanada		CA
Cape Verde / Kepi i Gjellbër		CV
Cayman Islands / Ishujt Kaiman		KY
Central African Republic / Republika e Afrikës Qendrore		CF
Chad/ Cadi	TD	
Chile / Kili	CL	
China / Kina		CN
Colombia / Kolumbia		CO
Comoros / Komoros		KM
Congo / Kongo		CG

Cook Islands / Ishujt Kuk	
Costa Rica / Kosta Rika	CR
Cote d'Ivoire / Bregu I Fildishte	CI
Croatia / Kroacia	HR
Cuba / Kuba	CU
Cyprus / Qipro	CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ
Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Eritrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Finland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Gibraltar / Gjibraltari	GI
Greece / Greqia	
GR	
Grenada / Granada	
GD	
Guatemala / Guatemala	GT
Guinea / Guinea	GN
Guinea Bissau / Guinea Bisao	GW
Guyana / Guajana	GY
Haiti / Haiti	HT
Honduras / Hondurasi	HN
Hong Kong / Hong Kongu	HK
Hungary / Hungaria	HU
Iceland / Islanda	IS
India / India	IN
Indonezia / Indonezia	
ID	

Iran / Irani		
IR		
Iraq / Iraku		
IQ		
Ireland / Irlanda		IE
Israel / Israeli		IL
Italy / Italia		IT
Jamaica / Xhamaika		JM
Japan / Japonia		JP
Jordan / Jordania		JO
Kazakhstan / Kazakistani		KZ
Kenya / Kenia		KE
Kiribati / Kiribati		KI
Korea / Korea		KR
Kyrgyzstan / Kirgistan		KG
Kwait / Kuvaiti		KW
Laos / Laosi		LA
Latvia / Letonia		LV
Lebanon / Libani		LB
Lesotho / Lesoto		LS
Liberia / Liberia		LR
Macau / Makau		MO
Madagascar / Madagaskari		MG
Malawi / Malavi		MW
Malaysia / Malaizia		MY
Maldives / Maldives		MV
Mali / Mali		ML
Malta / Malta		MT
Marshall Islands / Ishujt Marshall		MH
Mauritania / Mauritania		MR
Mauritius / Mauritius		MU
Mexico / Meksika		MX
Monaco / Monako		MC
Mongalia / Mongolia		MN
Montserrat / Montserrati		MS
Morocco / Maroku		MA
Mozambique / Mozambiku		MZ
Myanmar / Myanmar		MM
Namibia / Namibia	NA	
Nauru / Nauru	NR	
Nepal / Nepal		NP
Netherlands / Hollanda		NL
Netherlands Andilles /Antilet Hollandeze		AN
New Zealand / Zelanda e Re		NZ

Nicaragua / Nikaragua	NI
Niger / Nigeri	NE
Nigeria / Nigeria	NG
Norway / Norvegjia	NO
Oman / Omani	OM
Pakistan / Pakistani	PK
Palau / Palau	PW
Panama / Panamaja	PA
Papua New Guinea / Papua Guinea e Re	PG
Paraguay / Paraguai	PY
Peru / Peruja	PE
Philippines / Filipine	PH
Poland / Polonia	PL
Portugal / Portugalia	PT
Qatar / Katari	QA
Republik Of Moldova / Republika e Moldavise	MD
Romania / Rumania	RO
Russian Federation/Federata Ruse	RU
Rwanda / Ruanda	RW
Saint Helena / Shen Helena	SH
Saint Kitts and Nevis / Shen Kits dhe Nevis	KN
Saint Lucia / Shen Lucia	LC
Saint Vincent and the Grenadines / Shen Vinsenti dhe Grenadinet	VC
Samoa / Samoa	WS
San Marino / San Marino	SM
Sao Tome and Principe /Sao Tome dhe Principe	ST
Saudi Arabia / Arabia Saudite	SA
Senagal / Senegali	SN
Seychelles / Sejshellet	SC
Sierra Leone / Sierra Leone	SL
Singapore / Singapori	SG
Slovakia / Sllovakia	SK
Slovenia / Sllovenia	SI
Solomon Islans / Ishujt Solomone	SB
Somalia / Somalia	SO
South Africa / Afrika e Jugut	ZA
Spain / Spanja	ES
Sri Lanka / Sri Lanka	LK
Sudan / Sudani	SD
Suriname / Surinami	SR

Swaziland / Shvacilandi	SZ
Sweden / Suedia	SE
Switzerland / Zvicra	CH
Syria / Siria	SY
Taiwan / Taivani	TW
Thailand / Tailanda	TH
Togo / Togo	TG
Tonga / Tonga	TO
Trinidad and Tobago / Trinidad dhe Tobako	TT
Tinisia / Tunizia	TN
Turkey / Turqia	TR
Turkmenistan / Turkmenistani	TM
Turks and Caicis Islands / Ishujt Turk dhe Kaiko	TC
Tuvalu / Tuvalu	TV
Uganda / Uganda	UG
Ukraine / Ukraina	UA
United Arab Emirates /Emiratet e Bashkuara Arabe	AE
United Kingdom/ Mbreteria e Bashkuar	GB
United Republic of Tanzania / Republika e Bashkuar e Tanzanise	TZ
United States of America / Shtetet e Bashkuara te Amerikes	US
Uruguay / Uruguai	UY
Uzbekistan / Uzbekistani	UZ
Vanuatu / Vanuatu	VU
Vatican / Vatikani	VA
Venezuela / Venezuela	VE
Vietnam / Vietnami	VN
Virgin Islands / Ishujt Virxhin	VG
Yemen / Jemeni	YE
Yugoslavia / Jugosllavia	YU
Zaire / Zaireja	ZR
Zambia / Zambia	ZM
Zimbabwe / Zimbabve	ZW

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **9473**

(97) EP2642980 / 08/04/2020

(96) 11794307.6 / 23/11/2011

(22) 05/05/2020

(21) AL/P/ 2020/283

(54) **FORMULIMI PEDIATRIK**

16/11/2020

(30) US 416662 P 23/11/2010 US

(71) Amgen Inc.

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

(72) BI, Mingda (3853 Santa Lucia Street, Simi Valley, California 93063); ALVAREZ-NUNEZ, Fernando (3866 Briar Ridge Court, Newbury Park, California 91320)

;ALVAREZ, Francisco Javier (817 Paseo De Leon, Newbury Park, California 91320)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një formulim pluhur që përfshin një sasi efektive terapeutike të (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amine hidrokloride e përzier me të paktën 2% w/w deri në 5% w/w të diokside silikon.

2. Një kapsulë që përmban një formulim pluhur që përfshin një sasi efektive terapeutike të (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)-fenil]propan-1-amine hidrokloride e përzier me të paktën 2% w/w deri në 5% w/w të diokside silikon.

3. Një formulim pluhur që përfshin (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)-fenil]propan-1-amine hidrokloride e përzier me të paktën 2% w/w deri në 5% w/w të diokside silikon për përdorim në një metodë të trajtimit të hiperparatiroidizëm sekondar në një pacient pediatrik.

4. Një formulim pluhur i përbërë thelbësisht nga (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)-fenil]propan-1-amine hidrokloride e përzier me të paktën 0.5% w/w deri në 5% w/w të diokside silikon për përdorim në një metodë të trajtimit të hiperparatiroidizëm sekondar në një pacient pediatrik.

5. Formulimi pluhur i pretendimit 1 ose 2 më tej përfshin një lidhës, mbushës dhe një disintegrant.

6. Formulimi pluhur i çdonjë prej Pretendimeve 1, 2 dhe 5 ku sasia e diokside silikon është 5% w/w.

7. Një formulim pluhur që përfshin:

PËRBËRËSIT	% W/W
Cinacalcet HCl	28.28
Niseshte 1500	10.29
Avicel pH 102	51.39
Povidone K 29/32	3.14
Poliplasdane XL	1.89
Siloid 244 FP	5.00

8. Formulimi pluhur sipas Pretendimit 7, ku sasia e cinacalcet HCl është 1 mg ose është 5 mg ose më pak.

9. Formulimi pluhur për përdorim sipas Pretendimit 3 ose 4 ku formulimi pluhur më tej përfshin një lidhës, mbushës dhe një disintegrant.

10. Formulimi pluhur për përdorim sipas çdonjë prej Pretendimeve 3 ose 4 ku sasia e diokside silikon në formulimin pluhur është 5% w/w.

11. Një formulim pluhur sic përcaktohet në pretendimin 7 ose 8:
për përdorim në një metodë të trajtimit të hiperparatiroidizëm sekondar në një pacient pediatrik.

12. Një formulim pluhur i përbërë thelbësisht nga:

PËRBËRËSIT	% W/W
Cinacalcet HCl	28.28
Niseshte 1500	10.29
Avicel pH 102	51.39
Povidone K 29/32	3.14
Poliplasdone XL	1.89
Siloid 244 FP	5.00

për përdorim në një metodë të trajtimit të hiperparatiroidizimit sekondar në një pacient pediatrik.

13. Formulimi pluhur sipas çdonjë prej Pretendimeve 3, 4, dhe 9-12 ku formulimi pluhur është përzier me ushqim ose pije përpara administrimit të formulimit të përmendur te pacienti.

14. Formulimi pluhur i çdonjë prej Pretendimeve 1, 2 dhe 5 ku sasia e diokside silikon është 5% w/w dhe formulimi është në formë kokrrizore.

15. Një formulim pluhur që përfshin një sasi efektive terapeutike të (R)-N-[-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amine hidrokloride e përzier me të paktën 2% w/w deri në 5% w/w të diokside silikon për përdorim në trajtimin e pacientëve pediatrikë.

(11) **9481**

(97) EP3412676 / 12/02/2020

(96) 18183968.9 / 08/08/2011

(22) 08/05/2020

(21) AL/P/ 2020/287

(54) **DERIVATE ESTERE TË ACIDIT BORONIK CIKLIK, METODA PËR PËRGATITJEN DHE PËRDORIMIN TERAPEUTIK TË TYRE**

12/11/2020

(30) 201161488655 P 20/05/2011 US and 37229610 P 10/08/2010 US

(71) Melinta Therapeutics, Inc.

44 Whippany Road, Suite 280, Morristown, NJ 07960, US

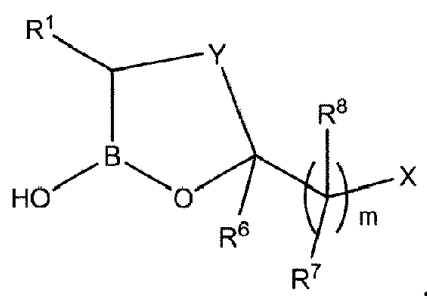
(72) GRIFFITH, David, C. (714 Bandak Court, San Marcos, CA 92069); DUDLEY, Michael, N. (17257 Silver Gum Way, San Diego, CA 92127); HECKER, Scott (4802 Rancho Viejo Drive, Del Mar, CA 92014); BOYER, Serge (5112 Castle Hills Drive, San Diego, CA 92109); HIRST, Gavin (5391 Carmel Knolls Drive, San Diego, CA 92130); REDDY, Raja (5507 Mill Creek Road, San Diego, CA 92130); TOTROV, Maxim (3310 1st Avenue 3D, San Diego, CA 92103) ;RODNY, Olga (46 Laverne Way, Mill Valley, CA 94941)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për përgatitjen e përbërjes së formulës (I):



(I)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,

ku:

Y është një C2-4 alkilene ose lidhës C2-4 alkenilene;

R1 është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -C1-9alkil, -C2-9alkenil, -C2-9alkinil, -NR9R10, -C1-9alkilR11,

-C2-9alkenilR11, -C2-9alkinilR11, -karbociklil-R11, -CH(OH)C1-9alkilR9, -CH(OH)C2-9alkenilR9,

-CH(OH)C2-9alkinilR9, -CH(OH)karbociklil-R9, -C(=O)R9, -C(=O)C1-9alkilR9, -C(=O)C2-9alkenilR9,

-C(=O)C2-9alkinilR9, -C(=O)C2-9karbociklil-R9, -C(=O)NR9R10, -N(R9)C(=O)R9,

-N(R9)C(=O)NR9R10, -N(R9)C(=O)OR9, -N(R9)C(=O)C(=NR10)R9, -

N(R9)C(=O)C(=CR9R10)R9,

-N(R9)C(=O)C1-4alkilN(R9)C(=O)R9, -N(R9)C(=NR10)R9, -C(=NR10)NR9R10, -

N=C(R9)NR9R10, -N(R9)SO2R9,

-N(R9)SO2NR9R10, -N=CHR9, aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

R6 është H;

R7 është H;

R8 është H;

cdo R9 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, -C1-9alkil, -C2-9alkenil, -C2-9alkinil,

-C1-9alkilR11, -C2-9alkenilR11, -C2-9alkinilR11, -karbociklil-R11, aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

çdo R10 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, -C1-9alkil, -OR9, -CH(=NH), -C(=O)OR9,

aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

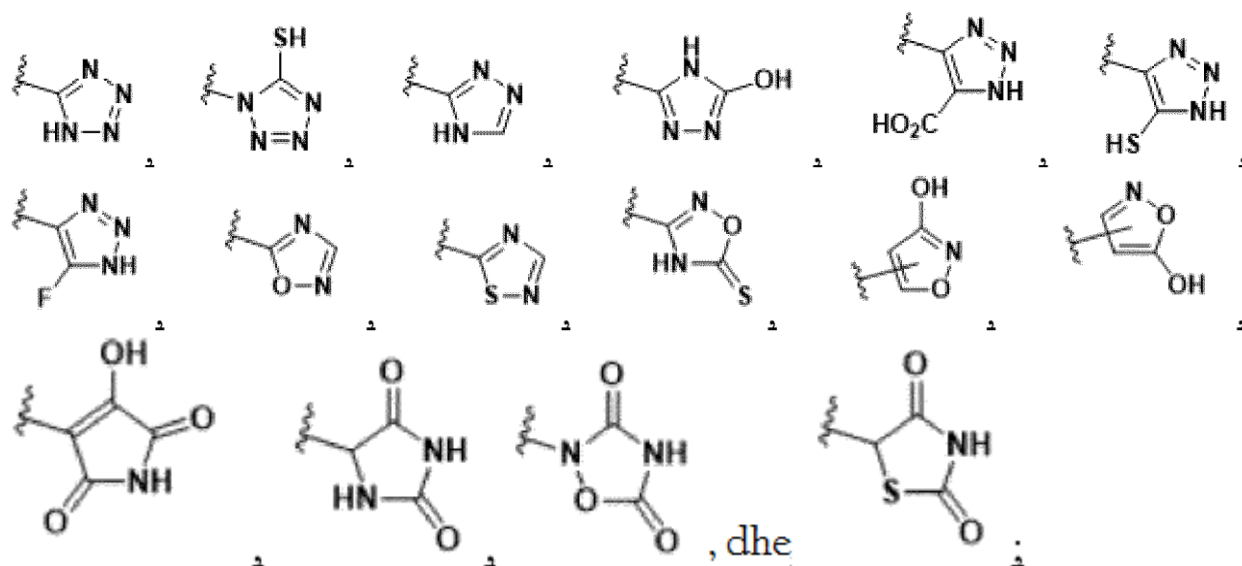
çdo R11 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

X është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -CO₂R₁₂, -P(O)(OR₉)₂, -P(O)(R₉)(OR₉), -P(O)(OR_{12'})₂,

-P(O)(R₉)(OR_{12'}), -CON(R₉)OH, -SO₃H, -SO₂N(R₉)OH, -CONHNHSO₂R₉, -COHNSO₂R₉, dhe një acid karboksilik

izostere zgjedhur nga një karbocikle ose heterocikle 5-7 elementë, ku karbocikle ose heterocikle 5-7 elementë

është zgjedhur nga grupi i përbërë nga :



dhe ku çdo atom i strukturës së unazës së karbocikle ose heterocikle 5-7 elementë është opsionalisht i zëvendësuar

në një ose më shumë pozicione me R₉,

R_{12'} është zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, R₁₁, -C(R₁₃)₂OC(O)C1-9alkil, -C(R₁₃)₂OC(O)R₁₁,

-C(R₁₃)₂OC(O)OC1-9alkil, dhe -C(R₁₃)₂OC(O)OR₁₁;

R₁₂ është zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, C1-9alkil, -(CH₂)₀₋₃-R₁₁, -C(R₁₃)₂OC(O)C1-9alkil,

-C(R₁₃)₂OC(O)R₁₁, -C(R₁₃)₂OC(O)OC1-9alkyl, and -C(R₁₃)₂OC(O)OR₁₁;

çdo R₁₃ është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H dhe -C1-4alkil; dhe

m është 1;

ku çdo -C1-9alkil, -C2-9alkenil, dhe -C2-9alkinil është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga halogjen, hidroksil, aciloksi, amino, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, merkpto, karboksi, sulfoniloksi, karbonil, benziloksi, aril, heteroaril, karbociklil, heterociklil;

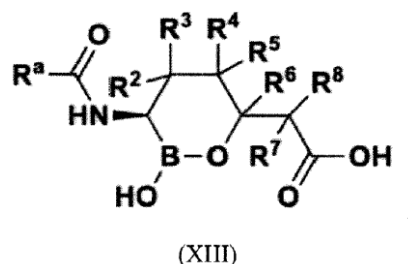
ku çdo aril, dhe heteroaril është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga amino, ciano, hidroksil, -C1-9alkil, haloalkil, alkoksi, nitro, halo, merkpto, karboksi, karbonil, benziloksi, aril, ose heteroaril;

ku çdo karbociklil dhe heterociklil është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga halogen, alkoksi, aciloksi, amino, amido, ciano, nitro, hidroksil, merkpto, karboksi, karbonil, benziloksi, aril, heteroaril;

metoda përfshin: deprotektimi dhe ciklimi i një esteri boronik pinanediol për të përfutur një përbërje të formulës (I).

2. Metoda e pretendimit 1, ku:

përbërja e formulës (I) ka strukturën:



R² dhe R⁴ janë H;

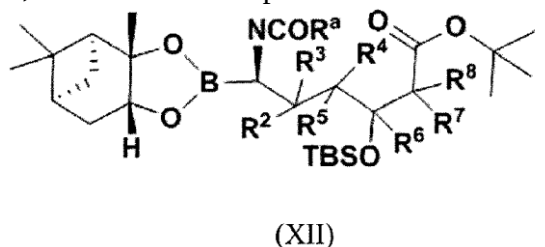
R³ dhe R⁵ janë H;

R^a është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -R₉, -NR₉R₁₀, -OR₉, -C(=NR₁₀)R₉, -C(=CR₉R₁₀)R₉, -C1-4alkilN(R₉)C(=O)R₉, -C1-9alkilR₁₁, dhe -C(=NOR₉)R₉’;

R₉’ është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -C1-9alkil, aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil; dhe

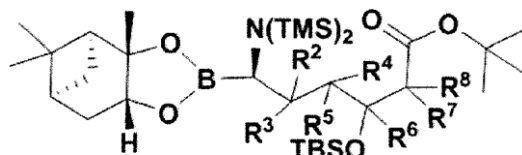
R₁₁ është aril ose heteroaril.

3. Metoda e pretendimit 2, ku esteri boronik pinanediol ka strukturën e formulës (XII):



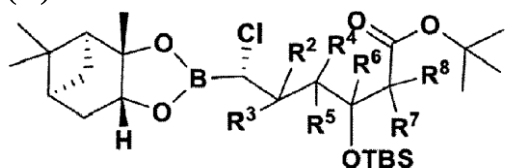
dhe opsionalisht ku deprotektimi dhe ciklimi përfshin lidhjen e esteri boronik pinanediol me një reagent zgjedhur nga grupi i përbërë nga HCl, BCl₃, BBr₃, dhe CF₃COOH.

4. Metoda e pretendimit 3, ku esteri boronik pinanediol është përftuar nga një hap i zgjedhur nga çiftimi i një derivati bistrimetilsilil (TMS)₂ amine me RaCOOH, ose reaksioni i një derivati bis-trimetilsilil (TMS)₂ amine me RaCOCl, ku derivati bis-trimetilsilil amine ka strukturën e formulës (XI):



(XI)

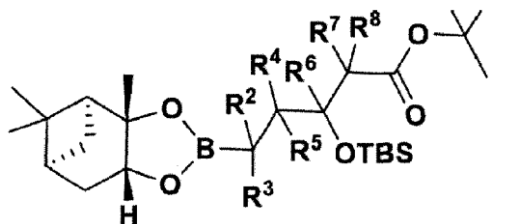
5. Metoda e pretendimit 4, ku derivati bis-trimetilsilil (TMS)₂ amine është përftuar nga zëvendësimi i një grupi kloro i një përbërje të formulës (X):



(X)

dhe opsionalisht ku zëvendësimi i një grupi kloro është arritur në prani të litium bis(trimetilsilil)amide.

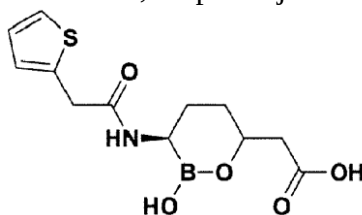
6. Metoda e pretendimit 5, ku përbërja e formulës (X) është përftuar nga homologimi i një përbërje të formulës (IX):



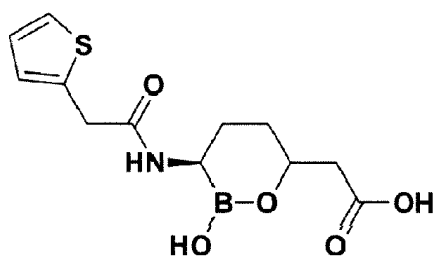
(IX)

dhe opsionalisht ku homologimi është arritur në prani të diklorometane dhe n-butilitium.

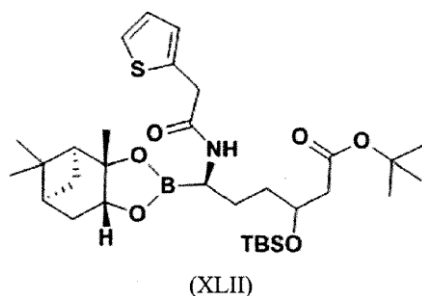
7. Metoda e çdonjë prej pretendimeve 1-6, ku përbërja e formulës (I) ka strukturën:



8. Një metodë e përgatitjes së një përbërje të formulës (I) sipas çdonjë prej pretendimeve parardhëse, ku përbërja ka strukturën:

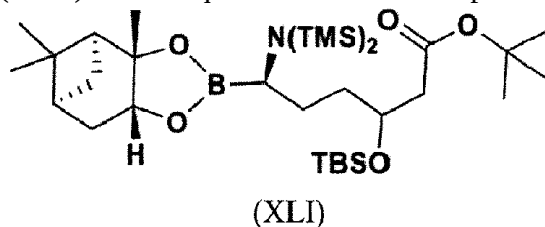


ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,
metoda përfshin: deprotektimi dhe ciklimi i një esteri boronik pinanediol për të përfutur
përbërjen e formulës (I),
ku esteri boronik pinanediol ka strukturën e formulës (XLII):

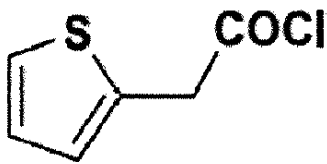


dhe opsionalisht, ku deprotektimi dhe ciklimi është kryer në prani të 3N HCl dhe 1,4-dioksane.

9. Metoda e pretendimit 8, ku esteri boronik pinanediol është përfutur nga reaksioni i një derivati bis-trimetilsilil (TMS)₂ amine që ka strukturën e mëposhtme:

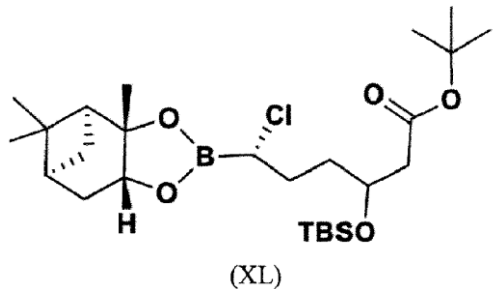


me një përbërje që ka strukturën e mëposhtme:



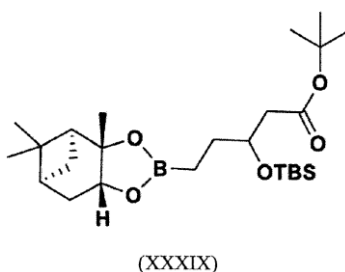
dhe opsionalisht ku reaksioni përfshin një hap të kryer në -78°C për 90 minuta, dhe një hap të kryer në një temperaturë ambjenti për 90 minuta.

10. Metoda e pretendimit 9, ku derivati bis-trimetilsilil (TMS)₂ amine është përftuar nga zëvendësimi i një grupi kloro të një përbërje të formulës (XL):



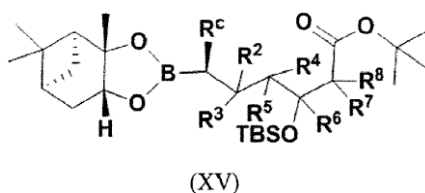
dhe opsionalisht ku zëvendësimi është kryer në prani të Litium bis(trimetilsilil)amide (LiHMDS).

11. Metoda e pretendimit 10, ku përbërja e formulës (XL) është përftuar nga homologimi i një përbërje të formulës (XXXIX):



dhe opsionalisht ku homologimi është kryer në prani të zink kloride.

12. Metoda e pretendimit 1, ku esteri boronik pinanediol ka strukturën e formulës (XV):



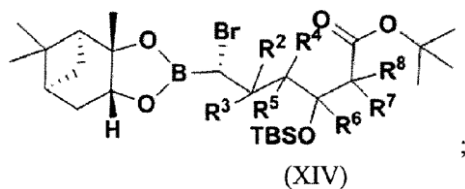
ku:

R₂ dhe R₄ janë H;

R₃ dhe R₅ janë H;

R_c është R₁; dhe opsionalisht

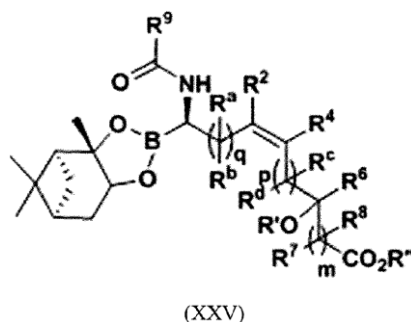
ku esteri boronik pinanediol është përftuar nga zëvendësimi i një grupi bromo i një përbërje-bromo të formulës (XIV):



dhe opsionalisht

ku zëvendësimi i një grupi bromo është arritur duke përdorur një agjent zgjedhur nga grupi i përbërë nga një agjent □-alkoksi zëvendësuar alkilitium agjent, një reagjent organomagnezi, një kripë natriumi të një derivati alkil, dhe një kripë natirumi të një derivati aril karbamate.

13. Metoda e pretendimit 1, ku esteri boronik pinanediol ka strukturën e formulës (XXV):



ku:

R2 dhe R4 janë H;

R3 dhe R5 janë H9;

Ra, Rb, Rc dhe Rd janë H;

R' është një grup mbrojtje hidroksil;

R'' është zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, -C1-9alkil, -(CH2)0-3-R11,-

C(R13)2OC(O)C1-9alkil,

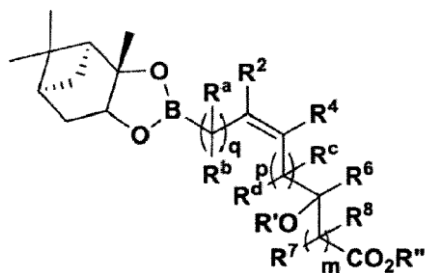
-C(R13)2OC(O)R11, -C(R13)2OC(O)OC1-9alkil dhe-C(R13)2OC(O)OR11;

çdo R13 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H dhe -C1-4alkil;

p dhe q janë zgjedhur nga 0, 1 ose 2, e tillë që shuma e p dhe q është 1 ose 2; dhe

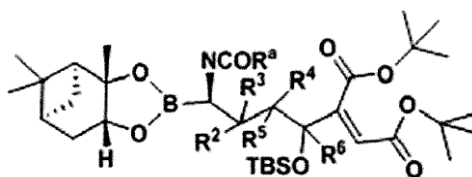
opsionalisht

ku esteri boronik pinanediol është përfshuar nga Matteson homologimi i formulës (XXIV):



(XXIV)

14. Metoda e pretendimit 1 ose 2, ku esteri boronik pinanediol ka strukturën e formulës (XXXIV):



(XXXIV)

ku:

R² dhe R⁴ janë H;

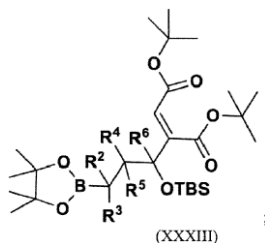
R³ dhe R⁵ janë H;

R^a është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -R⁹, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, -C(=NR¹⁰)R⁹, -C(=CR⁹R¹⁰)R⁹,

-C1-4alkilN(R⁹)C(=O)R⁹, -C1-9alkilR¹¹, dhe -C(=NOR⁹)R⁹;

R⁹ është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -C1-9alkil, aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil; dhe opsionalisht

ku esteri boronik pinanediol është përfutur nga trans-esterifikimi i një boronate pinacol të formulës (XXXIII):

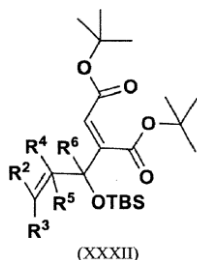


(XXXIII)

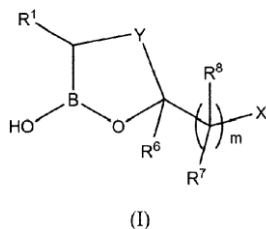
dhe opsionalisht

ku trans-esterifikimi është arritur nga reaksioni i boronate pinacol me një pinanediol në prani të tetrahidrofur; dhe opsionalisht

ku boronate pinacol është përfutur duke përdorur iridium katalizis me një përbërje *tert*-butildimetilsilil të formulës (XXXII):



15. Një përbërje e formulës (I):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,
ku:

Y është një C2-4 alkilene ose lidhës C2-4 alkenilene;

R1 është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -C1-9alkil, -C2-9alkenil, -C2-9alkinil, -NR9R10, -C1-9alkilR11,

-C2-9alkenilR11, -C2-9alkinilR11, -karbociklil-R11, -CH(OH)C1-9alkilR9, -CH(OH)C2-9alkenilR9,

-CH(OH)C2-9alkinilR9, -CH(OH)karbociklil-R9, -C(=O)R9, -C(=O)C1-9alkilR9, -C(=O)C2-9alkenilR9,

-C(=O)C2-9alkinilR9, -C(=O)C2-9karbociklil-R9, -C(=O)NR9R10, -N(R9)C(=O)R9,

-N(R9)C(=O)NR9R10, -N(R9)C(=O)OR9, -N(R9)C(=O)C(=NR10)R9, -

N(R9)C(=O)C(=CR9R10)R9,

-N(R9)C(=O)C1-4alkilN(R9)C(=O)R9, -N(R9)C(=NR10)R9, -C(=NR10)NR9R10, -

N=C(R9)NR9R10, -N(R9)SO2R9,

-N(R9)SO2NR9R10, -N=CHR9, aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

R6 është H;

R7 është H;

R8 është H;

çdo R9 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, -C1-9alkil, -C2-9alkenil, -C2-9alkinil,

-C1-9alkilR11, -C2-9alkenilR11, -C2-9alkinilR11, -karbociklil-R11, aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

çdo R10 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, -C1-9alkyl, -OR9, -CH(=NH), -C(=O)OR9,

aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

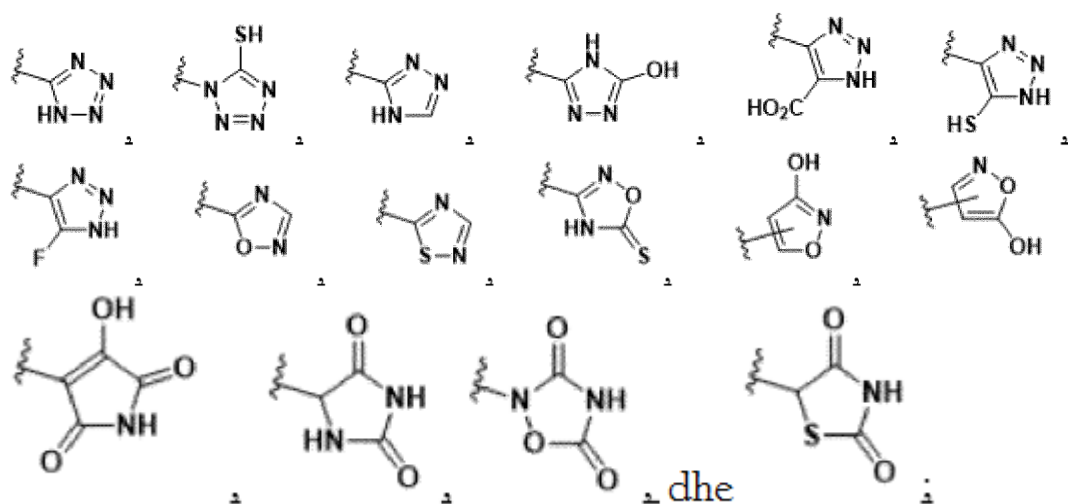
çdo R11 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

X është zgjedhur nga grupi i përbërë nga $-\text{CO}_2\text{R}_{12}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_9)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_9)(\text{OR}_9)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{12'})_2$,

$-\text{P}(\text{O})(\text{R}_9)(\text{OR}_{12'})$, $-\text{CON}(\text{R}_9)\text{OH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_9)\text{OH}$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}_9$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}_9$, dhe një acid karboksilik

izostere zgjedhur nga një karbociklë ose heterociklë 5-7 elementë, ku karbociklë ose heterociklë 5-7 elementë

është zgjedhur nga grupi i përbërë nga :



dhe ku çdo atom i strukturës së unazës së karbociklë ose heterociklë 5-7 elementë është opsionalisht zëvendësuar

në një ose më shumë pozicione me R_9 ,

$\text{R}_{12'}$ është zgjedhur nga grupi i përbërë nga H , R_{11} , $-\text{C}(\text{R}_{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alkil}$, $-\text{C}(\text{R}_{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$,

$-\text{C}(\text{R}_{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alkil}$, dhe $-\text{C}(\text{R}_{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{11}$;

R_{12} është zgjedhur nga grupi i përbërë nga H , $\text{C}_{1-9}\text{alkil}$, $-(\text{CH}_2)_0-3-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{R}_{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alkil}$,

$-\text{C}(\text{R}_{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{R}_{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alkil}$, dhe $-\text{C}(\text{R}_{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{11}$;

çdo R_{13} është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H dhe $-\text{C}_{1-4}\text{alkil}$; dhe

m është 1;

ku çdo $-\text{C}_{1-9}\text{alkil}$, $-\text{C}_{2-9}\text{alkenil}$, dhe $-\text{C}_{2-9}\text{alkinil}$ është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga halogjen, hidroksil,

aciloksi, amino, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, merkpto, karboksi, sulfoniloksi, karbonil, benziloksi,

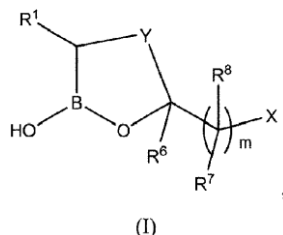
aril, heteroaril, karbociklil, heterociklil;

ku çdo aril, dhe heteroaril është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga amino, ciano, hidroksil, $-\text{C}_{1-9}\text{alkil}$,

haloalkil, alkoksi, nitro, halo, merkpto, karboksi, karbonil, benziloksi, aril, ose heteroaril;

ku çdo karbociklil dhe heterociklil është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga halogjen, alkoksi, aciloksi, amino, amido, ciano, nitro, hidroksil, merkpto, karboksi, karbonil, benziloksi, aril, heteroaril;
për përdorim në një metodë të trajtimi ose parandalimit të një infeksioni bakterial.

16. Një përbërje e formulës (I):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj,
ku:

Y është një C2-4 alkilene ose një lidhës C2-4 alkenilene;

R1 është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -C1-9alkil, -C2-9alkenil, -C2-9alkinil, -NR9R10, -C1-9alkilR11,

-C2-9alkenilR11, -C2-9alkinilR11, -karbociklil-R11, -CH(OH)C1-9alkilR9, -CH(OH)C2-9alkenilR9,

-CH(OH)C2-9alkinilR9, -CH(OH)karbociklil-R9, -C(=O)R9, -C(=O)C1-9alkilR9, -C(=O)C2-9alkenilR9,

-C(=O)C2-9alkinilR9, -C(=O)C2-9karbociklil-R9, -C(=O)NR9R10, -N(R9)C(=O)R9, -N(R9)C(=O)NR9R10,

-N(R9)C(=O)OR9, -N(R9)C(=O)C(=NR10)R9, -N(R9)C(=O)C(=CR9R10)R9, -N(R9)C(=O)C1-4alkilN(R9)C(=O)R9,

-N(R9)C(=NR10)R9, -C(=NR10)NR9R10, -N=C(R9)NR9R10, -N(R9)SO2R9, -N(R9)SO2NR9R10, -N=CHR9, aril,

heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

R6 është H;

R7 është H;

R8 është H;

çdo R9 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, -C1-9alkil, -C2-9alkenil, -C2-9alkinil,

-C1-9alkilR11, -C2-9alkenilR11, -C2-9alkinilR11, -karbociklil-R11, aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

çdo R10 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, -C1-9alkil, -OR9, -CH(=NH), -C(=O)OR9,

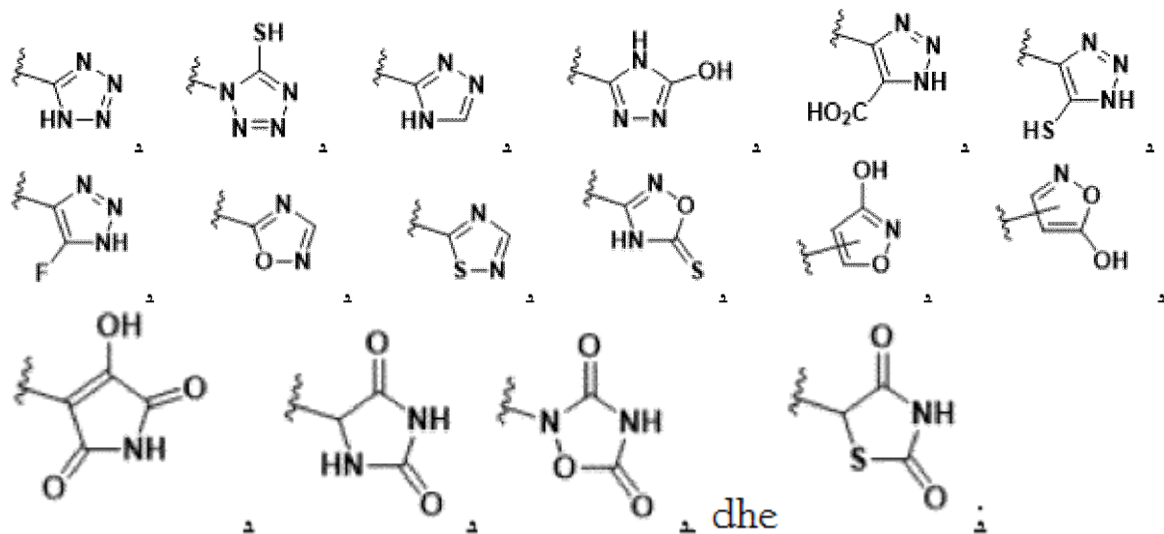
aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

çdo R11 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga aril, heteroaril, karbociklil, dhe heterociklil;

X është zgjedhur nga grupi i përbërë nga -CO2R12, -P(O)(OR9)2, -P(O)(R9)(OR9), -P(O)(OR12')2,

-P(O)(R9)(OR12'), -CON(R9)OH, -SO3H, -SO2N(R9)OH, -CONHNHSO2R9, -COHNSO2R9, dhe një acid karboksilik

izostere zgjedhur nga një karbocikle ose heterocikle 5-7 elementë, karbocikle ose heterocikle 5-7 elementë është zgjedhur nga grupi i përbërë nga :



dhe ku cdo atom i strukturës së unazës së karbocikle ose heterocikle 5-7 elementë është opsionalisht zëvendësuar

në një ose më shumë pozicione me R9,

R12' është zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, R11, -C(R13)2OC(O)C1-9alkyl, -C(R13)2OC(O)R11,

-C(R13)2OC(O)OC1-9alkil, dhe -C(R13)2OC(O)OR11;

R12 është zgjedhur nga grupi i përbërë nga H, C1-9alkil, -(CH2)0-3-R11, -C(R13)2OC(O)C1-9alkil,

-C(R13)2OC(O)R11, -C(R13)2OC(O)OC1-9alkil, dhe -C(R13)2OC(O)OR11;

çdo R13 është në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupi i përbërë nga H dhe -C1-4alkil;

dhe

m është 1;

ku çdo -C1-9alkil, -C2-9alkenil, dhe -C2-9alkinil është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga halogjen, hidroksil,

aciloksi, amino, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, merkpto, karboksi, sulfoniloksi, karbonil, benziloksi,

aril, heteroaril, karbociklil, heterociklil;

ku çdo aril, dhe heteroaril është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga amino, ciano, hidroksil, -C1-9alkil,

haloalkil, alkoksi, nitro, halo, merkpto, karboksi, karbonil, benziloksi, aril, ose heteroaril;

ku çdo karbociklil dhe heterociklil është në mënyrë të pavarur opsionalisht zëvendësuar nga halogjen, alkoksi, aciloksi,

amino, amido, ciano, nitro, hidroksil, merkpto, karboksi, karbonil, benziloksi, aril, heteroaril;

për përdorim në kombinim me një medikament shtesë në një metodë të trajtimit ose parandalimit të një infeksioni bakterial.

17. Përbërja për përdorim e pretendimit 16, ku medikamenti shtesë është zgjedhur nga grupi i përbërë nga një agjent antibakterial, një agjent antifungal, një agjent antiviral, një agjent anti-inflamator, dhe një agjent anti-alergjik.

18. Përbërja për përdorim e pretendimit 17, ku medikamenti shtesë është një agjent antibakterial β -lactam.

19. Përbërja për përdorim e pretendimit 18, ku β -lactam është zgjedhur nga grupi i përbërë nga Amoksisilin,

Ampicilin, Pivampicilin, Hetacilin, Bacampicilin, Metampicilin, Talampicilin, Epicilin, Carbenicilin, Carindacilin,

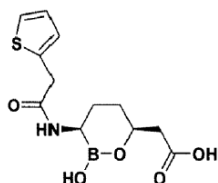
Ticarcilin, Temocilin, Azlocilin, Piperacilin, Mezlocilin, Mecilinam, Pivmecilinam, Sulbenicilin, Benzilpenicilin

(G), Clometocilin, Benzathine benzilpenicilin, Procaine benzilpenicilin, Azidocilin, Penamecilin, Phenoksimethylpenicilin (V), Propicilin, Benzathine phenoksimethylpenicilin, Pheneticilin, Cloksacilin, Dicloksacilin, Flucloksacilin, Oksacilin, Meticilin, Nafcilin, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin, Cefacetile, Cefadroksil, Cefaleksil, Cefaloglicin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroksadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminoks, Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazone, Cefuroksime, Cefuzonam, Cefoksitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefiksime, Ceftazidime, Ceftriaksone, Cefcapene, Cefdaloksime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoksime, Cefodizime, Cefoperazone, Cefotaksime, Cefpimizole, Cefpiramide, Cefpodoksime, Cefsulodin, Ceferam, Ceftributen, Ceftiolene, Ceftizoksime, Flomoksef, Latamoksef, Cefepime, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RËJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, dhe RWJ-333442.

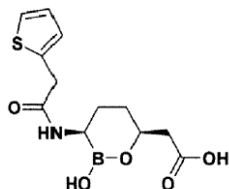
20. Përbërja për përdorim e pretendimit 19, ku β -lactam është zgjedhur nga grupi i përbërë nga Ceftazidime,

Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, dhe Panipenem.

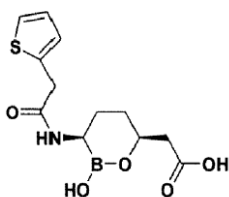
21. Përbërja për përdorim e çdonjë prej pretendimeve 15-16, ku përbërja e formulës (I) ka strukturën:



22. Përbërja për përdorim e pretendimit 19, ku β -lactam është Meropenem dhe përbërja e formulës (I) ka strukturën:



23. Përbërja për përdorim e pretendimit 20, k β -lactam është zgjedhur nga grupi i përbërë nga Ceftazidime, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, dhe Panipenem, dhe ku përbërja e formulës (I) ka strukturën:



(11) **9521**

(97) EP3105328 / 08/04/2020

(96) 15749644.9 / 11/02/2015

(22) 26/06/2020

(21) AL/P/ 2020/428

(54) **GJENOM INXHINIERIK MULTIPLEKS I AKTIVIZUAR CRISPR**

27/11/2020

(30) 201461938608 P 11/02/2014 US

(71) The Regents of the University of Colorado, a body corporate

1800 Grant Street, 8th Floor, Denver, CO 80203, US

(72) GILL, Ryan, T. (2025 Ash Street, Denver, CO 80227) ;GARST, Andrew (5505 Valmont Road 1, Boulder, CO 80301)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kasetë e sintetizuar që përfshin:

(i) të paktën një kasetë edituese që përfshin (a) një rajon homolog në një rajon target të një acidi nukleik në një qelizë, (b) një mutacion i të paktën një nukleotidi përkatës me rajonin target të përmendur, dhe (c) një motiv i afërt protospacer me mutacion (PAM) që nuk është i njohur nga një sistem CRISPR; dhe

(ii) një acid nukleik që kodon një udhëzues ARN (gRNA) që përfshin (a) një rajon plotësues në një pjesë të rajonit target, dhe (b) një rajon që rekruton një endonukleazë.

2. Kaseta e sintetizuar e pretendimit 1, ku kaseta e edituar e përmendur shërben si një trans-barkod për sekuencën vijuese.

3. Kaseta e sintetizuar e pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku rajoni target është brenda rajonit të pakoduar.

4. Kaseta e sintetizuar e çdonjë prej pretendimeve 1-3, ku rajoni target është brenda një gjeni me interes brenda qelizës.

5. Kaseta e sintetizuar e pretendimit 4, ku mutacioni i të paktën një nukleotidi është brenda të paktën një kodoni të gjenit me interes.

6. Kaseta e sintetizuar e pretendimit 4 ose pretendimit 5, ku PAM me mutacion përfshin një mutacion që është jashtë një kornize lexuese të gjenit me interes.

7. Kaseta e sintetizuar e çdonjë prej pretendimeve 4-6, ku gjeni me interes është një gjen prokariotik.

8. Kaseta e sintetizuar e çdonjë prej pretendimeve 4-6, ku gjeni me interes është një gjen eukariotik.

9. Kaseta e sintetizuar e çdonjë prej pretendimeve 1-8, ku endonukleaze është një nukleaze Cas9.

10. Kaseta e sintetizuar e çdonjë prej pretendimeve 1-9, që përfshin më tej një nxitës.

11. Një kasetë e sintetizuar e pretendimit 1, ku PAM me mutacion përfshin një mutacion të shtuar.

12. Një kasetë e sintetizuar e pretendimit 1, ku PAM me mutacion përfshin një mutacion të fshirë.

13. Një kasetë e sintetizuar e pretendimit 1, ku PAM me mutacion përfshin një mutacion të zëvendësuar.

(11) **9520**

(97) EP3484907 / 13/05/2020

(96) 17754482.2 / 12/07/2017

(22) 12/08/2020

(21) AL/P/ 2020/527

(54) **ANALOGE TE RINJ TE EKSTREMITETIT 5' MRNA FOSFOTRIAZOLE, PERBERJET QE I PERMBAJNE ATO, MOLEKULE RNA QE I PERFUSHIN ATO, PERDORIMET E TYRE DHE METODA E SINTEZES SE MOLEKULES RNA, TE PROTEINES OSE PEPTIDES**

27/11/2020

(30) 41798016 16/07/2016 PL

(71) Uniwersytet Warszawski

ul. Krakowskie Przedmiescie 26/28, 00-927 Warszawa, PL

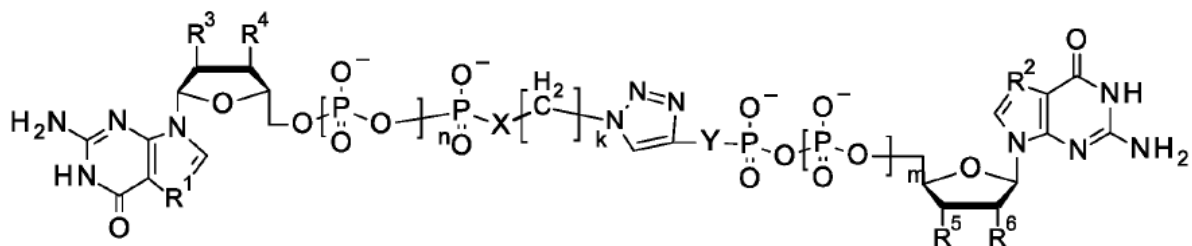
(72) WALCZAK, Sylwia (Różana 3a, 05-816 Opacz Kolonia); KOWALSKA, Joanna (Ksiecia Trojdena 5D m. 8, 01-109 Warszawa) ;JEMIELITY, Jacek (Romanska 1 m. 78, 01-451 Warszawa)

(74) Vladimir NIKA

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

(57)

1. Komponim me formulë (I)



Formula I

ose një stereoizomer ose kripë e tij,

ku R¹ dhe R² zgjidhen nga grupi i përbërë nga N, N⁺-CH₃, N⁺-C₂H₅, N⁺-C₃H₈, N⁺-C₄H₅, N⁺-CH₂C₆H₅ ku të paktën një nga R¹, R² nuk është N.

n dhe m zgjidhen në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga 0, 1 dhe 2;

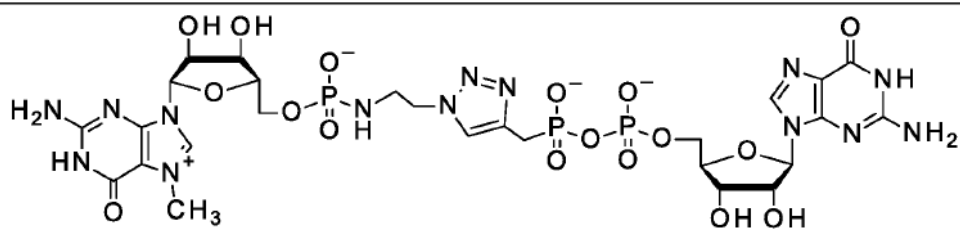
X zgjidhet nga grupi i përbërë nga O, NH, S, CH₂

k është 1 ose 2

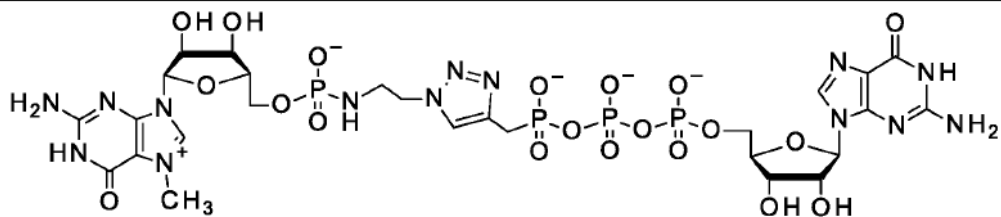
Y nuk është i pranishëm ose zgjidhet nga grupi i -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂CH₂S-

R³, R⁴, R⁵, R⁶ zgjidhen nga grupi i përbërë nga H, OH, OCH₃, ose OCH₂CH₃; ku R³ dhe R⁴ mund të jenë të njëjta ose të ndryshme; R⁵ dhe R⁶ mund të jenë të njëjta ose të ndryshme; nëse ndonjë prej R³, R⁴ është e ndryshme nga OH atëherë R⁵ dhe R⁶ janë të dyja OH; nëse ndonjë prej R⁵, R⁶ është e ndryshme nga OH atëherë R³ dhe R⁴ janë të dyja OH.

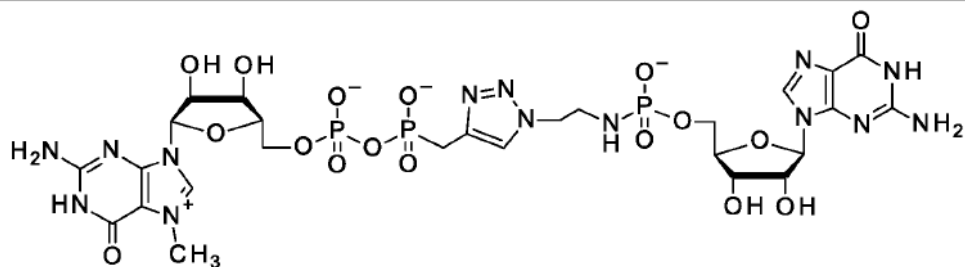
2. Komponimi sipas pretendimit 1, ku R^1 është N^+-CH^3 , R^3 dhe R^4 zgjidhen nga grupi i përbërë nga OH dhe OCH_3 dhe të paktën një nga R^3 , R^4 nuk është OH, R^5 dhe R^6 janë të dyja OH dhe n është të paktën 1.
3. Komponimi sipas pretendimit 1, ku R^1 është N^+-CH_3 , R^3 dhe R^4 zgjidhen nga grupi i përbërë nga OH dhe OCH^3 dhe të paktën një nga R^3 , R^4 nuk është OH, R^5 dhe R^6 janë të dyja OH dhe n është të paktën 1.
4. Komponim sipas pretendimit 1, ku komponimi zgjidhet nga grupi i përbërë nga sa vijon:



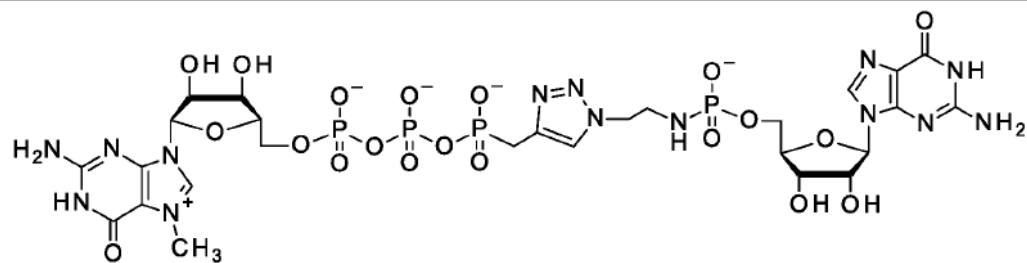
$m^7\text{GpNHC}_2\text{H}_4\text{tCH}_2\text{ppG}$



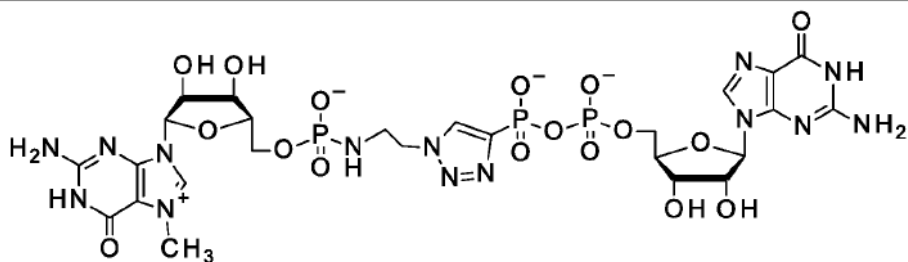
$m^7\text{GpNHC}_2\text{H}_4\text{tCH}_2\text{pppG}$



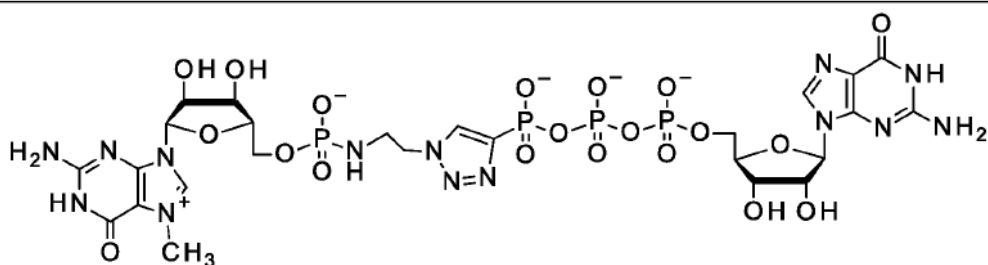
$m^7\text{GppCH}_2\text{tC}_2\text{H}_4\text{NHpG}$



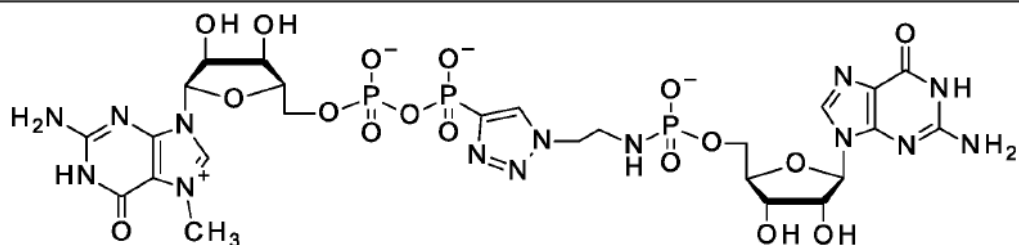
$m^7\text{GpppCH}_2\text{tC}_2\text{H}_4\text{NHpG}$



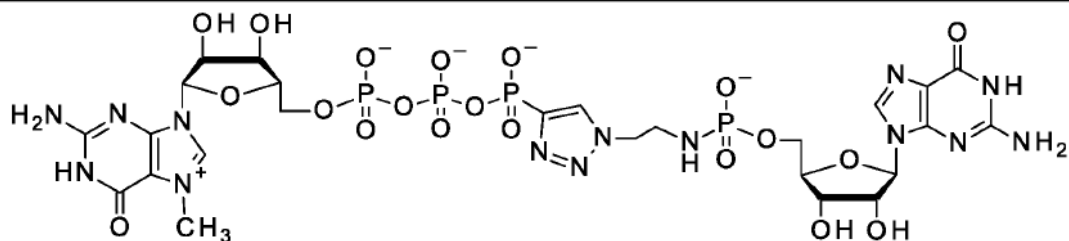
$m^7GpNHC_2H_4tppG$



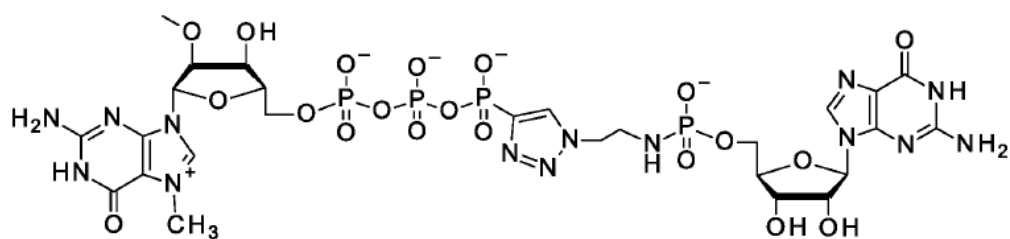
$m^7GpNHC_2H_4tpppG$



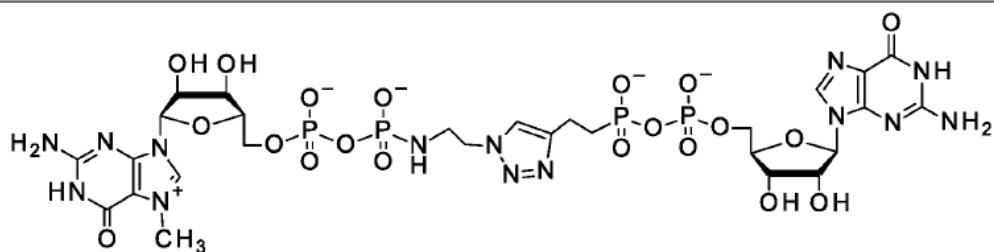
$m^7GpptC_2H_4NHpG$



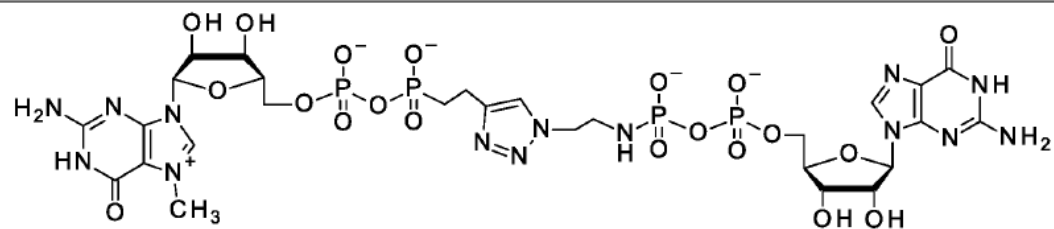
$m^7GppptC_2H_4NHpG$



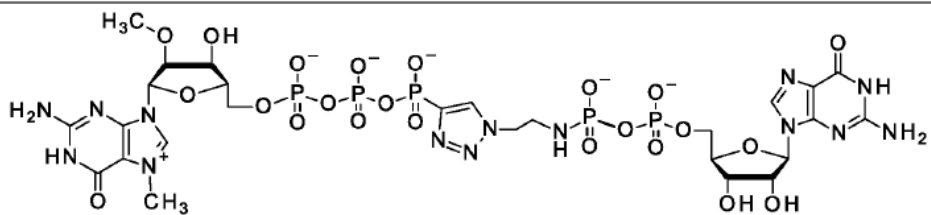
$m_2^{7,2'-O}\text{GppptC}_2\text{H}_4\text{NHpG}$



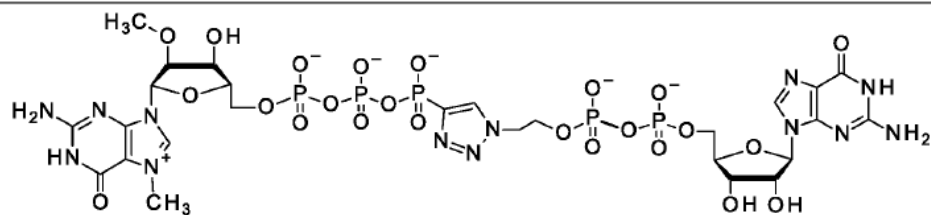
$m^7\text{GppNHC}_2\text{H}_4\text{tC}_2\text{H}_4\text{ppG}$



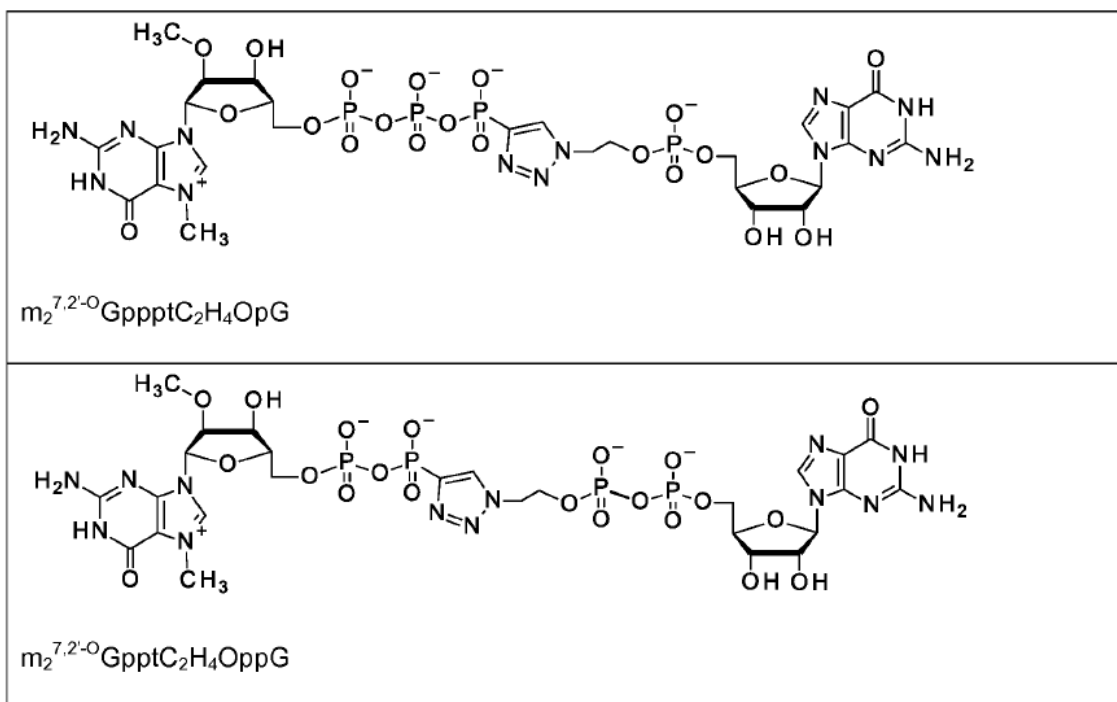
$m^7\text{GppC}_2\text{H}_4\text{tC}_2\text{H}_4\text{NHppG}$



$m_2^{7,2'-O}\text{GppptC}_2\text{H}_4\text{NHppG}$



$m_2^{7,2'-O}\text{GppptC}_2\text{H}_4\text{OppG}$



5. Përbërje që përmban të paktën një nga komponimet siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1-4 ose të paktën një stereoizomer ose kripë të tij dhe një bartës ose tretës të përshtatshëm.
6. Molekulë e ARN-së, ekstremiteti 5' i së cilës përfshin komponimin siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1-4.
7. Metodë sinteze *in vitro* i molekulës së ARN-së siç përcaktohet në pretendimin 6, ku metoda përfshin reaksionin ATP, CTP, UTP, dhe GTP, të komponimit sipas secilit prej pretendimeve 1-4 ose përbërjes sipas pretendimit 5, dhe një model polinukleotid në prani të polimerazës ARN, në kushte që mundësojnë transkriptimin nga polimerazë ARN të shabllonit polinukleotid në një kopje ARN; ku disa nga kopjet e ARN-së do të përfshijnë komponimin sipas secilit prej pretendimeve 1-4 për të bërë një molekulë ARN siç përcaktohet në pretendimin 6.
8. Metodë sinteze e një proteine ose peptidi *in vitro*, ku metoda përfshin përkthimin e molekulës ARN siç përcaktohet në pretendimin 6 në një sistem sinteze të proteinave pa qelizë, ku molekula ARN-së përmban një kornizë të hapur leximi, në kushte që mundësojnë përkthimin e kornizës së hapur për lexim e molekulës së ARN-së në proteinë ose peptid të koduar nga korniza e hapur e leximit.
9. Metodë sinteze e një proteine ose peptidi në qelizat e kultivuara, ku metoda përfshin përkthimin e molekulës së ARN-së siç përcaktohet në pretendimin 6 në qelizat e kultivuara, ku molekula e ARN-së përmban një kornizë të hapur leximi, në kushte që mundësojnë përkthimin e kornizës së leximit të hapur të molekulës ARN-së në proteinë ose peptid të koduar nga korniza e leximit të hapur.
10. Përdorimi i komponimit siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1-4 ose përbërjes siç përcaktohet në pretendimin 5 në një sintezë *in vitro* të një molekule të ARN-së.

11. Përdorimi i molekulës së ARN-së siç përcaktohet në pretendimin 6 në një sintezë *in vitro* të një proteine ose peptidi.

(11) **9463**

(97) EP3529248 / 19/08/2020

(96) 17790813.4 / 18/10/2017

(22) 10/09/2020

(21) AL/P/ 2020/607

(54) **PREPARATET FARMACEUTIKE**

10/11/2020

(30) 201617630 18/10/2016 GB

(71) CellCentric Ltd

Chesterford Research Park Little Chesterford, Cambridge, Cambridgeshire CB10 1XL, GB

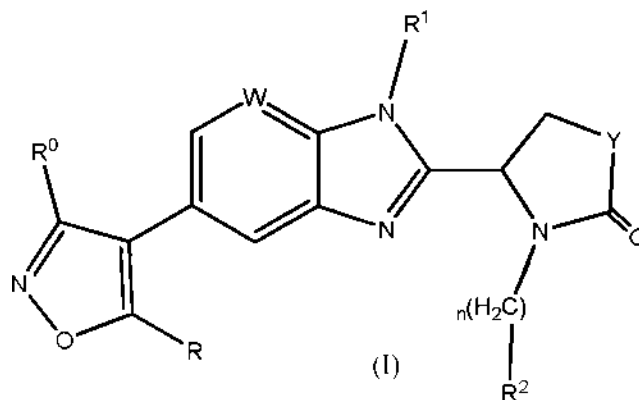
(72) PEGG, Neil Anthony (c/o CellCentric Limited Chesterford Research Park Little Chesterford, Cambridge Cambridgeshire CB10 1XL); ONIONS, Stuart Thomas (c/o Sygnature Discovery Limited BioCity Pennyfoot Street, Nottingham Nottinghamshire NG1 1GF); TADDEI, David Michel Adrien (c/o Sygnature Discovery Limited BioCity Pennyfoot Street, Nottingham Nottinghamshire NG1 1GF); SHANNON, Jonathan (c/o Sygnature Discovery Limited BioCity Pennyfoot Street, Nottingham Nottinghamshire NG1 1GF); PAOLETTA, Silvia (c/o Sygnature Discovery Limited BioCity Pennyfoot Street, Nottingham Nottinghamshire NG1 1GF); BROWN, Richard James (c/o Sygnature Discovery Limited BioCity Pennyfoot Street, Nottingham Nottinghamshire NG1 1GF); SMYTH, Don (c/o Sygnature Discovery Limited BioCity Pennyfoot Street, Nottingham Nottinghamshire NG1 1GF); HARBOTTLE, Gareth (c/o Sygnature Discovery Limited BioCity Pennyfoot Street, Nottingham Nottinghamshire NG1 1GF)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

Një preparat që është një izoksazol arilimidazolili me formulën (I):

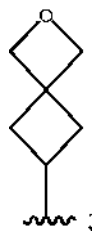


ku:

R^0 dhe R , të cilat janë të njëjta ose të ndryshme, janë secila H ose C_1 - C_6 alkil që nuk zëvendësohet ose zëvendësohet me OH, $-OC(O)R'$ ose OR' ku R' është C_1 - C_6 alkil i pazëvendësuar;

W është N ose CH;

R^1 është një grup i cili nuk zëvendësohet ose zëvendësohet dhe zgjidhet nga heterociklili me 4 deri në 6 hallka me lidhje karboni; C_3 - C_6 cikloalkili; C_1 - C_6 alkili i cili nuk zëvendësohet ose zëvendësohet me C_6 - C_{10} aril, heteroaril me përmbajtje azoti me 5 deri në 12 hallka, C_3 - C_6 cikloakil, OH, -OC(O)R' ose OR', ku R' është siç përkufizohet më sipër; dhe një grup spiro me formulën vijuese:



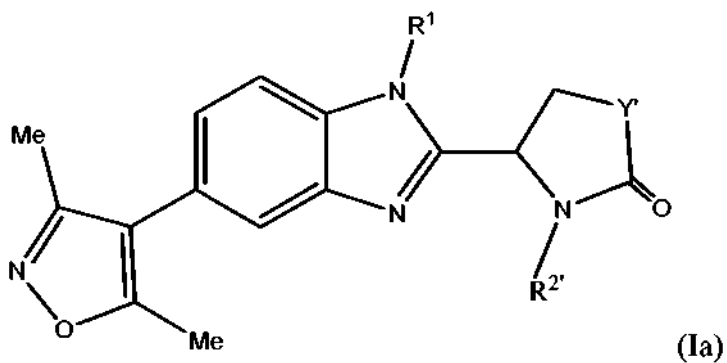
Y është -CH₂-, -CH₂CH₂- ose -CH₂CH₂CH₂-;

n është 0 ose 1;

R^2 është një grup që zgjidhet nga C_6 - C_{10} arili, heteroarili me 5 deri në 12 hallka me përmbajtje azoti, C_3 - C_6 cikloalkili dhe C_5 - C_6 cikloalkenili, ku grupi nuk zëvendësohet ose zëvendësohet dhe ku C_6 - C_{10} arili shkrihet në mënyrë opsionale me një unazë heterociklike me 5 ose 6 hallka;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

2. Një preparat sipas pretendimit 1, ku izoksazol arilimidazolili ka formulën vijuese (Ia):



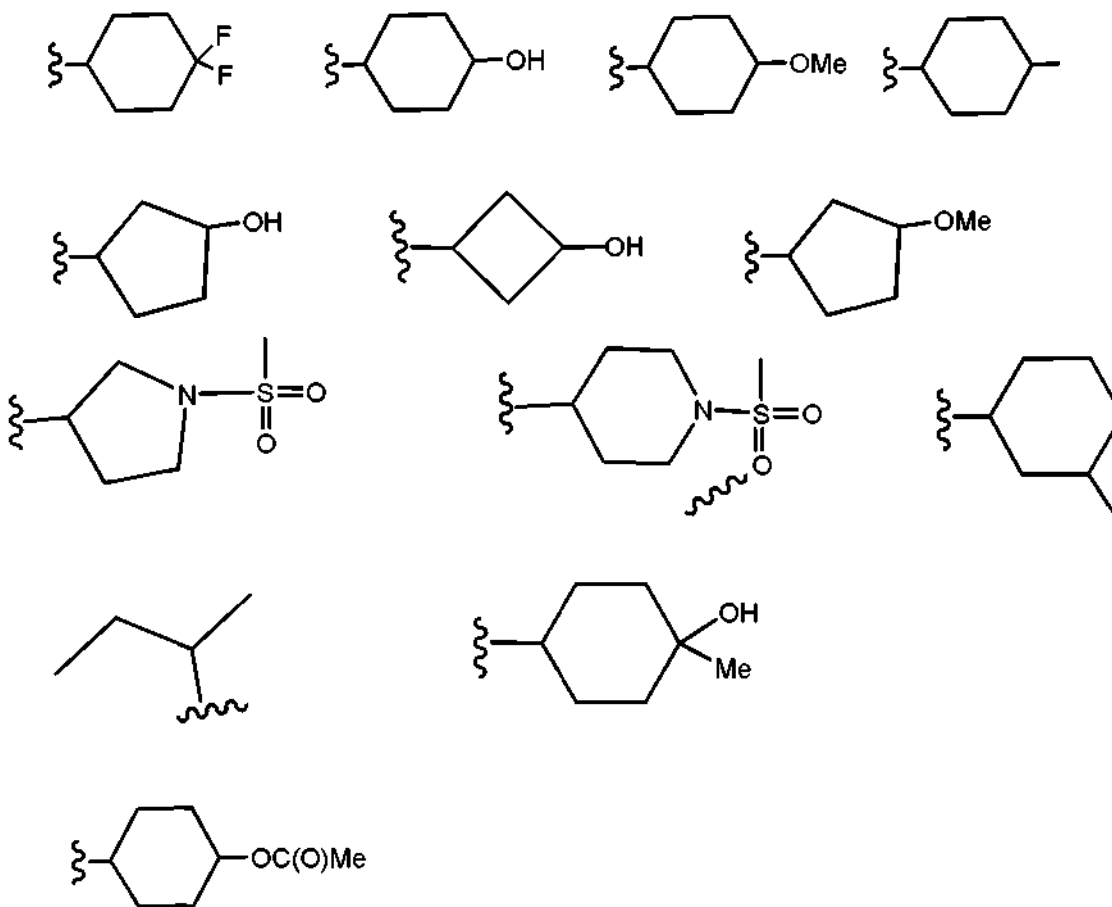
ku

R^1 është siç përkufizohet në pretendimin 1;

Y' është -CH₂- ose -CH₂CH₂-; dhe

R^2 është një grup që zgjidhet nga C_6 - C_{10} aril në mënyrë opsionale i shkrirë me një unazë heterociklike me 5 ose 6 hallka dhe C_5 - C_6 heteroaril, grup që nuk zëvendësohet ose në të cilin zëvendësohen një, dy ose tri atome karbon.

3. Një preparat sipas pretendimit 1 ose 2, ku R^1 zgjidhet nga strukturat vijuese:



4. Një preparat sipas çdonjërit prej pretendimeve pararendëse që është enantiomeri S (me bazë atomin e karbonit kiral të unazës pirrolidinë-2-on ose piperidinë-2-on).

5. Një preparat sipas pretendimit 1, i cili zgjidhet nga:

5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidinë-2-on;

5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidinë-2-on;

5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidinë-2-on;

(R)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,5-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-5-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-propoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4-klorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridinë-3-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridinë-3-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalin-1-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridinë-3-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(5-kloro-6-metoksipiridinë-3-il)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-5-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-(trifluorometoksi)fenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-metoksipiridinë-3-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-etoksi-5-fluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(o-tolil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)pirrolidinë-2-on;

3-((S)-2-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-oksopirrolidinë-1-il)-5-fluorobenzonitril;

(S)-1-(cikloheks-1-en-1-il)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4,5-difluoro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-dikloro-2-metilfenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(R)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(R)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(R)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(R)-1-(3,5-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(R)-1-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(R)-1-(3-kloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(S)-1-(3-kloro-5-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidin-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(S)-1-(3,5-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(S)-1-(3-kloro-5-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-2-on;

(S)-1-(3,5-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoro-6-metoksipiridinë-3-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroksikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroksikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroksikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroksikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroksikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroksikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroksikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-hidroksikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(naftalin-1-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(4-hidroksikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((S)-1,1-dioksidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

Tert-butil(S)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-okspirrolidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidinë-1-karboksilat;

Tert-butil(R)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-okspirrolidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)pirrolidinë-1-karboksilat;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((S)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-((R)-1-(ciklopropilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-((R)-1-acetilpirrolidinë-3-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-metilpirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-metoksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroksicikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-metoksicikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*R*,4*s*)-4-etoksicikloheksil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5*S*)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2*H*-tiopiran-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5*S*)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2*H*-tiopiran-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5*S*)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2*H*-tiopiran-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5*S*)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1,1-dioksidotetrahydro-2*H*-tiopiran-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidinë-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)-piperidinë-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidinë-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidinë-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidinë-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidinë-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(1-(metilsulfonil)piperidinë-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1R,3R)-3-hidroksiciklopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

Acetat ciklopentili (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oksopirrolidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il);

Acetat ciklopentili (1R,3R)-3-(2-((S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-oksopirrolidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il);

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(trans-(1r,3r)-3-metoksiciklopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(trans-(1r,3r)-3-metoksiciklopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(trans-(1r,3r)-3-metoksiciklopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(trans-(1r,3r)-3-etoksiciklopentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)-5-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(5S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

5-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-oksopirrolidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(2-okspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(2-okspiro[3.3]heptan-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroksiciklobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

Acetat ciklobutili (1S,3r)-3-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-okspirrolidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il);

(S)-5-(1-benzil-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-izobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(3-metoksiipropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-((4,4-difluorocikloheksil)metil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-benzil-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(piridinë-3-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1s,3R)-3-(hidroksimetil)ciklobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,3*S*)-3-(hidroksimetil)ciklobutil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-(ciklopropilmetil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

Acetat propili (S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-okso-1,3-dihidro-2*H*-pirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il);

(S)-5-(1-(3-aminociklobutil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(tiazol-4-ilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-(3-aminociklobutil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-3-(2-(1-(3,4-difluorofenil)-5-okso-1,3-dihidro-2*H*-pirrolidin-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)-*N*-propilciklobutankarboksamid;

(S)-5-(1-((*R*)-3,3-difluorociklopentil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-((*R*)-3,3-difluorociklopentil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(1-((*R*)-3,3-difluorociklopentil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(5*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(2-hidroksipropil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on; (diastereoizomer 1)

(5*S*)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-(2-hidroksipropil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on; (diastereoizomer 2)

(*R*)-1-(3,4-diklorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((*R*)-1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((R)-1-(metilsulfonil)pirrolidinë-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*s*,4*R*)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)piperidinë-2-on;

(S)-1-(4-kloro-3-fluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1s,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroksiciklobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroksiciklobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,3S)-3-hidroksiciklobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-izobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-izobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-izobutil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)piperidinë-2-on;

(S)-6-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)piperidinë-2-on;

(S)-6-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-diklorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(5-(hidroksimetil)-3-metilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-5-(1-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(3-(hidroksimetil)-5-metilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-6-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilpiperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(1-(3,3-difluorociklobutil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(1-(3,3-difluorociklobutil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)piperidinë-2-on;

(S)-6-(1-(3,3-difluorociklobutil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)piperidinë-2-on;

(1S,4r)-metil-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oksopiperidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)cikloheksan karboksilat;

Acid cikloheksan karboksilik (1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oksopiperidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il);

(1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oksopiperidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-propilcikloheksan karboksamid;

(1S,4r)-4-(2-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oksopiperidinë-2-il)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)-N-metil-N-propilcikloheksan karboksamid;

(S)-6-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(6-fluoropiridinë-3-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-fluoropiridinë-3-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(piridinë-3-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-6-(6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroksicikloheksil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinë-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroksicikloheksil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinë-2-il)piperidinë-2-on;

(S)-6-(6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroksicikloheksil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinë-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)piperidinë-2-on;

(S)-1-(3-kloro-4-metoksifenil)-5-(3-(4,4-difluorocikloheksil)-6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinë-2-il)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(3-(4,4-difluorocikloheksil)-6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinë-2-il)-1-(3,4-difluorofenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-5-(3-(4,4-difluorocikloheksil)-6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinë-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)pirrolidinë-2-on;

(S)-6-(1-(4,4-difluorocikloheksil)-5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(pirimidinë-5-il)piperidinë-2-on;

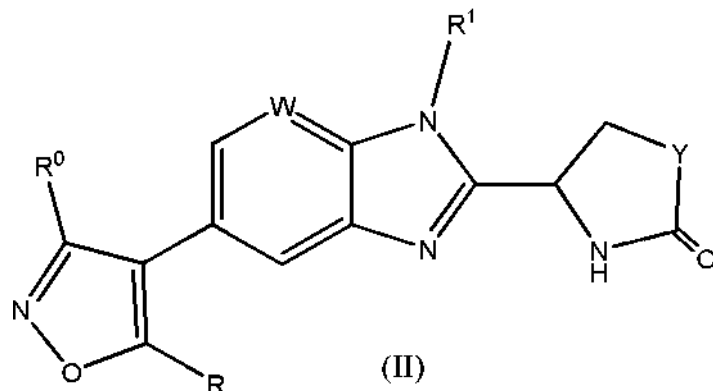
(S)-1-(3,4-difluorofenil)-6-(6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-3-izobutil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinë-2-il)piperidinë-2-on; dhe

(S)-6-(6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-3-izobutil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridinë-2-il)-1-(3-fluoro-4-metoksifenil)piperidinë-2-on;

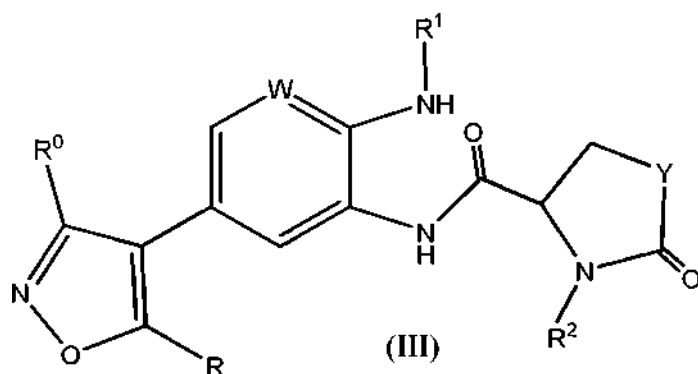
(S)-1-benzil-5-(5-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)-1-((1*r*,4*S*)-4-metoksicikloheksil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidinë-2-on

dhe kriperat farmaceutikisht të pranueshme të tij.

6. Një proces për prodhimin e një preparati siç përkufizohet në pretendimin 1, proces i cili përfshin trajtimin e një preparati me formulën (II):



ku secili nga R, R⁰, R¹, W dhe Y është siç përkufizohet në pretendimin 1, me një acid boronik me formulën R²-B(OH)₂ ku R² është siç përkufizohet në pretendimin 1, në prani të Pd(PPh₃)₄ dhe Na₂CO₃ në etanol ujor; ose trajtimin e një preparati me formulën (III):



ku secili prej R, R⁰, R¹, R², W dhe Y është siç përkufizohet në pretendimin 1, me acid acetik në 60 - 100°C ose HCl/1,4-dioksan 20 - 90%; ose

trajtimin e një preparati me formulën (II) siç përkufizohet më lart me një preparat me formulën R²-CH₂Br në të cilin R² është siç përkufizohet në pretendimin 1.

7. Një proces sipas pretendimit 6, që përfshin më tej konvertimin e izoksazol arilimidazolilit të përfshuar me formulën (I) në një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij.
8. Një preparat farmaceutik që përfshin një bartës ose hollues farmaceutikisht të pranueshëm dhe, si përbërës aktiv, një preparat siç përkufizohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 5.
9. Një preparat siç përkufizohet në çdonjërin nga pretendimet 1 deri në 5 për përdorim në trajtimin me terapi të trupit të njeriut ose të kafshës.

10. Një preparat siç përkufizohet në çdonjërin nga pretendimet 1 deri në 5 për përdorim si modulator i aktivitetit të p300 dhe/ose CBP.

11. Një preparat siç përkufizohet në çdonjërin nga pretendimet 1 deri në 5 për përdorim në trajtimin e kancerit.

12. Një preparat për përdorim sipas pretendimit 11 ku kanceri është një kancer që shpreh AR, një tumor që mbart humbjen e mutacioneve të funksioneve në CBP ose p300 ose një kancer në të cilin ka aktivizim të funksionit CBP dhe/ose p300.

13. Një produkt që përfshin

- (i) një preparat siç përkufizohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 5; dhe
- (ii) një ose më shumë agjentë ose agjentë të tjerë terapeutikë;

për administrim të veçantë, të njëkohshëm ose vijues në trajtimin profilaktik ose terapeutik të kancerit.

(11) **9465**

(97) EP3416957 / 01/07/2020

(96) 17704791.7 / 17/02/2017

(22) 10/09/2020

(21) AL/P/ 2020/608

(54) **PËRBËRJE 6-HETEROCIKLIL-4-MORFOLIN-4-ILPIRIDIN-2-ONE TË DOBISHME PËR TRAJTIMIN E KANCERIT DHE DIABETEVE**

10/11/2020

(30) 16156533 19/02/2016 EP

(71) Sprint Bioscience AB

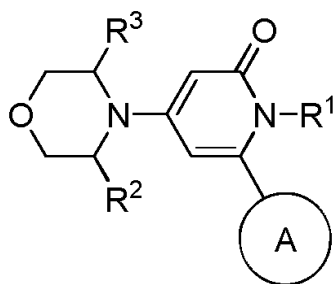
Hälsovägen 7, 141 57 Huddinge, SE

(72) MARTINSSON, Jessica (c/o Sprint Bioscience AB NovumHälsovägen 7, 141 57 Huddinge); ANDERSSON, Martin (c/o Sprint Bioscience AB NovumHälsovägen 7, 141 57 Huddinge); LINDSTRÖM, Johan (c/o Sprint Bioscience AB NovumHälsovägen 7, 141 57 Huddinge); FORSBLOM, Rickard (c/o Sprint Bioscience AB NovumHälsovägen 7, 141 57 Huddinge); RAHM, Fredrik (c/o Sprint Bioscience AB NovumHälsovägen 7, 141 57 Huddinge); GINMAN, Tobias (c/o Sprint Bioscience AB NovumHälsovägen 7, 141 57 Huddinge); VIKLUND, Jenny (c/o Sprint Bioscience AB NovumHälsovägen 7, 141 57 Huddinge)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një përbërje e Formulës (I)

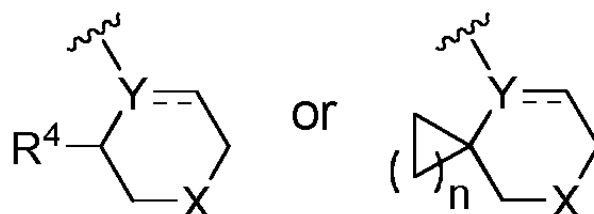


I

ku

R1, R2 dhe R3 janë në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga hidrogjen, C1-C3haloalkil dhe C1-C3alkil;

A përfaqëson



ku

X përfaqëson CH₂, S, SO, SO₂, NR₅, NCOR₅, NCOR₉, NCOCH₂R₉, O, ose një lidhje;
Y përfaqëson N, CH ose C;

n është zgjedhur nga 1, 2, 3 dhe 4;

R₄ është zgjedhur nga hidrogjen, halogjen, COR₆, C1-C6alkil, C1-C3alkoksiC1-C3alkil, C1-C6alkoksi,

C3-C6cicloalkil, C3-C6heterociklil, C1-C3cianoalkil, C1-C3haloalkil, aril dhe heteroaril, ku arili i përmendur dhe heteroarili i përmendur janë opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë R₇;

R₅ është zgjedhur nga hidrogjen, C1-C3fluoroalkil, C1-C3alkil, C1-C3alkoxyC1-C3alkyl and C3-C6cicloalkil;

R₆ është zgjedhur nga C1-C3alkoksi, N-C1-C3alkilamino, N,N-diC1-C3alkilamino, 1-pirrolidinil, 1-piperidinil dhe 1-azetidil;

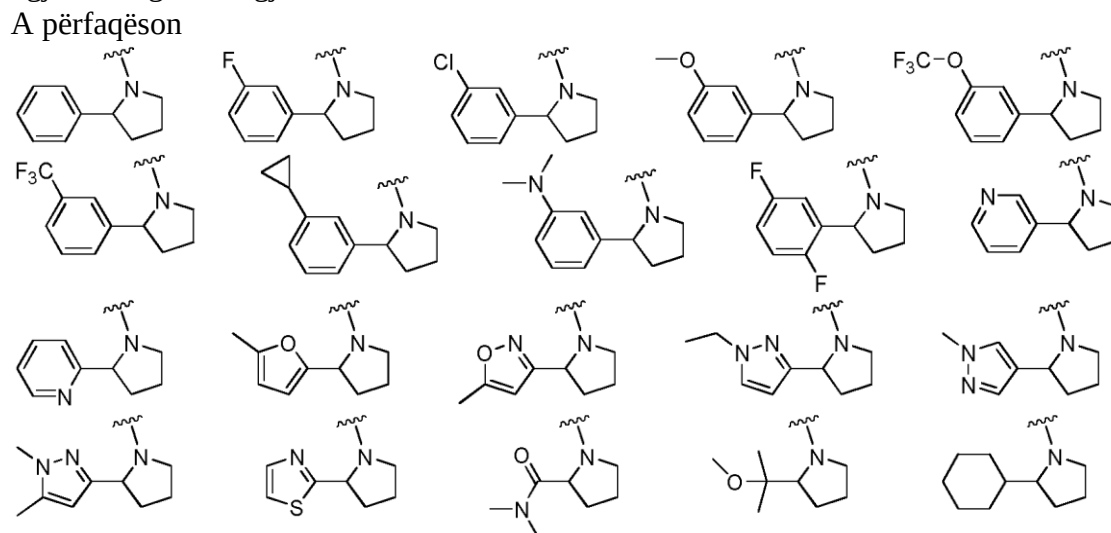
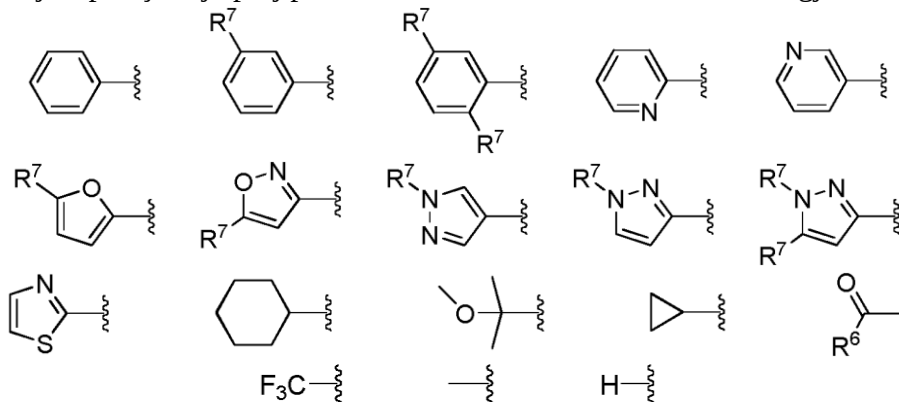
R₇ është zgjedhur nga C1-C6alkil, C3-C6cicloalkil, C1-C3alkoksiC1-C3alkil, C1-C3haloalkil, halogjen, NC1-

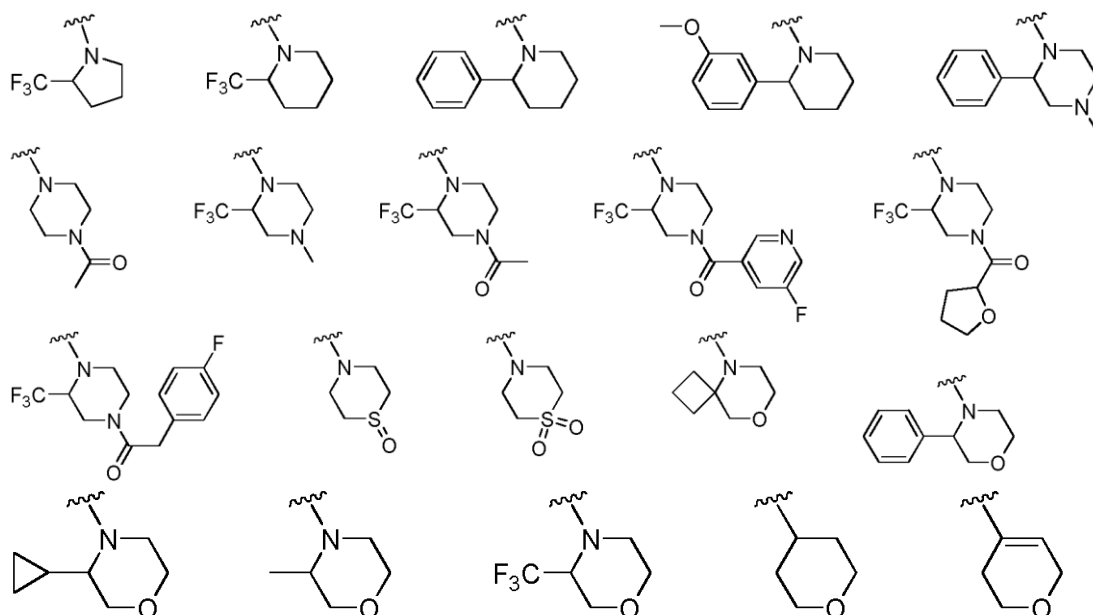
C3alkilamino, N,N-diC1-C3alkilamino, C1-C3haloalkoksi dhe C1-C3alkoksi;

R₉ është zgjedhur nga C1-C3alkil, C1-C3alkoksi, C3-C6cikloalkil, heterociklil, fenil dhe një monociklik heteroaril,

ku heterociklil i përmendur, fenil i përmendur dhe monociklik heteroaril i përmendur janë opsionalisht të zëvendësuar me një ose dy R₈;

R₈ është zgjedhur nga halogjen, C1-C3haloalkil dhe C1-C3alkil; dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme, stereoizomere dhe tautomere të tyre.





10. Një përbërje sipas pretendimit 1, përbërja e përmendur e zgjedhur nga:

- 4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-one;
- 1-metil-4-morfolino-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)piridin-2-one;
- 4-morfolino-6-[(2S)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
- 4-morfolino-6-[(2R)-2-fenilpirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
- 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-one;
- 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-tetrahidropiran-4-il-1H-piridin-2-one;
- 6-[2-(3-metoksifenil)pirrolidin-1-il]-4-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-one;
- 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-[2-(3-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
- 4-(3-metilmorfolin-4-il)-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-one;
- N,N-dimetil-1-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-okso-1H-piridin-2-il]pirrolidine-2-karboksamide;
- 6-[2-(1-metoksi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
- 6-(2-cicloheksilpirrolidin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
- 6-[2-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
- 6-[2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
- 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometoksi)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
- 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
- 6-[2-(3-metoksifenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
- 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-one;
- 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(1-metilpirazol-4-il)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
- 6-[2-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
- 6-[2-(1-etilpirazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
- 6-[2-(5-metil-2-furil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;

6-[2-[3-(dimetilamino)fenil]pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-metilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(trifluorometil)-1-piperidil]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-fenilmorfolin-4-il)-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(1-okso-1,4-tiazinan-4-il)-1H-piridin-2-one;
 6-(1,1-diokso-1,4-tiazinan-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-fenil-1-piperidil]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[3-(trifluorometil)morfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 6-(3-ciclopropilmorfolin-4-il)-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
 6-[2-(3-chlorofenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 6-[2-(3-ciclopropilfenil)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[2-(2-piridil)pirrolidin-1-il]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-tiazol-2-ilpirrolidin-1-il)-1H-piridin-2-one;
 6-[2-(5-metilisoksazol-3-il)pirrolidin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 1-metil-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(2R)-2-(trifluorometil)-1-piperidil]piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(8-oksa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)-1H-piridin-2-one;
 6-[2-(3-metoksifenil)-1-piperidil]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 6-[4-acetil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 6-[4-(5-fluoropiridine-3-carbonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 6-[4-[2-(4-fluorofenil)acetil]-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-(tetrahidrofuran-2-carbonil)-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-one;
 4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[4-metil-2-(trifluorometil)piperazin-1-il]-1H-piridin-2-one;
 dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme, tautomere dhe stereoizomere të tyre.

11. Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 10, për përdorim në trajtimin ose profilaksinë e një sëmundjeje.

12. Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 10, për përdorim në trajtimin e kancerit.

13. Një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 10, për përdorim në trajtimin e diabeteve.

14. Një përbërje farmaceutike që përfshin një përbërje sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 10, dhe një hollues, transportues dhe/ose përsheptues farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një përbërje farmaceutike, që përfshin një sasi efektive terapeutike të një përbërje sipas pretendimit 1,
dhe një asgjent tjetër antikancer të zgjedhur nga agjentë alkilating, antimetabolite, derivate antikancer kamptotecin,
agjentë antikancer të prejardhur-nga bima, antibiotikë, enzima, komplekse koordinimi platini, frenues tirozine kinaze, hormone, antagonist hormone, antitropa monoklonalë, interferone, dhe modifikues përgjesës biologjikë.

(11) **9462**

(97) EP3194557 / 01/07/2020

(96) 15843033.0 / 16/09/2015

(22) 11/09/2020

(21) AL/P/ 2020/610

(54) **PIJE ENERGJIKE DHE SHITESA TË TJERA USHQIMORE QË MERREN
NGA PIJE ME BAZË-AGAVE**

10/11/2020

(30) 201462071179 P 16/09/2014 US and 201562231592 P 10/07/2015 US

(71) Roar Holding, LLC

Audubon Biomedical Center 3960 Broadway, New York, New York 10032, US

(72) BROCIA, Robert W. (15 Moore Road, Bronxville, New York 10708)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje që përfshin përbërje frenuese monoamine oksidaze (MAO), përbërje e cila është përgatitur nga heqja e etanolit nga një pije alkoolike e distiluar që merret nga agave, heqja e përmendur e etanolit që vepron nga një proces që ruan përbërjet e paqëndrueshme të ndryshme nga etanol, proces i cili është osmozë e kundërt ose një rrotullim i kolonave konike.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku pija alkoolike e distiluar është një distilim që është përgatitur nga:

- a) ngrohja e kërcellëve të kaktusit agave për të hidrolizuar sheqernat komplekse;
- b) copëtimi dhe thërrmimi i kërcellëve të nxehtë për të lëshuar një shurup;
- c) hollimin e shurupit të përmendur me ujë në një nivel 12-14 BRIX dhe inokulimi me maja;
- d) fermentimi i shurupit të holluar të inokuluar për të përftuar një produkt të fermentuar; dhe
- e) distilimi i produktit të fermentuar për të përftuar një distilim.

3. Përbërja e pretendimit 2, ku hapi a) është kryer me autoklavim.

4. Përbërja e pretendimit 2, ku hapi b) është kryer në një mulli copëtimi dhe thërrmues.

5. Përbërja e pretendimit 2, ku procesi i hapi d) përfshin fermentim ndërmjet temperaturës së dhomës dhe 30°C në prani të *S. cerevisiae* dhe *K. africana*.

6. Përbërja e pretendimit 2, ku hapi e) është kryer derisa distilimi arrin një përqëndrim etanoli prej të paktën 38-40% v/v.

7. Një ushqim ose pije që përmban përbërjen e pretendimit 1 ose pretendimit 2.

8. Një përbërje sic përcaktohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2 ose një ushqim ose pije sic përcaktohet në pretendimin 7 për përdorim në trajtimin e kushteve **të karakterizuara nga** mbivendosja e monoamine oksidaze (MAO).

9. Përbërja, ushqimi ose pija për përdorim sipas pretendimit 8, ku kushti i përmendur është depresion ose sëmundja e Parkinson.

(11) **9459**

(97) EP3274347 / 08/07/2020

(96) 16717565.2 / 23/03/2016

(22) 15/09/2020

(21) AL/P/ 2020/619

(54) **PËRBËRJET QË KANË AKTIVITET ANTIOKSIDANT DHE AKTIVITET ANTI-INFLAMATOR KUNDËR RADIKALEVE TË LIRA, DHE I KORRESPONDOJNË KOMPOZIMEVE FARMACEUTIKE PËR KUJDESIN E LËKURËS**

03/11/2020

(30) UB20150342 26/03/2015 IT

(71) Giuliani S.p.A.

Via P. Palagi 2, 20129 Milano, IT

(72) BARONI, Sergio (Via Piazzolo 3, 24030 Villa d'Adda); BENEDUSI, Anna (Viale

Nazario Sauro 9, 20124 Milano); MARZANI, Barbara (Via G. Marconi 13, 27020

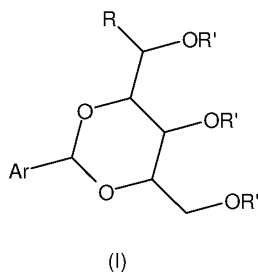
Carbonara Al Ticino) ;GIULIANI, Giammaria (Vicolo delle scuole 7, 6926 Montagnola)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje që ka formulën e përgjithshme (I):



ku R = H, CH₂-OH, CH₂-O-CO-CH₃, CH₂-O-CO-Ph (Ph=fenil)

R' = H, CH₂-O-CO-CH₃, CH₂-O-CO-Ph;

Ar = fenil, 3-metoksi-4-hidroksi fenil;

për përdorim farmaceutik si një metodë aktive në fushën farmaceutike kur administrohet në mënyrë topikale në lëkurë ose skalp për të parandaluar ose ripërtërirë funksionin e barrierës së dermës të përfshirë së bashku me një aktivitet anti-inflamator dhe një aktivitet antioksidant kundër radikaleve të lira.

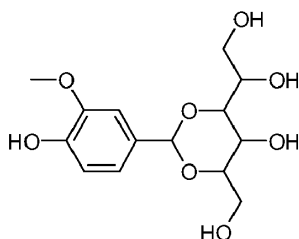
2. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 1 **karakterizuar në atë që** është zgjedhur midis sorbitilbenzal dhe sorbitilvanilinal.

3. Kompozim farmaceutik për një administrim topikal në lëkurë ose skalp për përdorim për parandalimin ose ripërtëritjen e funksionit të barrierës së dermës të përfshirë së bashku me një aktivitet anti-inflamator dhe një aktivitet antioksidant kundër radikaleve të lira, që përfshijnë si një metodë aktive të paktën një përbërje të formulës (I) sipas pretendimit 1 formuluar së bashku me përbërësit për administrim topikal në lëkurë ose skalp.

4. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 3 **karakterizuar në atë që** përbërja e formulës (I) është zgjedhur midis sorbitilbenzal dhe sorbitilvanilinal.

5. Kompozim për përdorim sipas pretendimit 3 që përfshin metodën aktive të sipërpërmendur në një sasi që renditet nga 0.001 deri në 2.0% w/w bazuar në peshën e kompozimit.

6. Përbërja e formulës (I) **karakterizuar në atë që** është sorbitilvanilinal:



(11) **9460**

(97) EP3147352 / 12/08/2020

(96) 15795825.7 / 22/05/2015

(22) 15/09/2020

(21) AL/P/ 2020/620

(54) **METODË PËR PËRGATITJEN E QELIZAVE BURIMORE PLURIPOTENTE TË INDUKTUARA NGA QELIZAT BURIMORE MEZENKIMALE DUKE PËRDORUR FRANKSION FLOROTANIN**

03/11/2020

(30) 20140062526 23/05/2014 KR and 20150071240 21/05/2015 KR

(71) BBHC

[Hannam-dong] 72, UN village-gil Yongsan-gu, Seoul 140-884, KR

(72) LEE, Sang Yeon (9-6 Minbaek-gil, Uiwang-siGyeonggi-do 437-080); JUNG, Won Ju (102dong 901ho (Shinsung Nobavil)468 Hangaram-roSongpa-gu, Seoul 138-873); KIM, Ho Bin (1dong 906ho (Life Misung Apt.)12 Bulgwang-ro 8-gilEunpyeong-gu, Seoul 122-847); OH, Min Sun (115dong 1008ho (Hanshin Apt.)37-48 Jamwon-roSeocho-gu, Seoul 137-949) ;LEE, Kye Ho (72 UN Village-gilYongsan-gu, Seoul 140-884)

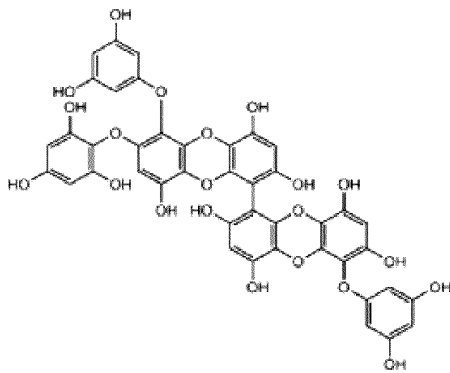
(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Përdorimi i një përbërje mjedisi që përfshin 20 deri në 150 µg/ml të një fraksioni florotantin i cili është një përbërje biekol e përfaqësuar nga Formula Kimike 1 e mëposhtme ose e kripërave të saj për dediferencimin e qelizave burimore mezenkimale në qeliza burimore pluripotente të induktuara

[Chemical Formula 1]



2. Përdorimi i një përbërje mjedisi të pretendimit 1, ku fraksioni florotantin është nxjerrë dhe izoluar nga një lloj i algave kafe të zgjedhura nga grupi i përbërë nga *Ecklonia cava*, *Dictyopteris prolifera* Okamura, *Dictyota dichotoma* Lamouroux, *Sargassum horneri* C. Agardh, *Sargassum patens* C. Agardh, dhe *Ishige okamurae* Yendo, ose të sintetizuara artificialisht.

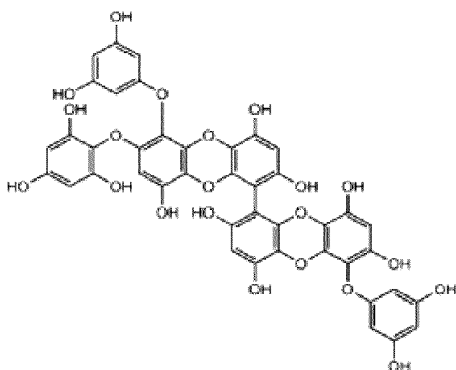
3. Përdorimi i një përbërje mjedisi të pretendimit 1, ku fraksioni florotantin është përfshirë në një mjedis të zgjedhur nga grupi i përbërë nga DMEM (Mjedis i Shqiponjave të Modifikuara Dulbecco), MEM (Mjedis Thelbësor Minimal), BME (Shqiponja e Mesme Bazale), RPMI 1640, F-10, F-12, DMEM F-12, α-MEM (α- Mjedis Thelbësor Minimal), G-MEM (Mjedis Thelbësor Minimal Glasgow), IMDM (Mjedis Dulbecco i Modifikuar

Iscove), mjedisi MacCoy's 5A, Mjedisi i plotë AminoMax II, dhe Mjedisi MesenCult-XF.

4. Përdorimi i një përbërje mjedisi të pretendimit 1, ku përbërja mesatare përfshin më tej 1 deri në 10 v/v% të ujit të dejonizuar të pastruar që përmban SiO_2 , Al_2O_3 , TiO_3 , Fe_2O_3 , CaO , Na_2O , K_2O , dhe LiO .

5. Një metodë për përgatitjen e qelizave burimore pluripotente të induktuara, metodë që përfshin: shtimin e 20 deri në 150 $\mu\text{g/ml}$ të fraksionit florotanin i cili është një përbërje biekol e përfaqësuar nga Formula Kimike 1 e mëposhtme ose e kripërave të saj në një mjedis kultivimi qelize; dhe dediferencimin e qelizave burimore mezenkimale në qeliza burimore pluripotente të induktuara në mjedis

[Chemical Formula 1]



6. Metoda e pretendimit 5, ku fraksioni florotanin është nxjerrë dhe izoluar nga një lloj i algave kafe të zgjedhura nga grupi i përbërë nga *Ecklonia cava*, *Dictyopteris prolifera* Okamura, *Dictyota dichotoma* Lamouroux, *Sargassum horneri* C. Agardh, *Sargassum patens* C. Agardh, dhe *Ishige okamurae* Yendo, ose të sintetizuara artificialisht.

(11) **9466**

(97) EP3292123 / 22/07/2020

(96) 16723225.5 / 05/05/2016

(22) 16/09/2020

(21) AL/P/ 2020/627

(54) **FORMAT E NGURTA TË NJË PËRBËRJEJE QË MODULON KINAZAT**
10/11/2020

(30) 201562157902 P 06/05/2015 US

(71) Plexxikon Inc.

91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, US

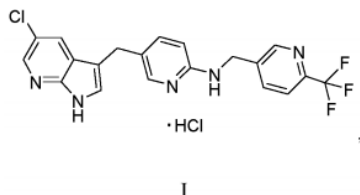
(72) IBRAHIM, Prabha, N. (c/o Plexxikon Inc. 91 Bolivar Drive Suite A, Berkeley, CA 94710) ;VISOR, Gary, Conrad (c/o Plexxikon Inc. 91 Bolivar Drive Suite A, Berkeley, CA 94710)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një formë kristaline e Përbërjes I:



e cila është Përbërja I Forma C karakterizuar nga një difraktogram pluhur me rreze X që përfshin piket (60.2°) në 7.3 , 23.3 dhe $28.2^\circ 2\theta$ siç përcaktohet në një difraktometër duke përdorur rrezatimin Cu-K α .

2. Përbërja I sipas pretendimit 1, që përfshin më tej piket (60.2°) në 16.6 dhe $20.9^\circ 2\theta$.

3. Përbërja I sipas pretendimit 1, që përfshin më tej një termogram kalorimetrie skanuese diferenciale (DSC) që përfshin një endoterm në 234°C .

4. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose është në rrezik të një sëmundjeje ose gjendjeje të ndërmjetësuar nga një proteinë kinaz e zgjedhur nga c-fms, c-kit, Flt3 ose kombinimet e tyre dhe / ose të ndërmjetësuar nga makrofagët ose mikroglia, ku sëmundja ose gjendja zgjidhet nga kanceri i gjirit, melanoma e parëzikuashme ose metastatike me një mutacion KIT, glioblastoma, leucemia akute mieloidë, alopecia, humbja e flokëve, shërimi i plagëve, alopecia androgjenetike (AGA), epilepsia, dëmtimi traumatik i trurit, tauopatia, Sëmundja Erdheim Chester, histocitoza e qelizës Langerhans, leukemia e qelizave me qime, kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla, kleroderma, sëmundja e përparme e syve, sëmundja e pasme e syve, sëmundja e ruajtjes lizozomale, heqja e qelizave burimore dhe mielopreparatimi për transplantimin e qelizave burimore, skleroza e shumëfishtë progresive primare, sindroma komplekse e dhimbjes rajonale, distrofia simpatike refleks, distrofia muskulore, distrofia muskulore e dukene, kausalgjia, neuro-inflamacion, çrregullime neuroinflamatorë, harresë beninjë, HIV, demencë e tipit binsëager, demencë me trup të shthurur, prosencefali, mikroencefali, paralizë cerebrale, hidrocefalus kongjenital, rënie abdominale, paralizë progresive supranukleare, glaukomë, çrregullime të varësisë, varësi, alkoolizëm, dridhje, sëmundja Wilson, demenca vaskulare, demenca me shumë infarkte, demenca e përkohshme, pseudodemenca, kanceri i fshikëzës, kanceri i ureterit, kanceri i uretrës, kanceri i urakusit, karcinoma e qelizave bazale, kolangoma e kolangusit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri endometrial, kanceri i ezofagut, sarkoma Ewing, kanceri i stomakut, glioma, karcinoma hepatoqelizor, limfoma Hodgkin, karcinoma e laringut, leuçemia, kanceri i mëlçisë, kanceri i mushkërive, melanoma, mesothelioma, kanceri i pankreasit, kanceri i rektumit, kanceri renal, karcinoma e qelizave skuamoze, limfoma e qelizave t, kanceri i tiroides, leuçemia monocitare, feokromocitoma, tumoret malinjë të

qelizave nervore periferike, tumoret malinje të mbështjellësit të nervit periferik (MPNST), neurofibromat lëkurore dhe pleksiforme, tumori leiomioidenomatoid, fibroiets, fibroidet e mitrës, leiomiosarkoma, kanceri tiroide papilare, kanceri tiroide anaplastike, kanceri tiroide medullare, kanceri tiroide folikulare, karcinoma e qelizave të dhembjes, angiosarkoma, liposarkoma, ashitet, ashitet malinje, mesotelioma, tumoret e gjendrës së pështymës, karcinoma mucoepidermoid e gjendrës së pështymës, karcinoma e qelizave acinike të gjendrës së pështymës, tumoret stromale gastrointestinale (GIST), tumoret që shkaktojnë derdhje në hapsirat e mundshme të trupit, derdhje pleurale, derdhje perikardiale, derdhje peritoneale aka ashite, tumore me qeliza gjigande (GCT), GCT i kockave, sinovitis villonodular të pigmentuar (PVNS), tumorit gjigand tenosinovial (TGCT), TCGT i mbështjelljes së tendinit (TGCT-TS), angiogenezës së tumorit, rritjes së parakrinit të tumorit ose tumoreve që shprehin në mënyrë aberrante ose ndryshe Fms, CSF1R, CSF1 ose IL- 34, ose aktivizimi i mutacioneve ose zhvendosjeve të ndonjëres nga sa më sipër.

5. Një kompozim që përfshin Përbërjen I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 dhe një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose është në rrezik të një sëmundjeje ose gjendjeje të ndërmjetësuar nga një proteinë kinase e zgjedhur nga c-fms, c-kit, Flt3 ose kombinimet e tyre dhe / ose të ndërmjetësuar nga makrofagët ose mikroglia, ku sëmundja ose gjendja zgjidhet nga kanceri i gjirit, melanoma e parëzikuësme ose metastatike me një mutacion KIT, glioblastoma, leucemia akute mieloidë, alopecia, humbja e flokëve, shërimi i plagëve, alopecia androgjenetike (AGA), epilepsia, dëmtimi traumatik i trurit, tauopatia, Sëmundja Erdheim Chester, histocitoza e qelizës Langerhans, leukemia e qelizave me qime, kanceri i mushkërive me qeliza jo të vogla, kleroderma, sëmundja e përparme e syve, sëmundja e pasme e syve, sëmundja e ruajtjes lizomale, heqja e qelizave burimore dhe mielopreparatimi për transplantimin e qelizave burimore, skleroza e shumëfishtë progresive primare, sindroma komplekse e dhimbjes rajonale, distrofia simpatike refleks, distrofia muskulore, distrofia muskulore e dukene, kausalgi, neuro-inflamacion, çrregullime neuroinflamatore, harresë beninje, HIV, demencë e tipit binsëager, demencë me trup të shthurur, prosencefali, mikroencefali, paralizë cerebrale, hidrocefalus kongjenital, rënie abdominale, paralizë progresive supranukleare, glaukomë, çrregullime të varësisë, varësi, alkoolizëm, dridhje, sëmundja Wilson, demenca vaskulare, demenca me shumë infarkte, demenca e përkohshme, pseudodemenca, kanceri i fshikëzës, kanceri i ureterit, kanceri i uretrës, kanceri i urakusit, karcinoma e qelizave bazale, kolangoma e kolangusit, kanceri i zorrës së trashë, kanceri endometrial, kanceri i ezofagut, sarkoma Ewing, kanceri i stomakut, glioma, karcinoma hepatoqelizor, limfoma Hodgkin, karcinoma e laringut, leuçemia, kanceri i mëlçisë, kanceri i mushkërive, melanoma, mesothelioma, kanceri i pankreasit, kanceri i rektumit, kanceri renal, karcinoma e qelizave skuamoze, limfoma e qelizave t, kanceri i tiroides, leuçemia monocitare, feokromocitoma, tumoret malinje të qelizave nervore periferike, tumoret malinje të mbështjellësit të nervit periferik (MPNST), neurofibromat lëkurore dhe pleksiforme, tumori leiomioidenomatoid, fibroiets, fibroidet e mitrës, leiomiosarkoma, kanceri tiroide papilare, kanceri tiroide anaplastike, kanceri tiroide medullare, kanceri tiroide folikulare, karcinoma e qelizave të dhembjes, angiosarkoma, liposarkoma, ashitet, ashitet malinje, mesotelioma, tumoret e gjendrës së pështymës, karcinoma mucoepidermoid e gjendrës së pështymës, karcinoma e qelizave acinike të gjendrës së pështymës, tumoret stromale gastrointestinale (GIST), tumoret që shkaktojnë

derdhje në hapsirat e mundshme të trupit, derdhje pleurale, derdhje perikardiale, derdhje peritoneale aka ashite, tumore me qeliza gjigande (GCT), GCT i kockave, sinovitis villonodular të pigmentuar (PVNS), tumorit gjigand tenosinovial (TGCT), TCGT i mbështjelljes së tendinit (TGCT-TS), angiogenezës së tumorit, rritjes së parakrinit të tumorit ose tumoreve që shprehin në mënyrë aberrante ose ndryshe Fms, CSF1R, CSF1 ose IL- 34, ose aktivizimi i mutacioneve ose zhvendosjeve të ndonjëres nga sa më sipër.

6. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 4, që përfshin më tej administrimi i subjektit i një sasive terapeutikisht efektive të një agjenti tjetër terapeutik, ku agjenti tjetër terapeutik është: i) një agjent alkilues; ii) një antibiotik; iii) një antimetabolit; iv) një agjent i terapisë me antitropa; v) një hormon ose antagonist i hormoneve; vi) një taksanë; vii) një retinoid; viii) një alkaloid; ix) një agjent antiangiogjenik; x) një frenues i topoizomerazës; një frenues i kinazës i zgjedhur nga një frenues PI3K, frenues Cdk4; një frenues Akt; një frenues Mek, ose një frenues EGFR; xii) një frenues i synuar i përçimit të sinjalit; xiii) një modifikues i përgjigjes biologjike; xiv) një agjent kimioterapeutik; xv) një frenues i Hsp90; xvi) një frenues farnesiltransferazës; xvii) një frenues i aromatazës; xviii) një frenues IDO; xix) një frenues histone acetiltransferazës (HAT); xx) frenues i histone deacetilazës (HDAC); xxi) një frenues i sirtuinës (SIRT); xxii) një frenues i BET; ose xxiii) një agjent antiangiogjenik.

7. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 5, që përfshin më tej administrimi i subjektit i një sasive terapeutikisht efektive të një agjenti tjetër terapeutik, ku agjenti tjetër terapeutik është: i) një agjent alkilues; ii) një antibiotik; iii) një antimetabolit; iv) një agjent i terapisë me antitropa; v) një hormon ose antagonist i hormoneve; vi) një taksanë; vii) një retinoid; viii) një alkaloid; ix) një agjent antiangiogjenik; x) një frenues i topoizomerazës; një frenues i kinazës i zgjedhur nga një frenues PI3K, frenues Cdk4; një frenues Akt; një frenues Mek, ose një frenues EGFR; xii) një frenues i synuar i përçimit të sinjalit; xiii) një modifikues i përgjigjes biologjike; xiv) një agjent kimioterapeutik; xv) një frenues i Hsp90; xvi) një frenues farnesiltransferazës; xvii) një frenues i aromatazës; xviii) një frenues IDO; xix) një frenues histone acetiltransferazës (HAT); xx) frenues i histone deacetilazës (HDAC); xxi) një frenues i sirtuinës (SIRT); xxii) një frenues i BET; ose xxiii) një agjent antiangiogjenik.

8. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik of tenosynovial giant cell tumor (TGCT).

9. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të sinovitis villonodular të pigmentuar (PVNS).

10. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të tumoreve malinje të mbështjellësit të nervit periferik (MPNST).

11. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 10, për përdorim në kombinim me sirolimus.

12. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të neurofibromave pleksiforme.

13. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të kancerit të vezoreve.

14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 11 ose pretendimit 13, për përdorim në kombinim me paklitaksel.

15. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të sëmundjes Alzheimer.

16. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të kancerit të pankreasit.
17. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të karcinomës kolorektale.
18. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të neurofibromatozës.
19. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të osteolizës së kockave dhe / ose dhimbjes së kockave.
20. Përbërja I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 për përdorim në trajtimin e një subjekti që vuan nga ose në rrezik të kancerit të prostatës.
21. Një proces i përgatitjes së një kapsule që përfshin përbërjen I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, që përfshin kombinimin e Përbërjes I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 me një eksipient ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
22. Një proces i përgatitjes së një tablete që përfshin përbërjen I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, që përfshin kombinimin e Përbërjes I sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 me një eksipient ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **9454**

(97) EP3294619 / 24/06/2020

(96) 16793073.4 / 09/05/2016

(22) 21/09/2020

(21) AL/P/ 2020/637

(54) **SPIRANCË DETARE**

03/11/2020

(30) 70796415 08/05/2015 NZ

(71) Michael Arthur Baker, Donna Ann Baker And New Zealand Trustees Services Limited
12 Kent St, Picton 7220, NZ

(72) BAKER, Michael (12 Kent St, Picton 7220)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një spirancë që përmban:

- një strehim thelbësisht jo-përçues (1) duke përfshirë një sërë hapjesh pincash;
- fije elastike fleksible (3);
- pinca (15); dhe
- një pjesë tërheqëse e shtratit të ujit (7);

në të cilin

- diametri i fijeve (3), kur nuk është i zgjatur, është më i gjerë se diametri më i vogël i brendshëm i pincave (15);

- secila pincë (15) angazhon një nga fijet fleksibël (3) dhe e siguron atë në një prej pincave përkatëse të aperturave
- për secilën pincë (15) një pjesë e njërit prej fijeve përkatëse (3) brenda pincës ushtron një forcë në pjesën e brendshme të pincës (15) për të zgjeruar pincën kundër strehës (1) për të parandaluar fijen (3) nga rrëshqitja nga prej pincës (15);
- në të cilën, në përdorim, pjesa tërheqëse e shtratit të ujit (7) është e vendosur në shtratin (14) të një trupi uji në mënyrë të tillë që fijet (3) të shtrihen lart dhe të sigurojnë një send (12) në ose afër sipërfaqes së ujit; dhe
- fijet (3) janë aq elastike sa zgjerohen dhe tkurren për së gjati për t'i rezistuar thyerjes për shkak të tërheqjes së sendit.

2. Një spirancë sipas pretendimit 1, ku pincat (15) janë formuar nga copa gjysmë cilindrike; dhe secila pincë (15) ka një diametër të jashtëm me madhësi që të futet mirë në një prej aperturave të pincave përkatëse dhe një fillanxhë më të gjerë (25) në formë që të përshtatet mirë në një prej aperturave të pincave përkatëse të përmendura.

3. Një spirancë sipas pretendimit 2, që përfshin një kunj spirancë (2) që kalon përmes një aperture të kunjit spirancë në strehë (1), kunja e spirancës ka një pjesë të gjerë (17) që është dimensionuar shumë gjerë për të kaluar përmes aperturës së kunjit të spirancës dhe një pjesë e ngushtë (18) që është e dimensionuar për të kaluar nëpër strehën e kunjit të spirancës, pjesa më e gjerë (17) ka të paktën një hapje (19) për marrjen e një pajisje fiksuese, dhe pjesa më e ngushtë ka të paktën një hapje (22) për marrjen e një pajisje fiksuese.

4. Një spirancë sipas pretendimit 3, në të cilën aperturat e pincës janë të vendosura rreth kunjit të spirancës (2).

(11) **9453**

(97) EP3068869 / 22/07/2020

(96) 14862042.0 / 17/11/2014

(22) 21/09/2020

(21) AL/P/ 2020/638

(54) **KOMPOZIME PËR SHTYPJEN E FORMIMIT TE FRENUESIT KUNDËR FAKTORIT VIII NË HEMOFOLI TEK PACIENTËT**

02/11/2020

(30) 201361905069 P 15/11/2013 US and 201361905071 P 15/11/2013 US

(71) The Trustees of The University of Pennsylvania; University of Florida Research Foundation, Inc.; Herzog, Roland W. and Daniell, Henry

3160 Chestnut Street Suite 200, Philadelphia, PA 19104, US; 223 Grinter Hall, Gainesville, FL 32641, US; 1015 Sw 83rd Way, Gainesville, FL 32607, US ;25 Christine Lane, Media, PA 19063, US

(72) HERZOG, Roland W. (1015 SW 83rd Way, Gainesville, FL 32607) ;DANIELL, Henry (25 Christine Lane, Media, PA 19063)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim që përfshin materialin bimor të liofilizuar që përfshin të paktën një fragment të FVIII të konjuguar me nën-njësine e toksinës kolera B (CTB), fragmenti i sipërpërmendur që përbëhet prej një fushe FVIII të zgjedhur nga grupi i përbërë prej C2 dhe zinxhiri i rëndë (HC), fragmenti i sipërpërmendur i konjuguar me CTB pasi janë prodhuar në kloroplaste brenda bimës së sipërpërmendur dhe mbajtjen e imunogjenitetit në formë të liofilizuar, e cila pas administrimit oral te një gjitar në nevojë për të është efektive për të prodhuar tolerancë orale ndaj FVIII.
2. Kompozimi i pretendimit 1, për përdorim në një metodë të tolerancës orale për trajtimin e hemofilisë A.
3. Kompozimi i pretendimit 1, ku bima e sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej marules, domates, mollës, manaferrave si luleshtrydhet dhe mjedrat, frutave agrume, bananes, karrotës, selinos, lulëlakrës; brokollit, zarzavateve jakë, kastravecit, pjeprit, shalqirit, specit, dardhës, rrushit, rrepit dhe lakrës jeshile.
4. Kompozimi i pretendimit 1, ku ka një peptid të varur, GPGP, dhe një faqe të copëtuar të furinit, RRKR, ndërmjet CTB të sipërpërmendur dhe të paktën një fragmenti FVIII të sipërpërmendur.
5. Kompozimi për përdorim në një metodë të tolerancës orale për trajtimin e hemofilisë A sipas pretendimit 2, ku metoda e sipërpërmendur përfshin administrimin e proteinave të bashkimit C2-CTB dhe HC-CTB së bashku, kompozimi i sipërpërmendur është efektiv për të nxitur shprehjen e TGF- β që prodhon qeliza rregullatore T CD4⁺CD25⁻LAP⁺ në shpretkë.
6. Kompozimi për përdorim në një metodë të tolerancës orale për trajtimin e hemofilisë A sipas pretendimit 2, ku toleranca orale e përmendur shkaktohet nga shtypja e formimit të frenuesit ose përmbyjsja e frenuesve para-ekzistues të formuar gjatë terapisë zëvendësuese FVIII.

(11) **9487**

(97) EP3116900 / 08/07/2020

(96) 15712226.8 / 09/03/2015

(22) 23/09/2020

(21) AL/P/ 2020/646

(54) **PËRBËRJE TË DOBISHME NË TRAJTIMIN E MUNGESËS SË ORNITINE
TRANSKARBAMILASE (OTC)**

13/11/2020

(30) 201461950157 P 09/03/2014 US

(71) The Trustees of The University of Pennsylvania

3600 Civic Center Boulevard, 9th Floor, Philadelphia, PA 19104, US

(72) WANG, Lili (35 Sheffield Court, Phoenixville, PA 19460) ;WILSON, James M. (7 Fallbrook Lane, Glen Mills, PA 19342)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

. Një vektor viral rekombinant që përfshin një sekuencë të acidit nukleik që kodon proteinën humane ornitine transkarbamilase (hOTC) dhe sekuenca kontrolli shprehjeje e cila drejton shprehjen e hOTC në një qelizë mëlçie, ku sekuenca e acidit nukleik hOTC është më pak se 80% identike me sekuencën hOTC të llojit-të egër të SEQ ID NO: 1 që kodon proteinën hOTC të maturuar ose me gjatësi të plotë, dhe shpreh një hOTC funksionale, ku sekuenca e acidit nukleik të përmendur hOTC është zgjedhur nga sekuenca e acidit nukleik që përfshin SEQ ID NO: 5 ose një sekuencë të acidit nukleik të paktën 96 % deri në 99 % identike me të.

2. Vektori viral rekombinant sipas pretendimit 1, ku sekuenca e acidit nukleik hOTC ka sekuencën e SEQ ID NO: 5.

3. Vektori viral rekombinant sipas pretendimit 1, ku sekuenca e acidit nukleik hOTC ka sekuencën e SEQ ID NO: 4 ose të SEQ ID NO: 3.

4. Vektori viral rekombinant sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3, ku hOTC është një OTC kimerike që përfshin një sekuencë tranzit heterologe e zëvendësuar për sekuencën tranzite të lindur të SEQ ID NO: 5.

5. Vektori viral rekombinant sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, ku vektori viral është zgjedhur nga një vector virus adeno-i shoqëruar (AAV), një vektor adenoviral, dhe një vektor lentiviral.

6. Vektori viral rekombinant sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5, ku sekuencat kontroll shprehëse përfshijnë një nxitës specifik-mëlçi, opsionalisht ku nxitësi specifik i mëlçisë është një nxitës globulin tiroksin-lidhëse (TBG).

7. Vektori viral rekombinant sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 6, ku kaseta shprehëse përfshin një ose më shumë të një intron, një sekuencë Kozak, një poli A, dhe një rregullator post-transkriptues elementësh.

8. Vektori viral rekombinant i pretendimit 1, ku vektori viral rekombinant është një vektor AAV rekombinant i cili përfshin një kapsid AAV, i cili ka paketuar në të një sekuencë të acidit nukleik i cili përfshin të paktën një sekuencë ITR dhe acidi nukleik që kodon hOTC, opsionalisht ku kapsid AAV është zgjedhur nga AAV8, AAV9 dhe/ose AAVrh10.

9. Një virus rekombinant adeno-e shoqëruar (rAAV) që ka një kapsid AAV dhe paketuar në të një kasetë shprehjeje që përfshin të paktën një sekuencë AAV të përsëritur të terminalit invert (ITR), një sekuencë të acidit nukleik që kodon të paktën ornitine transkarbamilase (hOTC) të maturuar humane, dhe sekuenca kontrolli shprehjeje e cila drejton shprehjen e hOTC në një qelizë mëlçie, sekuencat e kontrollit të shprehjes së përmendur që përfshijnë një nxitës specifik-të mëlçisë, ku sekuenca e acidit nukleik hOTC është më pak se 80% identike me sekuencën hOTC të llojit-të egër të SEQ ID NO: 1 që kodon proteinën hOTC të maturuar dhe përfshin të paktën sekuencën e acidit nukleik që kodon proteinën hOTC të

maturuar të SEQ ID NO: 5 ose një sekuencë të acidit nukleik të paktën 96 % deri në 99.9 % identike me të.

10. rAAV sipas pretendimit 9, ku sekuenca e acidit nukleik hOTC ka sekuencën e SEQ ID NO: 5.

11. rAAV sipas çdonjë prej pretendimeve 8 deri në 10, ku kapsid AAV është zgjedhur nga AAV8, AAV9, ose AAVrh10.

12. rAAV sipas pretendimit 11, ku kaseta shprehëse përfshin më tej një sekuencë 5' AAV të përsëritur të terminalit invert (ITR) dhe një sekuencë 3' ITR ose ku të paktën një AAV ITR përfshin një 5' ITR në të cilën D-sekuencë dhe vendi i zgjidhjes së terminalit është fshirë ose ku 5' dhe 3' ITRs janë nga AAV2.

13. rAAV sipas çdonjë prej pretendimeve 9 deri në 12, ku acidi nukleik që kodon hOTC ka një sekuencë koduese të SEQ ID NO: 3 ose, ku acidi nukleik që kodon hOTC ka një sekuencë koduese të SEQ ID NO: 4.

14. Një vektor viral që përfshin një gjen hOTC që kodon një kimerik ornitine transkarbamilase e cila përfshin të paktën ornitine transkarbamilase më një sekuencë tranzit heterologe, ku sekuenca e acidit nukleik që kodon ornitine transkarbamilase të maturuar humane është zgjedhur nga ajo e një sekuence të acidit nukleik të SEQ ID NO: 3, 4, ose 5.

15. Vektori viral sipas pretendimit 14, ku sekuenca koduese hOTC është sekuenca e SEQ ID NO: 5.

16. Një përbërje farmaceutike që përfshin një transportues dhe një sasi efektive të vektorit sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8, rAAV sipas çdonjë prej pretendimeve 9 deri në 13, dhe/ose vektori viral sipas pretendimit 14 ose 15.

17. Një vektor viral sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8, rAAV sipas çdonjë prej pretendimeve 9 deri në 13, dhe/ose vektori sipas pretendimit 14 ose 15 për përdorim në një metodë të trajtimit të mungesës së ornitine transkarbamilase (OTCD) në një pacient human.

(11) **9469**

(97) EP3512543 / 22/07/2020

(96) 17769027.8 / 14/09/2017

(22) 23/09/2020

(21) AL/P/ 2020/648

(54) **TRIMERI STABILIZUES I MUTACIONEVE TË PROTEINËS SË ZARFIT HIV**

10/11/2020

(30) 16188866 15/09/2016 EP

(71) Janssen Vaccines & Prevention B.V.

Archimedesweg 4, 2333 CN Leiden, NL

(72) LANGEDIJK, Johannes, Petrus, Maria (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden);

RUTTEN, Lucy (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); TRUAN, Daphné

(Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden) ;STROKAPPE, Nika, Mindy (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një proteinë e mbështjellësit të virusit të mungesës së imunitetit njerëzor rekombinant

(HIV) (Env), që përfshin dy ose më shumë nga mbetjet e mëposhtme të aminoacideve::

(i) Phe, Leu, Met, ose Trp, e preferueshme Phe, në pozicionin 651;

(ii) Phe, Ile, Met, ose Trp, e preferueshme Ile, në pozicionin 655;

(iii) Asn ose Gln, e preferueshme Asn, në pozicionin 535;

(iv) Val, Ile ose Ala, e preferueshme Val, në pozicionin 589;

(v) Phe ose Trp, e preferueshme Phe, në pozicionin 573;

(vi) Ile në pozicionin 204; dhe/ose

(vii) Phe, Met, ose Ile, e preferueshme Phe, në pozicionin 647,

ku numërimi i pozicioneve është sipas numërimit në gp160 të izolimit të HIV-1 HXB2.

2. Një proteinë rekombinante HIV Env, që përfshin një ose më shumë nga mbetjet e mëposhtme të aminoacideve:

(i) Phe, Leu, Met, ose Trp, e preferueshme Phe, në pozicionin 651;

(ii) Phe, Ile, Met, ose Trp, e preferueshme Ile, në pozicionin 655;

(iii) Asn ose Gln, e preferueshme Asn, në pozicionin 535;

(iv) Val, Ile ose Ala, e preferueshme Val, në pozicionin 589;

(v) Phe ose Trp, e preferueshme Phe, në pozicionin 573;

(vi) Ile në pozicionin 204; dhe/ose

(vii) Phe, Met, ose Ile, e preferueshme Phe, në pozicionin 647,

ku proteina HIV Env është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

(1) një sekuencë konsensusi për HIV Env, për shembull nga klasa C për shembull që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 2 ose 3 ose për shembull nga klada B për shembull që përfshin sekuencën e aminoacidit të SEQ ID NO: 4 ose 5;

(2) një proteinë sintetike HIV Env, për shembull që përmban sekuencën e aminoacidit të

(a): SEQ ID NO: 6; ose (b): SEQ ID NO: 6 me një mutacion të Glu në Arg në pozicionin 166; ose (c): (a) ose (b) me një mutacion të aminoacideve në pozicionet 501 dhe 605 në mbetje të Cys dhe një mutacion të aminoacidit në pozicionin 559 në një mbetje Pro; ose

(d): (a), (b) ose (c) që ka një mutacion të mëtejshëm në vendin e copëtimit të furinës, p.sh. zëvendësimi i aminoacideve në pozicionet 508-511 nga RRRRRR (SEQ ID NO: 10); ose

(e) SEQ ID NO: 7; ose (f) SEQ ID NO: 8 ose SEQ ID NO: 9; dhe

(3) një proteinë prindërore HIV Env e cila është e preferueshme një proteinë e tipit të egër HIV Env, e preferueshme e klades C, që përfshin të paktën një mutacion riparues në një mbetje aminoacide që është e pranishme në pozicionin përkatës në një frekuencë më pak se 7.5%, e preferueshme më pak se 2%, të sekuencave të HIV Env në një koleksion prej të paktën 1000, e preferueshme të paktën 10000, , sekuenca të tipit të egër HIV Env, ku mutacioni riparues është një zëvendësim nga një mbetje aminoacide që është e pranishme në pozicionin përkatës në një frekuencë prej të paktën 10% të sekuencave HIV Env në koleksionin e sipërpërmendur dhe e preferueshme mutacioni riparues është një zëvendësim nga mbetja e aminoacideve që është e pranishme në pozicionin përkatës më shpesh në koleksionin e sipërpërmendur; dhe ku numërimi i pozicioneve është sipas numërimit në gp160 të izolimit të HIV-1 HXB2.

3. Një proteinë rekombinante HIV Env, që përfshin një ose më shumë nga mbetjet e mëposhtme të aminoacideve:

(i) Phe, Leu, Met, ose Trp, e preferueshme Phe, në pozicionin 651;

(ii) Phe, Ile, Met, ose Trp, e preferueshme Ile, në pozicionin 655;

(iii) Asn ose Gln, e preferueshme Asn, në pozicionin 535;

(iv) Val, Ile ose Ala, e preferueshme Val, në pozicionin 589;

(v) Phe ose Trp, e preferueshme Phe, në pozicionin 573;

(vi) Ile në pozicionin 204; dhe/ose

(vii) Phe, Met, ose Ile, e preferueshme Phe, në pozicionin 647,

ku proteina HIV Env është një proteinë HIV Env që përfshin të paktën një nga më poshtë:

(a) Cys në pozicionet 501 dhe 605;

(b) Pro në pozicionin 559;

(c) Cys në pozicionet 501 dhe 605 dhe Pro në pozicionin 559; dhe

numërimi i pozicioneve është sipas numërimit në gp160 të izolimit të HIV-1 HXB2.

4. Proteina rekombinante e HIV Env e pretendimit 2 ose 3, që përfshin dy ose më shumë nga mbetjet e aminoacideve të treguara në

(i) deri në (vii).

5. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1, 2, dhe 4, që përfshin Cys në pozicionet 501 dhe 605 ose Pro në pozicionin 559, e preferueshme Cys në pozicionet 501 dhe 605 dhe Pro në pozicionin 559.

6. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, që përfshin tre ose më shumë nga mbetjet e aminoacideve të treguara në (i) deri në (vii).

7. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, që përfshin katër ose më shumë nga mbetjet e aminoacideve të treguara në (i) deri në (vii).

8. Proteina rekombinante e HIV Env sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, që përfshin Phe në pozicionin 651, Ile në pozicionin 655, Asn në pozicionin 535, dhe Val në pozicionin 589.

9. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, që përfshin pesë ose më shumë nga mbetjet e aminoacideve të treguara në (i) deri në (vii).

10. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, që përfshin më tej një ose më shumë nga sa vijon:

(viii) Gln, Glu, Ile, Met, Val, Trp, ose Phe, e preferueshme Gln ose Glu, në pozicionin 588;

(ix) Lys në pozicionin 64 ose Arg në pozicionin 66 ose Lys në pozicionin 64 dhe Arg në pozicionin 66;

(x) Trp në pozicionin 316;

(xi) Cys në të dy pozicionet 201 dhe 433;

(xii) Pro në pozicionin 556 ose 558 ose në të dy pozicionet 556 dhe 558;

(xiii) zëvendësimi i lakut në pozicionet e aminoacideve 548-568 (HR1-lak) nga një lak që ka 7-10 aminoacide, e preferueshme një lak prej 8 aminoacidesh, për shembull që ka një sekuencë të zgjedhur nga ndonjëra prej tyre (SEQ ID NOs: 12-17);

(xiv) Gly në pozicionin 568, ose Gly në pozicionin 569, ose Gly në pozicionin 636, ose Gly në të dy pozicionet 568 dhe 636, ose Gly në të dy pozicionet 569 dhe 636; dhe/ose

(xv) Tyr në pozicionin 302, ose Arg në pozicionin 519, ose Arg në pozicionin 520, ose Tyr në pozicionin 302 dhe Arg në pozicionin 519, ose Tyr në pozicionin 302 dhe Arg në pozicionin 520, ose Tyr në pozicionin 302 dhe Arg në të dy pozicionet 519 dhe 520.

11. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 10, që përfshin më tej një mutacion në sekuencën e copëtimit të furinës të proteinës HIV Env, e preferueshme një zëvendësim në pozicionet 508-511 nga RRRRRR (SEQ ID NO: 10).

12. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 11, që përfshin një sekuencë aminoacide që është të paktën 95% identike me çdo njërin prej tyre SEQ ID NOs: 3, 5, 20, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, ose 32.

13. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 12, që përfshin më tej: (xvi) një mbetje aminoacide e zgjedhur nga Val, Ile, Phe, Met, Ala, ose Leu, e preferueshme Val ose Ile, më e preferueshme Val, në pozicionin 658.

14. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 13, duke qenë një proteinë gpl40 ose gpl60.

15. Proteina rekombinante e HIV Env e ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 14, e cila është nga klada C ose klada A, e preferueshme nga klada C.

16. Një kompleks trimerik që përfshin një oligomer jo kovalent të tre prej proteinave rekombinante HIV Env të ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 15.

17. Një grimcë, e preferueshme një liposom ose nanogrimcë, duke shfaqur në sipërfaqen e saj një proteinë rekombinante HIV Env të ndonjërit prej pretendimeve 1 deri 15 ose një kompleks trimerik të pretendimit 16.

18. Një molekulë e izoluar e acidit nukleik që kodifikon një proteinë rekombinante HIV Env të ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 15.

19. Një vektor që përfshin molekulën e izoluar të acidit nukleik të pretendimit 18 të lidhur në mënyrë operative me një promovues.

20. Vektori i pretendimit 19, i cili është një vektor adenovirus.

21. Një qelizë pritëse që përfshin molekulën e izoluar të acidit nukleik të pretendimit 18 ose vektori i pretendimit 19 ose 20.

22. Një metodë për prodhimin e një proteine rekombinante HIV Env, që përfshin rritjen e qelizës pritëse të pretendimit 21 në kushte të përshtatshme për prodhimin e proteinës rekombinante HIV Env.

23. Një kompozim që përfshin proteinën rekombinante e HIV Env të ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 15, 17. kompleksi trimerik i pretendimit 16, grimca e pretendimit 17, molekula e izoluar e acidit nukleik të pretendimit 18, ose vektori i pretendimit 19 ose 20, dhe një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

24. Metoda e përmirësimit të formimit të trimerit të një proteine HIV Env që përfshin duke zëvendësuar një ose më shumë mbetje aminoacide në një proteinë prind Env HIV, ku një ose më shumë zëvendësime rezultojnë në një ose më shumë aminoacide të mëposhtme:

(i) Phe, Leu, Met, ose Trp, e preferueshme Phe, në pozicionin 651;

(ii) Phe, Ile, Met, ose Trp, e preferueshme Ile, në pozicionin 655;

(iii) Asn ose Gln, e preferueshme Asn, në pozicionin 535;

(iv) Val, Ile ose Ala, e preferueshme Val, në pozicionin 589;

(v) Phe ose Trp, e preferueshme Phe, në pozicionin 573;

(vi) Ile në pozicionin 204; dhe/ose

(vii) Phe, Met, ose Ile, e preferueshme Phe, në pozicionin 647,

ku numërimi i pozicioneve është sipas numërimit në gp160 të izolimit të HIV-1 HXB2.

(11) **9488**

(97) EP3171857 / 19/08/2020

(96) 15736304.5 / 16/07/2015

(22) 23/09/2020

(21) AL/P/ 2020/649

(54) **KOMBINIM I ADAPALENE DHE PEROKSID BENZOILI PËR TRAJTIMIN E AKNEVE TË RËNDA**

13/11/2020

(30) 201462029043 P 25/07/2014 US

(71) Galderma Research & Development

2400 Route des Colles Les Templiers, 06410 Biot, FR

(72) LEONI, Matthew James (1 Rockhill Drive, Hampton, New Jersey 08827);

GRAEBER, Michael (30103 Palm Court, Lawrenceville, New Jersey 08648) ;MANNA,

Vasant (40 Colleen Circle, Ewing, New Jersey 08638)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim farmaceutik që përfshin 0.3% të peshës së adapalene ose një kripe farmaceutikisht të pranueshme të saj dhe 2.5% të peshës së peroksidit të benzoilit, si përbërës aktiv, ku përqindjet e peshës janë relative me peshën totale të kompozimit, për përdorimin e tij me administrim topikal në trajtimin e lesionit inflamator të akneve në një subjekt që vuan nga të pasurit një Investigate Global Assessment të 4, ku kompozimi është një xhel i lëngshëm.

2. Kompozimi për përdorimin e tij sipas pretendimit 1, ku kompozimi i sipërpërmendur administrohet një ose dy herë në ditë për një periudhë 8 deri në 12 javë.

3. Kompozimi për përdorimin e tij sipas pretendimit 1, ku kompozimi i sipërpërmendur administrohet një ose dy herë në ditë për një periudhë 4 deri në 12 javë.
4. Kompozimi për përdorimin e tij sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku kompozimi është një xhel i lëngshëm që përfshin një pH të pavarur ndaj agjentit të xhelit.
5. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 4, ku pH i pavarur ndaj agjentit të xhelit është një përzierje e akrilamide/kopolimer natriumi akriloidimetil taurate dhe isoheksadecan dhe polisorbat 80 (SIMULGEL 600) ose një përzierje e poliakrilamid dhe isoparafin dhe Laureth-7 (SEPIGEL 305).
6. Kompozimi për përdorim sipas pretendimit 5, ku përfshin më tej glikol propileni, glicerol dhe një poloksamer.

(11) **9470**

(97) EP3466432 / 08/07/2020

(96) 18203799.4 / 15/05/2015

(22) 24/09/2020

(21) AL/P/ 2020/650

(54) **METODAT PËR TRAJTIMIN E INFEKSIONEVE MIKOBAKTERIALE JO-TUBERKULOZ PULMONARE**

10/11/2020

(30) 201461993439 P 15/05/2014 US; 201462042126 P 26/08/2014 US; 201462048068 P 09/09/2014 US and 201462056296 P 26/09/2014 US

(71) Insmed Incorporated

700 US Highway 202/206, Bridgewater, NJ 08807-1704, US

(72) EAGLE, Gina (11 Glen Alpin Road, Morristown, NJ New Jersey 07960) ;GUPTA, Renu (412 Salem Crossing Road, Moorestown, NJ New Jersey 08057)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një kompozim farmaceutik që përfshin 500 mg deri në 650 mg amikacin ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, të kapsuluar në një sasi lipozomesh, ku përbërësi lipid i sasisë së lipozomeve përbëhet prej dipalmitoilfosfatidilkoline (DPPC) dhe kolesterol për përdorim në trajtimin e një infeksioni mushkërie kompleksi Mycobacterium avium (MAC) në një pacient që më parë nuk reagonte ndaj terapisë MAC, trajtimi përbëhet prej:

administrimit të kompozimit farmaceutik te mushkëritë e pacientit gjatë një periudhe administrimi prej të paktën 3 muaj,

administrimit te pacienti një ose më shumë agjentë terapeutik shtesë zgjedhur nga një antibiotik makrolide, rifamicin, dhe etambutol,

ku administrimi te mushkëritë e pacientit përfshin kompozim farmaceutik aerosolizues për të siguruar një kompozim farmaceutik aerosolizues që përfshin një përzierje pa amikacin ose kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj dhe amikacin e kompleksuar lipozomale ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe administrimin e kompozimit farmaceutik të aerosolizuar nëpërmjet një nebulizeri te mushkëritë e pacientit një herë në ditë në një seksion dozine të vetëm përgjatë periudhës së administrimit,

ku, pacienti përjeton konvertimin e kulturës MAC në negative përgjatë ose pas periudhës së administrimit.

2. Kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 1, ku trajtimi përfshin administrimin te pacienti American Thoracic Society (ATS) / Infectious Diseases Society of America (IDSA) udhëzime të bazuara në terapinë MAC.

3. Kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku amikacina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është sulfat amikacine.

4. Kompozimi farmaceutik për përdorim i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku sasia e lipozomeve që përfshijnë fshikëza unilamelore, fshikëza multilamelare, ose një përzierje të tyre.

5. Kompozimi farmaceutik për përdorim i ndonjë pretendimi të mëparshëm, ku përgjatë seancës së vetme të dozimit, kompozimi farmaceutik aerosolizues është administruar në më pak se 15 minuta.

6. Kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 5, ku kompozimi farmaceutik aerosolizues është administruar në rreth 10 minuta deri në rreth 14 minuta.

7. Kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 1, ku antibiotiku makrolide është azitromicin, klaritromicin, eritromicin, karbomicin A, josamicin, kitamicin, midekamicin,

oleandomicin, solitromicin, spiramicin, troleandomicin, tilosin, roksitromicin, ose një kombinim i tyre.

8. Kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 1, ku a) antibiotiku makrolide është azitromicin ose (b) antibiotiku makrolide është klaritromicin.

(11) **9483**

(97) EP2785375 / 22/07/2020

(96) 12790432.4 / 21/11/2012

(22) 28/09/2020

(21) AL/P/ 2020/656

(54) **ANTITRUPA ANTI-PD-L1 DHE PERDORIMI I TYRE**

12/11/2020

(30) 201161563903 P 28/11/2011 US

(71) Merck Patent GmbH

Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, DE

(72) NASTRI, Horacio, G. (66 Round Hill Rd., Armonk, NY 10504); IFFLAND, Christel (32 Prospect Avenue, Arlington, MA 02476); LEGER, Olivier (603 route des Luches, 74800 Saint-Sixt); AN, Qi (36 Green Heron Lane, Nashua, NH 03061); CARTWRIGHT, Mark (37 Princess Rd, West Newton, MA 02465); McKENNA, Sean, D. (679 Lincoln Street, Duxbury, MA 02332); SOOD, Vanita, D. (18 Garrison Avenue1, Somerville, MA 02144); HAO, Gang (30 Stearns Road, Belmont, MA 02478)

(74) Arben Kryeziu

Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, Albania, AL, Rr. Idriz DOLLAKU, Pall.5, Shk.2, Ap.39, Tirane, Albania, AL

(57)

1. Antitrop anti-PD-L1 i izoluar ose një fragment antigen-lidhës itij qëpërbëhet nga një zinxhir i rëndë dhe një sekuencë e rexhionit variabël zinxhirit të lehtë, në të cilin:

- (a) zinxhiri i rëndë përbëhet nga një HVR-H1, HVR-H2 dhe HVR-H3, për më tepër ku: (i) sekuenca e HVR-H1 është SYIMM (SEQ ID N: 15); (ii) sekuenca e HVR-H2 është SIYPSGGITFYADTVKG (SEQ ID NO: 16); (iii) sekuenca e HVR-H3 është IKLGTVTTVDY (SEQ ID NO: 17), dhe
- (b) zinxhiri i lehtë përbëhet nga njëHVR-L1, HVR-L2 dhe HVR-L3, për më tepër ku: (iv) sekuenca e HVR-L1 është TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO: 18), (v)sekuenca e HVR-L2 është DVSNRPS (SEQ ID NO: 19); (vi) sekuenca e HVR-L3 është SSYTSSSTRV (SEQ ID NO: 20);

ku antitropi ose fragmenti i antitropit përmban edhe:

- (a) sekuencat e strukturës të zinxhirit të rëndë tërexhionit variabël HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 dhe HC-FR4, të vendosura pranë njera tjetrës midisHVR-ve, duke formuar kështu sekuencën e formulës (HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4), dhe
- (b) sekuencat e strukturës të zinxhirit tëlehtë tërexhionitvariabel LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 dhe LC-FR4, të vendosura pranë njera tjetrës midis HVR-ve, duke formuar kështu sekuencën e formulës (LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4).

2. Antitropi ose fragment i antitropit i Pretendimit 1 ku:

- (a) sekuencat estrukturës së zinxhirit të rëndëvariabël janë si më poshtë:

- (i) HC-FR1 është EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 4);
- (ii) HC-FR2 është WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO:5);
- (iii) HC-FR3 është RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 6);
- (iv) HC-FR4 është WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7); dhe

(b) sekuenat e strukturës së zinxhirit të lehtë variabël janë si më poshtë:

- (i) LC-FR1 është QSALTQPASVSGSPGQSITISC (SEQ ID NO: 11);
- (ii) LC-FR2 është WYQHPGKAPKLMY (SEQ ID NO: 12);
- (iii) LC-FR3 është GVSNRFGSGSKGNTASLTISGLQAEDAEDYYC (SEQ ID NO: 13);
- (iv) LC-FR4 është FGTGTVL (SEQ ID NO: 14).

- 3. Antitropi ose fragment i antitropit i njerit prej Pretendimeve 1 ose 2 që përmban edhe një domain C_L , C_{H1} , C_{H2} dhe C_{H3} .
- 4. Antitropi ose fragment i antitropit i njerit prej Pretendimeve 1 ose 2 që përmban edhe një rexhion konstant human ose murine (miu), ku kjo zonë është IgG1.
- 5. Përbërje (komponim) që përmban një antitrop anti-PD-L1 ose një fragment antigen-lidhës i njerit prej Pretendimeve 1-5 dhe të paktën një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
- 6. Antitrop anti-PD-L1 i njerit prej Pretendimeve 1 – 4, i cili nxit citotoksitetin e antitropit që shkaktohet nëpërmjet qelizave të varura të antitropit (ADCC), për t'u përdorur në trajtimin e kancerit që përfshin përdorimin tek një subjekt në nevojë të një sasive efektive të një antitropi të tillë anti-PD-L1.
- 7. Antitropi anti-PD-L1 për t'u përdorur sipas Pretendimit 6 ku kanceri përzgjidhet nga grupi që përfshin kanceret e gjirit, mushkërisë, zorrës së trashë, vezores, melanoma, fshikës së urinës, veshkës, mëlçisë, gjendrës së pështymës, stomakut, gliomas, tiroides, thymic, epithelial, kokës dhe qafës dhe kancerin gastrik dhe pankreatik.
- 8. Antitrop anti-PD-L1 i njerit prej Pretendimeve 1 – 4 ose një përbërje (komponim) e Pretendimit 5 për t'u përdorur në trajtimin e imunitetit të tumorit, që përfshin përdorimin e një sasive terapeutikisht efektive të një antitropi të tillë anti-PD-L1 ose të përbërjes tek një pacient që vuan nga imuniteti i tumorit.
- 9. Antitropi anti-PD-L1 për t'u përdorur sipas Pretendimit 8 ku imuniteti i tumorit vjen si rezultat i një kanceri që përzgjidhet nga grupi që përfshin kanceret e gjirit, mushkërisë, zorrës së trashë, vezores, melanoma, fshikës së urinës, veshkës, mëlçisë, gjendrës së pështymës, stomakut, gliomas, tiroides, thymic, epithelial, kokës dhe qafës dhe kancerin gastrik dhe pankreatik.
- 10. Antitropi anti-PD-L1 ose përbërja (komponimi) për t'u përdorur sipas njerit prej Pretendimeve 6 – 9, që përfshin edhe përdorimin e të paktën një agjenti terapeutik tjetër, të përzgjedhur nga grupi ku bëjnë pjesë gemcitabine, ciklofosfamide, ose një kombinim i 5-fluorouracilit dhe oksaliplatin.

(11) **9489**

(97) EP3383385 / 29/07/2020

(96) 16805792.5 / 01/12/2016

(22) 28/09/2020

(21) AL/P/ 2020/658

(54) **REGJIMET E DOZIMIT TË MELFLUFENIT PËR KANCERIN**

13/11/2020

(30) 201521217 01/12/2015 GB

(71) Oncopeptides AB

Västra Trädgårdsgatan 15, 111 53 Stockholm, SE

(72) LINDBERG, Jakob (c/o Oncopeptides AB)Västra Trädgårdsgatan 15, S-111 53 Stockholm)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Melflufen, ose një kripë e tij, për përdorim në trajtimin e profilaksisë së mielomës së shumëfishtë, ku një dozim 35 deri në 45 mg i melfulen, duke përjashtuar masën e çdo kripe, është administruar si një dozim parenteral në një shkallë infuzioni prej 1.2 deri në 1.4 mg/min.

2. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 1, ku shkalla e infuzionit është 1.3 mg/min.

3. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2, ku dozimi është administruar gjatë 25 deri në 35 minutave.

4. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 3, ku dozimi i melfulen, duke përjashtuar masën e çdo kripe, është 37.5 deri në 42.5 mg, në mënyrë të preferuar 40 mg.

5. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 4, ku dozimi i melflufen është administruar gjatë rreth 30 minutave.

6. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 5, ku dozimi i melflufen është administruar si një infuzion intravenoz.

7. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 6, në të cilën mieloma e shumëfishtë është rikthyer, refraktore dhe/ose mieloma e shumëfishtë refraktore e rikthyer, për shembull refraktore ndaj të paktën një ilaçi nga një klasë e ilaçeve të zgjedhur nga frenuesit e proteazës, ilaçe imunomoduluese ose alkilatorë; për shembull refraktore ndaj të paktën një alkilatori; dhe/ose, për shembull, refraktore ndaj të paktën pomalidomide dhe/ose daratumumab.

8. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 7, në të cilën mieloma e shumëfishtë është rikthyer dhe/ose refraktore e rikthyer ndaj të paktën lenalidomide; dhe veçanërisht më shumë ndaj të paktën lenalidomide dhe 2, 3 ose 4 ilaçeve të tjerë duke përfshirë të paktën një frenues proteazë dhe ilaçe imunomodulatore.

9. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 8, në të cilën melflufen i sipërpërmendur është administruar njëkohësisht, në mënyrë të njëpasnjëshme ose të ndarë me një ose më shumë agjent (ë) terapeutikë të tjerë, për shembull ku agjenti terapeutik i sipërpërmendur më tej është is dexametasone.

10. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 9, ku dozimi i melflufen është administruar si një tretësirë farmaceutike që ka një vëllim prej 200 deri në 500 ml, në mënyrë të preferuar 350 ml.
11. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 10, ku dozimi i melflufen është administruar si një tretësirë farmaceutike që përfshin një tretësirë të pranueshme në mënyrë psikologjike, për shembull një tretësirë glukoze.
12. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 11, ku dozimi i melflufen është administruar si një tretësirë farmaceutike dhe ku përqëndrimi i melflufen, ose një kripë e tij, në tretësirën farmaceutike është 1.2 mg/mL ose më pak, për shembull 0.2 deri në 1.2 mg/mL.
13. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 12, ku dozimi i melflufen është përgatitur nga një përgatitje farmaceutike e liofilizuar që përfshin melflufen, ose një kripë të tij, dhe në mënyrë opsionale sukrozë.
14. Përbërja për përdorim siç pretendohet në çdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 13, ku dozimi i melflufen, ose një kripë e tij, është marrë në ditën e 1 prej një cikli prej 21 ditësh ose një cikli prej 28 ditësh, dhe në mënyrë opsionale ku cikli është përsëritur nga 1 deri në 9 herë, në mënyrë të preferuar nga 2 deri në 7 herë, për shembull 4 herë.
15. Përbërja për përdorim siç pretendohet në pretendimin 14, ku deksametasone është administruar në ditën e 1 në një cikël; dhe në mënyrë opsionale administruar gjithashtu në ditët 8 dhe 15 të një cikli 21 ditor, ose në mënyrë opsionale administruar gjithashtu në ditët 8, 15 dhe 22 të një cikli 28 ditor.

(11) **9490**

(97) EP3310816 / 09/09/2020

(96) 16736952.9 / 17/06/2016

(22) 28/09/2020

(21) AL/P/ 2020/659

(54) **IMUNOGLOBULINA TË KONJUGUARA ME CYS80**

13/11/2020

(30) 201562182020 P 19/06/2015 US

(71) Eisai R&D Management Co., Ltd.

6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP

(72) GRASSO, Luigi (403 Barbara Lane, Bryn Mawr, PA 19010); SPIDEL, Jared (100 Wildbrier Road, Downingtown, PA 19335); KLINE, James, Bradford (29 Lenape Drive, Morgantown, PA 19543); ALBONE, Earl (2105 Whitpain Hills, Blue Bell, PA 19422)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për gjenerimin e një imunoglobuline të konjuguar, metoda që përfshin:

copëtimin e një cisteine te pozicioni i amino acidit 80 ("Cys80") në një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë të një imunoglobuline të përfutur nga lepurit, Cys80

bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia, ku imunoglobulina përfshin një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë dhe pjesën e ndryshueshme të zinxhirit të lehtë; dhe konjugimin e një përbërje tiol-reaktive të Cys80, ku përbërja tiol-reaktive përfshin një grup tiol-reaktiv.

2. Metoda e pretendimit 1, ku copëtimi përfshin inkubimin e imunoglobulinës me një tretësirë tamponike reduktuese e ndjekur nga inkubimi i imunoglobulinës me një tretësirë tamponike oksiduese.

3. Metoda e pretendimit 2, ku metoda më tej përfshin imobilizimin e imunoglobulinës mbi një matriks përpara inkubimit me tretësirën tamponike reduktuese dhe pastrimin e imunoglobulinës nga matriksi duke ndjekur inkubimin me tretësirën tamponike oksiduese.

4. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku

(a) përbërja tiol-reaktive është bashkangjitur te një agjent funksional, ku agjenti funksional përfshin një fluorofor, bojë fluoeshente, polipeptid, imunoglobulinë, antibiotik, acid nukleik, radionuklid, lidhës kimik, molekulë të vogël, kelator, lipid, ose medikament, dhe/ose

(b) përbërja tiol-reaktive është lidhur te një përbërje e dytë tiol-reaktive, përbërja e dytë tiol-reaktive duke qenë e lidhur te një imunoglobulinë e dytë që ka një pjesë të dytë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë dhe një pjesë të dytë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë, pjesa e dytë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë që ka një cisteinë te pozicioni i amino acidit 80 ("Cys80²"), Cys80² bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia, ku përbërja e dytë tiol-reaktive përfshin një grup të dytë tiol-reaktiv të lidhur te Cys80², dhe/ose

(c) Cys80 është e pa çiftuar, dhe/ose

(d) metoda më tej përfshin zëvendësimin e një amino acidi te pozicioni 83 me një mbetje amino acidi përveç Phe, Lys, ose Cys, pozicioni 83 bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia.

5. Një metodë për gjenerimin e një molekulë antigjen-lidhëse, metoda që përfshin inkubimin e një imunoglobuline të parë të konjuguar me një imunoglobulinë të dytë të konjuguar për të gjeneruar molekulën antigjen-lidhëse, ku:

imunoglobulina e parë e konjuguar përfshin një pjesë të parë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë dhe një pjesë të parë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë, pjesa e parë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë që ka një cisteinë te pozicioni 80 ("Cys80¹") ku Cys80¹ është konjuguar te një përbërje e parë tiol-reaktive që përfshin një grup të parë tiol-reaktiv, dhe ku imunoglobulina është përftuar nga lepuri dhe Cys80¹ është bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia; dhe

imunoglobulina e dytë e konjuguar përfshin një pjesë të dytë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë dhe një pjesë të dytë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë, pjesa e dytë e

ndryshueshme e zinxhirit të lehtë që ka një cisteinë te pozicioni 80 ("Cys80²") ku Cys80² është konjuguar te një përbërje e dytë tiol-reaktive që përfshin një grup të dytë tiol-reaktiv, dhe ku imunoglobulina është përftuar nga lepuri dhe Cys80² është bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia.

6. Metoda e pretendimit 5, ku

- (a) Cys80¹, Cys80², ose të dyja, është e pa çiftuar, dhe/ose
- (b) metoda më tej përfshin, përpara hapit të inkubimit,

copëtimin e Cys80¹, Cys80², ose të dyja; dhe
konjugimin e një përbërje të parë tiol-reaktive te Cys80¹, një përbërje të dytë tiol-reaktive te Cys80², ose të dyja, ku përbërja e parë tiol-reaktive përfshin një grup të parë tiol-reaktiv dhe përbërja e dytë tiol-reaktive përfshin një grup të dytë tiol-reaktiv.

7. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 5-6, ku

- (a) përbërja e parë tiol-reaktive më tej përfshin një agjent të parë funksional, përbërja e dytë tiol-reaktive më tej përfshin një agjent të dytë funksional, ose të dyja, dhe/ose
- (b) imunoglobulina e parë është një Fab i parë, imunoglobulina e dytë është një Fab i dytë, ose të dyja, dhe/ose
- (c) metoda më tej përfshin zëvendësimin e një amino acidi te pozicioni 83 i pjesës së parë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë me një mbetje amino acidi përveç Phe, Lys, ose Cys, zëvendësimin e një amino acidi te pozicioni 83 i pjesës së dytë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë me një mbetje amino acidi përveç Phe, Lys, ose Cys, ose të dyja.

8. Molekula antigjen-lidhëse e prodhuar sipas metodës së çdo njërit prej pretendimeve 5-7.

9. Një imunoglobulinë e përftuar nga lepuri që përfshin një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë, pjesa e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë që ka një cisteinë te pozicioni 80 ("Cys80"), ku Cys80 është e pa çiftuar, dhe një amino acid përveç Phe, Lys, ose Cys te pozicioni 83, dhe ku Cys80 dhe pozicioni 83 janë bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia.

10. Imunoglobulina e pretendimit 9, ku Cys80 është e copëtuar.

11. Imunoglobulina e pretendimit 9 ose 10, ku:

- (A) imunoglobulina në mënyrë specifike lidhet te CA9 humane dhe përfshin:

a. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-141 të xil55D5HC (SEQ ID NO:52) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-130 të xil55D5LC (SEQ ID NO:78);

- b. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-144 të zu155D5HC (SEQ ID NO:54) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-130 të zu155D5LC-3 (SEQ ID NO:84), zu155D5LC-4 (SEQ ID NO:86), zu155D5LC-5 (SEQ ID NO:88), zu155D5LC-6 (SEQ ID NO:90), zu155D5LC-7 (SEQ ID NO:92), zu155D5LC-huVK2-40 (SEQ ID NO:96), zu155D5LC-huVK4-1 (SEQ ID NO:100), zu155D5LC-huVK6-21 (SEQ ID NO:102), zu155D5LC-huVK6D-41 (SEQ ID NO:104); ose zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 (SEQ ID NO:106);
- c. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-138 të xi1E4HC (SEQ ID NO:58) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-130 të xi1E4LC (SEQ ID NO:110);
- d. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-140 të zu1E4HC (SEQ ID NO:60) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-130 të zu1E4LC-CXXA (SEQ ID NO:114);
- e. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-142 të xi166B3HC (SEQ ID NO:74) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-130 të xi166B3LC (SEQ ID NO:132); ose
- f. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-145 të zu166B3HC (SEQ ID NO:76) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-130 të zu166B3LC-CXXA (SEQ ID NO:136), ose

(B) imunoglobulina në mënyrë specifike lidhet te CA9 humane dhe përfshin:

- a. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi155D5HC të përcaktuar si SEQ ID NO:146, 148, dhe 150, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xil55D5LC të përcaktuar si SEQ ID NO:224, 226, dhe 228, respektivisht;
- b. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të zu155D5HC të përcaktuar si SEQ ID NO:152, 154, dhe 156, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të zu155D5LC-3 të përcaktuar si SEQ ID NO:242, 244, dhe 246, respektivisht, zu155D5LC-4 të përcaktuar si SEQ ID NO:248, 250, dhe 252, respektivisht, zu155D5LC-5 të përcaktuar si SEQ ID NO:254, 256, dhe 258, respektivisht, zu155D5LC-6 të përcaktuar si SEQ ID NO:260, 262, dhe 264, respektivisht, zu155D5LC-7 të përcaktuar si SEQ ID NO:266, 268, dhe 270, respektivisht, zu155D5LC-huVK2-40 të përcaktuar si SEQ ID NO: 278, 280, dhe 282, respektivisht, zu155D5LC-huVK4-1 të përcaktuar si SEQ ID NO: 290, 292, dhe 294, respektivisht, zu155D5LC-huVK6-21 të përcaktuar si SEQ ID NO: 296, 298, dhe 300, respektivisht, zu155D5LC-huVK6D-41 të përcaktuar si SEQ ID NO: 302, 304, dhe 306, respektivisht; ose zu155D5LC-huVK7-3-Glu81 të përcaktuar si SEQ ID NO: 308, 310, dhe 312, respektivisht;
- c. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi1E4HC të përcaktuar si SEQ ID NO:164, 166, dhe 168, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi1E4LC të përcaktuar si SEQ ID NO:320, 322, dhe 324, respektivisht;

- d. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të zu1E4HC të përcaktuar si SEQ ID NO:170, 172, dhe 174, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të zu1E4LC-CXXA të përcaktuar si SEQ ID NO:332, 334, dhe 336, respektivisht;
- e. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi166B3HC të përcaktuar si SEQ ID NO:212, 214, dhe 216, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xil66B3LC të përcaktuar si SEQ ID NO:386, 388, dhe 390, respektivisht; ose
- f. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të zu166B3HC të përcaktuar si SEQ ID NO:218, 220, dhe 222, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të zu166B3LC-CXXA të përcaktuar si SEQ ID NO:398, 400, dhe 402, respektivisht, ose

(C) imunoglobulina në mënyrë specifike lidhet te TEM1 humane dhe përfshin një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-139 të xi1-55-2HC (SEQ ID NO:56) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-129 të xi1-55-2LC (SEQ ID NO:108), ose

(D) imunoglobulina në mënyrë imunospesifike lidhet te TEM1 humane dhe përfshin një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi1-55-2HC të përcaktuar si SEQ ID NO: 158, 160, dhe 162, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi1-55-2LC të përcaktuar si SEQ ID NO:314, 316, dhe 318, respektivisht, ose

(E) imunoglobulina në mënyrë specifike lidhet te mesotelina humane dhe përfshin:

- a. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-142 të xi33011HC (SEQ ID NO:62) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-131 të xi33011LC (SEQ ID NO:116);
- b. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-145 të zu33011HC (SEQ ID NO:64) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-131 të zu33011LC-CXXA (SEQ ID NO:120) ose zu33011LCCXXI (SEQ ID NO:122);
- c. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-137 të xi324O5HC (SEQ ID NO:66) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-127 të xi324O5LC (SEQ ID NO:124);
- d. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-137 të xi178F16HC (SEQ ID NO:68) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-127 të xi178F16LC (SEQ ID NO:126);
- e. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-132 të xi237N18HC (SEQ ID NO:70) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-127 të xi237N18LC (SEQ ID NO:128); ose
- f. një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë që përfshin amino acidet 20-137 të xi383I18HC (SEQ ID NO:72) dhe një pjesë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë që përfshin amino acidet 20-127 të xi383I18LC (SEQ ID NO:130), ose

(F) imunoglobulina në mënyrë specifike lidhet te mesotelina humane dhe përfshin:

- a. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi33011HC të përcaktuar si SEQ ID NO: 176, 178, dhe 180, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi33011LC të përcaktuar në SEQ ID NO:338, 340, dhe 342, respektivisht;
- b. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të zu33011HC të përcaktuar si SEQ ID NO:182, 184, dhe 186, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të zu33011LC-CXXA të përcaktuar si SEQ ID NO:350, 352, dhe 354, respektivisht, ose zu33011LC-CXXI të përcaktuar si SEQ ID NO:356, 358, dhe 360, respektivisht;
- c. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi32405HC të përcaktuar si SEQ ID NO:188, 190, dhe 192, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi32405LC të përcaktuar si SEQ ID NO:362, 364, dhe 366, respektivisht;
- d. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi178F16HC të përcaktuar si SEQ ID NO:194, 196, dhe 198, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi178F16LC të përcaktuar si SEQ ID NO:368, 370, dhe 372, respektivisht;
- e. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi237N18HC të përcaktuar si SEQ ID NO:200, 202, dhe 204, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi237N18LC të përcaktuar si SEQ ID NO:374, 376, dhe 378, respektivisht; ose
- f. një zinxhir të rëndë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi383I18HC të përcaktuar si SEQ ID NO:206, 208, dhe 210, respektivisht, dhe një zinxhir të lehtë CDR1, CDR2, dhe CDR3 të xi383I18LC të përcaktuar si SEQ ID NO:380, 382, dhe 384, respektivisht.

12. Një imunoglobulinë e konjuguar që përfshin:

imunoglobulinën e çdo njërit prej pretendimeve 9-11, ku cisteina te pozicioni 80 është konjuguar te një përbërje tiol-reaktive, përbërja tiol-reaktive që përfshin një grup tiol-reaktiv.

13. Imunoglobulina e konjuguar e pretendimit 12, ku përbërja tiol-reaktive më tej përfshin një agjent

funksional, ku agjenti funksional përfshin një fluorofor, bojë fluoreshente, polipeptid, imunoglobulinë, antibiotik, acid nukleik, radionuklid, lidhës kimik, molekulë të vogël, kelator, lipid, ose medikament.

14. Një imunoglobulinë e konjuguar me mesotelinë për përdorim në një metodë për trajtimin e

kancerit në një subjekt, ku imunoglobulina e konjuguar me mesotelinë përfshin: imunoglobulinën e pretendimit 11(E) ose 11(F), dhe një përbërje tiol-reaktive që përfshin një grup tiol-reaktiv, një lidhës, dhe një agjent funksional, ku agjenti funksional përfshin një fluorofor, bojë fluoreshente, polipeptid, imunoglobulinë, antibiotik, acid nukleik, radionuklid, lidhës kimik, molekulë të vogël, kelator, lipid, ose medikament.

15. Imunoglobulina e konjuguar me mesotelinë për përdorim sipas pretendimit 14, ku agjenti funksional është auristatin F.

16. Një molekulë antigjen-lidhëse që përfshin:

një imunoglobulinë të parë të konjuguar që përfshin një pjesë të parë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë dhe një pjesë të parë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë, pjesa e parë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë që ka një cisteinë te pozicioni 80 ("Cys80¹"), ku Cys80¹ është konjuguar te një përbërje e parë tiol-reaktive që përfshin një grup të parë tiol-reaktiv, dhe ku imunoglobulina është përfshirë nga lepurit dhe Cys80¹ është bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia, dhe një imunoglobulinë të dytë të konjuguar që përfshin një pjesë të dytë të ndryshueshme të zinxhirit të rëndë dhe një pjesë të dytë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë, pjesa e dytë e ndryshueshme e zinxhirit të lehtë që ka një cisteinë te pozicioni 80 ("Cys80²") ku Cys80² është konjuguar te një përbërje e dytë tiol-reaktive që përfshin një grup të dytë tiol-reaktiv, dhe ku imunoglobulina është përfshirë nga lepurit dhe Cys80² është bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia.

17. Molekula antigjen-lidhëse e pretendimit 16, ku

- (a) Cys80¹, Cys80², ose të dyja, është e pa çiftuar, dhe/ose
- (b) amino acidi te pozicioni 83 i imunoglobulinës së parë, amino acidi te pozicioni 83 i imunoglobulinës së dytë, ose të dyja, është një mbetje amino acidi përveç Phe, Lys, ose Cys, ku pozicioni 83 është bazuar në sistemin numerik Kabat ose Chothia, dhe/ose
- (c) përbërja e parë tiol-reaktive më tej përfshin një agjent të parë funksional, përbërja e dytë tiol-reaktive më tej përfshin një agjent të dytë funksional, ose të dyja, ku agjenti i parë dhe i dytë funksional përfshijnë një fluorofor, bojë fluoreshente, polipeptid, imunoglobulinë, antibiotik, acid nukleik, radionuklid, lidhës kimik, molekulë të vogël, kelator, lipid, ose medikament, dhe/ose
- (d) imunoglobulina e parë, imunoglobulina e dytë, ose të dyja është një Fab.

18. Një molekulë e acidit nukleik që kodon imunoglobulinën e çdo njërit prej pretendimeve 9-11.

19. Një qelizë pritëse që përfshin molekulën e acidit nukleik të pretendimit 18.

(11) **9491**

(97) EP3319949 / 22/07/2020

(96) 17772252.7 / 14/09/2017

(22) 01/10/2020

(21) AL/P/ 2020/667

(54) **KOMPOZIMET E KALIUM ACESULFAMIT DHE PROCESET PËR PRODHIMIN E TYRE**

13/11/2020

(30) 201662397509 P 21/09/2016 US

(71) Celanese International Corporation

222 W. Las Colinas Blvd., Suite 900N, Irving, TX 75039, US

(72) MOLLENKOPF, Christoph (Seebachstraße 12, 65929 Frankfurt am Main); GROER, Peter (Straßburger Straße 25, 64832 Babenhausen); YADAV, Arvind (Eppsteiner Weg 5, 65835 Liederbach am TaunusHessen)

(74) Gazmir ISAKAJ

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

(57)

1. Një proces për prodhimin e një kompozimi të kalium acesulfami, proces që përfshin hapin e:

- (a) sigurimit të një kompozimi të papastër të kalium acesulfami, acesoacetamid dhe ujë;

- (b) koncentrimin e kompozimit të papastër të kalium acesulfamit për të formuar një rrjedhë uji dhe një kompozim të ndërmjetëm të kalium acesulfami që përmban kalium acesulfami dhe më pak se 33 ppm acesoacetamid;

dhe

- (c) ndarjes së kompozimit të ndërmjetëm të kalium acesulfamit për të formuar kompozimin përfundimtar të kalium acesulfamit që përmban kalium acesulfami dhe më pak se 33 ppm acesoacetamid;

ku hapi (b) i koncentrimit kryhet në një temperaturë poshtë 85°C, dhe ku hapi (c) i ndarjes kryhet në një temperaturë në ose poshtë 20°C dhe ku veprimi i koncentrimit kryhet në ose mbahet në një kohë qëndrimi prej më pak se 120 minuta.

2. Procesi i pretendimit 1, ku sigurimi i hapit (a) përfshin:

- veprimin e acidit sulfamik dhe një amin për të formuar kripën e acidit amidosulfamik;

- veprimin e kripës së acidit amidosulfamik dhe agjentit acesoacetilues për të formuar një kripë acesoacetamidi;

- veprimin e kripës së acesoacetamid me agjent ciklizimi në kompozimin e agjentit të ciklizimit për të formuar përbërjen e trioksidit sulfurit ciklik;

hidrolizimin e përbërjes së trioksidit sulfurit ciklik për të formuar një kompozim të acesulfam-H që përmban acesulfam-H; dhe neutralizimin e acesulfam-H në kompozimin e acesulfam-H për të formuar kompozimin e kalium acesulfamit të papastër.

3. Proçesi i pretendimit 1, ku koncentrimi përfshin:
avullimin e kompozimit të kalium acesulfamit për të formuar rrjedhën e ujit dhe kompozimin e ndërmjetëm të kalium acesulfamit që përmban kalium acesulfami dhe më pak se 75 p% ujë.
4. Proçesi i pretendimit 3, ku koha e qëndrimit të avullimit është më pak se 120 minuta.
5. Proçesi i pretendimit 3, ku ndarja përfshin:
kristalizimin e kompozimit të ndërmjetëm të kalium acesulfamit për të formuar kristale kalium acesulfami; dhe
filtrimin e kristaleve të kalium acesulfamit për të formuar kompozimin e përfunduar të kalium acesulfamit.
6. Proçesi i pretendimit 5, ku filtrimi kryhet në një temperaturë në ose poshtë 20°C.
7. Proçesi i pretendimit 5, ku kristalizimi kryhet në një temperaturë në ose poshtë 20°C.
8. Proçesi i pretendimit 5, ku kristalizimi kryhet në një pH poshtë 10.
9. Proçesi i pretendimit 3, ku avullimi kryhet në një diapazon temperature nga 20°C deri në 55°C, koha e qëndrimit në avullim varion nga 10 deri 100 minuta, ndarja kryhet në një temperaturë që varion nga -10°C deri 15°C, koha e qëndrimit në veprimin e ndarjes varion nga 1 deri 180 minuta, kompozimi i kalium acesulfamit të papastër përmban nga 500 ppm deri 2375 ppm aëtoacetamid, kompozimi i ndërmjetëm i kalium acesulfamit përmban 10 ppb deri 20 ppm aëtoacetamid dhe 10 ppb deri 20 ppm acid aëtoacetamid-N-sulfonik, dhe kompozimi i përfunduar i kalium acesulfamit përmban nga 10 ppb deri 10 ppm aëtoacetamid, dhe nga 1 ppb deri 20 ppm acid aëtoacetamid-N-sulfonik.
10. Proçesi i pretendimit 3, ku:
(i) avullimi kryhet në një temperaturë poshtë 46°C,

- (ii) koha e qëndrimit në avullim është më pak se 30 minuta,
- (iii) kristalizimi kryhet në një temperaturë poshtë 20°C,
- (iv) kompozimi i ndërmjetëm i kalium acesulfamit përmban nga 10 pppb deri 12 ppm acesoacetamid,
dhe
- (v) kompozimi i përfunduar i kalium acesulfamit përmban nga 10 pppb deri 7 ppm acesoacetamid.

- 11.** Proçesi i pretendimit 3, ku kompozimi i acesulfam të papastër përmban për më tepër tretës dhe ku proçesi përfshin më tej largimin e tretësit nga kompozimi i kalium acesulfamit të papastër përpara avullimit.
- 12.** Proçesi i pretendimit 1, ku përqindja e peshës së acesoacetamid në kompozimin e përfunduar të kalium acesulfamit është më pak se përqindja e peshës së acesoacetamid në kompozimin e kalium acesulfamit të papastër.
- 13.** Proçesi i pretendimit 2, për më tepër përfshin:
ndarjen nga kompozimi i acesulfam-H të një faze tranzicioni që përfshin së paku 2 p% acesoacetamid për të formuar një kompozim të acesulfam-H të pastruar.
- 14.** Proçesi i pretendimit 13, ku proçesi i neutralizimit të acesulfam-H në kompozimin e acesulfam-H të pastruar për të formuar kompozimin e papastër të kalium acesulfamit përfshin kalium acesulfami dhe acesoacetamid.
- 15.** Proçesi i pretendimit 1, ku koncentrimi përfshin avullimin e kompozimit të papastër të kalium acesulfamit për të formuar një rrjedhë uji dhe një kompozim të ndërmjetëm të kalium acesulfami që përmban kalium acesulfami dhe më pak se 50 p% ujë, dhe ndarja përfshin kristalizimin e kompozimit të ndërmjetëm të kalium acesulfamit për të formuar një rrymë që përmban një kristal që përfshin kristale kalium acesulfami, dhe filtrimin e rrymës që përmban kristal për të formuar kompozimin e përfunduar të kalium acesulfamit.
- 16.** Proçesi i pretendimit 15, ku filtrimi përfshin së paku dy veprime filtrimi.

(11) **9492**

(97) EP3322695 / 22/07/2020

(96) 17772569.4 / 14/09/2017

(22) 01/10/2020

(21) AL/P/ 2020/668

(54) **KOMPOZIMET E KALIUM ACESULFAMIT DHE PROCESET PËR PRODHIMIN E TYRE**

13/11/2020

(30) 201662397520 P 21/09/2016 US and 201662397528 P 21/09/2016 US

(71) Celanese International Corporation

222 W. Las Colinas Blvd., Suite 900N, Irving, TX 75039, US

(72) MOLLENKOPF, Christoph (Seebachstraße 12, 65929 Frankfurt am Main); GROER, Peter (Straßburger Straße 25, 64832 Babenhausen) ;YADAV, Arvind (Eppsteiner Weg 5Liederbach am Taunus, 65835 Hessen)

(74) Gazmir ISAKAJ

Rr. "Petro Nini Luarasi", Ndërtesa 22, Hyrja 17, Ap.28, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një proces për prodhimin e një kompozimi të kalium açelsulfami, proces që përfshin hapat e:

- (a) sigurimit të një kompozimi të agentit të ciklizimit që përmban një agent ciklizimi dhe një tretës që ka një temperaturë fillestare;

- (b) ftohjes së kompozimit të agentit të ciklizimit për të formuar një kompozim agjenti ciklizimi që ka një temperaturë të ftohur të varion nga -15°C deri 25°C, ku temperatura e ftohur është së paku 2°C më pak se temperatura e fillimit;

- (c) veprimin e kripës së açetoaçetamid me agjentin e ciklizimit në kompozimin ftohur të agentit të ciklizimit për të formuar një kompozim të trioksid sulfurit ciklik të përbërë që përmban trioksid sulfurit ciklik të përbërë, ku koha e reaksionit të ciklizimit është më pak se 35 minuta; dhe

- (d) formimin e kompozimit të përfunduar të kalium açelsulfamit nga trioksid sulfurit ciklik i përbërë, ku kompozimi i përfunduar i açelsulfamit përmban kalium açelsulfami jo të klorinuar dhe më pak se 39 ppm kalium 5-kloro-açelsulfami.

2. Proçesi i pretendimit 1, ku formimi përfshin:
hidrolizimin e trioksidit sulfurit ciklik të përbërë në kompozim e trioksidit sulfurit ciklik të përbërë për të formuar një kompozim açelsulfam-H; dhe
neutralizimin e açelsulfam-H në kompozim të açelsulfam-H për të formuar një kompozim të papastër kalium açelsulfami që përmban kalium açelsulfami jo të klorinuar dhe më pak se 39 ppm kalium 5-kloro-açelsulfami; dhe
formimin e kompozimit të përfunduar të kalium açelsulfamit nga kompozimi i papastër i kalium açelsulfamit.
3. Proçesi i pretendimit 2, ku sigurimi i hapit (a) përfshin hapin e kontaktit të tretësit dhe agjentit të ciklizimit për të formuar kompozimin e agjentit të ciklizimit; dhe ku koha e kontaktit nga fillimi i hapit të kontaktit deri në fillimin e veprimit (c) është më pak se 60 minuta.
4. Proçesi i pretendimit 2, ku kompozimi i ftohur i agjentit të ciklizimit ka një temperaturë të ftohur më pak se 25°C dhe kompozimi i kalium açelsulfamit përmban nga 1 ppm deri në 39 ppm kalium 5-kloro-açelsulfam dhe kompozimi i përfunduar i kalium açelsulfamit përmban nga 1 ppm deri në 5 ppm kalium 5-kloro-açelsulfam.
5. Proçesi i pretendimit 3, ku kompozimi i ftohur i agjentit të ciklizimit ka një temperaturë të ftohur më pak se 25°C dhe koha e kontaktit është më pak se 15 minuta dhe kompozimi i papastër i kalium açelsulfamit përmban nga 1 ppm deri në 39 ppm kalium 5-kloro-açelsulfami dhe kompozimi i përfunduar i kalium açelsulfamit përmban nga 1 ppm deri në 5 ppm kalium 5-kloro-açelsulfami.
6. Proçesi i pretendimit 3, ku kompozimi i ftohur i agjentit të ciklizimit ka një temperaturë të ftohur që varion nga -15°C deri 15°C dhe koha e kontaktit është më pak se 5 minuta dhe kompozimi i papastër i kalium açelsulfamit përmban nga 1 ppm deri 39 ppm kalium 5-kloro-açelsulfami dhe kompozimi i përfunduar i kalium açelsulfamit përmban nga 1 ppm deri në 5 ppm kalium 5-kloro-açelsulfami.
7. Proçesi i pretendimit 2, ku formimi i kompozimit të përfunduar të kalium açelsulfamit nga kompozimi i papastër i kalium açelsulfamit përfshin hapin e:

koncentrimit të kompozimit të papastër të açelsulfam për të formuar një kompozim të ndërmjetëm të kalium açelsulfamit që përmban së paku 10 p% kalium açelsulfami; dhe
ndarjen e kompozimit të ndërmjetëm të kalium açelsulfamit për të formuar kompozimin e përfunduar të kalium açelsulfamit që përmban së paku 15 p% të kalium açelsulfam.

8. Proçesi i pretendimit 1, ku kompozimi i agjentit të ciklizimit përmban më pak se 1 p% produkt të veprimit të agjent ciklizimi/tretës të zgjedhur nga grupi që përbëhet prej klorosulfat klorometili dhe metil-bis-klorosulfati.
9. Proçesi i pretendimit 1, ku raporti i peshës së tretësit me agjentin e ciklizimit në kompozimin e agjentit të ciklizimit është të paktën 1:1.

(11) **9493**

(97) EP3275899 / 26/08/2020

(96) 17177885.5 / 02/07/2013

(22) 01/10/2020

(21) AL/P/ 2020/669

(54) **OPTIMIZIMI I ANTITRUPAVE QË LIDHIN GJENIN -3 (LAG-3) TË AKTIVIMIT TË LIMFOCITEVE, DHE PËRDORIMET E TYRE**

13/11/2020

(30) 201261667058 P 02/07/2012 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

(72) SRINIVASAN, Mohan (c/o Bristol-Myers Squibb Company 700 Bay Road, Redwood City, CA 94063) ; LONBERG, Nils (c/o Bristol-Myers Squibb Company 700 Bay Road, Redwood City, CA 94063)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një antitrop monoklonal anti-LAG-3 i izoluar që përmban një zinxhir të rëndë dhe një zinxhir të lehtë që përmbajnë përkatësisht sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 35 dhe SEQ ID NO: 37.

2. Antitropi sipas pretendimit 1, që stimulon prodhimin e interleukin-2 (IL-2) në një përgjigje antigjen-specifike të qelizave T dhe/ose stimulon një përgjigje imune anti-tumorale.

3. Një molekulë bispecifike që përmban antitropin sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ose një pjesë antigjen-lidhëse të tij, dhe një antitrop të dytë ose një pjesë antigjen-lidhëse të tij.

- 4.** Një imunokonjugat që përmban antitrupin sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ose një pjesë antigjen-lidhëse të tij, të lidhur me një agjent terapeutik, ku agjenti terapeutik është jodetyrimisht një citotoksinë ose një izotop radioaktiv.
- 5.** Një përbërje që përmban antitrupin sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, molekulën bispecifike sipas pretendimit 3, ose imunokonjugatin sipas pretendimit 4, dhe një transportues (bartës) farmaceutikisht të pranueshëm.
- 6.** Përbërja sipas pretendimit 5, që përmban edhe një agjent anti-kancer, ku agjenti anti-kancer është jodetyrimisht një antitrup ose një agjent kemoterapeutik.
- 7.** Një acid nukleik i izoluar që kodon zinxhirin e rëndë dhe të lehtë të antitrupit sipas pretendimit 1 ose sipas pretendimit 2.
- 8.** Acidi nukleik i izoluar sipas pretendimit 7, që përmban sekuencën nukleotide të SEQ ID NO: 36 dhe 38.
- 9.** Një vektor shprehës që përmban acidin nukleik sipas pretendimit 7 ose pretendimit 8.
- 10.** Një qelizë bujtëse që përmban (i) vektorin shprehës sipas pretendimit 9 ose (ii) një vektor shprehës që përmban një acid nukleik që kodon zinxhirin e rëndë të antitrupit sipas pretendimit 1 ose sipas pretendimit 2, dhe një vektor shprehës të veçantë që përmban një acid nukleik që kodon zinxhirin e lehtë të antitrupit sipas pretendimit 1 ose sipas pretendimit 2.
- 11.** Një metodë për përgatitjen e një antitrupi anti-LAG-3 që përfshin të shprehurit e antitrupit në qelizën bujtëse sipas pretendimit 10 dhe izolimin e antitrupit nga qeliza bujtëse.
- 12.** Një antitrup i prodhuar me metodën sipas pretendimit 11.
- 13.** Antitrupi sipas cilitdo prej pretendimeve 1, 2, ose 12, ose molekula bispecifike sipas pretendimit 4, ose imunokonjugati sipas pretendimit 4, për përdorim në stimulimin e një përgjigjeje imune në një subjekt.
- 14.** Antitrupi, molekula bispecifike, ose imunokonjugati për përdorim sipas pretendimit 13, ku subjekti është një subjekt tumor-bartës dhe stimulohet një përgjigje imune kundër tumorit.
- 15.** Antitrupi, molekula bispecifike, ose imunokonjugati për përdorim sipas pretendimit 13, ku subjekti është një subjekt virus-bartës dhe stimulohet një përgjigje imune kundër virusit.
- 16.** Antitrupi, molekula bispecifike, ose imunokonjugati për përdorim sipas pretendimit 13, ku përgjigja imune është një përgjigje antigjen-spezifike e qelizave T, e tillë që stimulon një përgjigje antigjen-spezifike të qelizave T.
- 17.** Antitrupi, molekula bispecifike, ose imunokonjugati për përdorim sipas pretendimit 16, ku stimulohet prodhimi i interleukin-2 prej qelizave T antigjen-spezifike.
- 18.** Antitrupi, molekula bispecifike, ose imunokonjugati për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 13-17, që përfshin edhe administrimin e të paktën një antitrupi tjetër imunostimulator, ku të paktën një antitrup tjetër imunostimulator është jodetyrimisht një antitrup anti-PD-1, një

antitrop anti-PD-L1, ose një antitrop anti-CTLA-4.

19. Një antitrop sipas cilitdo prej pretendimeve 1, 2, ose 12, ose molekula bispecifike sipas pretendimit 3, ose imunokonjugati sipas pretendimit 4 për përdorim në frenimin e rritjes së qelizave tumorale në një subjekt.

20. Një antitrop sipas cilitdo prej pretendimeve 1, 2, ose 12, ose molekula bispecifike sipas pretendimit 3, ose imunokonjugati sipas pretendimit 4 për përdorim në mjekimin e infeksionit viral në një subjekt.

(11) **9494**

(97) EP3213750 / 12/08/2020

(96) 17165207.6 / 14/03/2014

(22) 06/10/2020

(21) AL/P/ 2020/686

(54) **KOMBINIMI I DY ANTIVIRALËVE PËR TRAJTIMIN E HEPATITIT C**

16/11/2020

(30) 201361783376 P 14/03/2013 US

(71) AbbVie Inc.

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, US

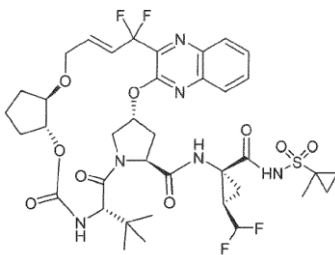
(72) BERNSTEIN, Barry M. (10829 Wyngate Trace, Mequon, WI 53092); DUTTA, Sandeep (1 Charlestowne Court, Lincolnshire, IL 60069); LIU, Wei (1287 Derby Lane, Mundelein, IL 60060); PODSADECKI, Thomas J. (670 Alice Drive, Northbrook, IL 60062); CAMPBELL, Andrew L. (520 Stablewood Lane, Lake Forest, IL 60045); MENON, Rajeev M. (81 Pinyon Pine Court, Buffalo Grove, IL 60089); LIN, Chih-Wei (323 Aspen Pointe Road, Vernon Hills, IL 60061); WANG, Tianli (5 Sherwood Dr., Lincolnshire, IL 60069-3220); Awni, Walid M. (14105 Edgewater Court, Green Oaks, IL 60048); MENSING, Sven (Langer Schlag 95a, 68305 Mannheim)

(74) Krenar LOLOÇI

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

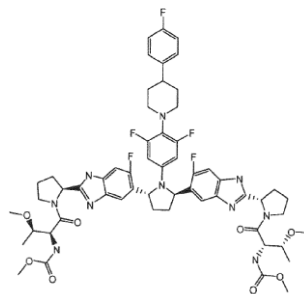
(57)

1. Të paktën dy agjentë antiviralë me veprim të drejtpërdrejtë (DAAs) për përdorim në një metodë për trajtimin e infeksionit HCV, metoda e përmendur përfshin administrimin e të paktën dy DAAs në një pacient HCV, ku as interferon as ribavirin janë administruar në pacientin e përmendur gjatë trajtimit të përmendur, dhe trajtimi i përmendur zgjat për 16 javë, dhe ku të paktën dy DAAs e përmendur përfshijnë:



Compound 1

ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, dhe



Compound 2

ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj.

2. Të paktën dy DAAs për përdorim të pretendimit 1, ku pacienti i përmendur është infektuar me HCV gjenotip 1.
3. Të paktën dy DAAs për përdorim të pretendimit 1, ku pacienti i përmendur është infektuar me HCV gjenotip 1a.
4. Të paktën dy DAAs për përdorim të pretendimit 1, ku pacienti i përmendur është infektuar me HCV gjenotip 2.
5. Të paktën dy DAAs për përdorim të pretendimit 1, ku pacienti i përmendur është infektuar me HCV gjenotip 3.
6. Të paktën dy DAAs për përdorim të pretendimit 1, ku pacienti i përmendur është infektuar me HCV gjenotip 4.
7. Të paktën dy DAAs për përdorim të pretendimit 1, ku pacienti i përmendur është infektuar me HCV gjenotip 5.
8. Të paktën dy DAAs për përdorim të pretendimit 1, ku pacienti i përmendur është infektuar me HCV gjenotip 6.
9. Të paktën dy DAAs për përdorim të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8, ku pacienti i përmendur është infektuar pa cerozë.
10. Të paktën dy DAAs për përdorim të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 8, ku pacienti i përmendur është kompensuar me cerozë.
11. Të paktën dy DAAs për përdorim të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 10, ku pacienti i përmendur është një pacient me trajtim-naiv.
12. Të paktën dy DAAs për përdorim të çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 10, ku pacienti i përmendur është një pacient me trajtim-me eksperiencë.
13. Të paktën dy DAAs për përdorim të çdonjë prej pretendimeve 1-12, ku të paktën dy DAAs e përmendur përbëhen nga (1) Përbërja 1 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj dhe (2) Përbërja 2 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.
14. Të paktën dy DAAs për përdorim të pretendimit 13, ku të paktën dy DAAs e përmendur përbëhen nga (1) Përbërja 1 dhe (2) Përbërja 2.
15. Të paktën dy DAAs për përdorim të çdonjë prej pretendimeve 1-14, ku Përbërja ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe Përbërja 2 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, janë administruar njëherë në ditë te pacienti i përmendur.

(11) **9495**

(97) EP2459220 / 09/09/2020

(96) 10737075.1 / 30/07/2010

(22) 07/10/2020

(21) AL/P/ 2020/688

(54) **Hidroxhele të biodegradueshme të tretshme në ujë me bazë polietilen glikoli**
16/11/2020

(30) 09167026 31/07/2009 EP and 09172339 06/10/2009 EP

(71) Ascendis Pharma A/S

Tuborg Boulevard 12, 2900 Hellerup, DK

(72) HERSEL, Ulrich (Fritz-Frey-Strasse 8, 69121 Heidelberg); RAU, Harald (Talstr. 41i, 69221 Dossenheim); KRUSCH, Mathias (Am Hungerberg 15, 69434 Hirschhorn); VETTER, Dirk (Mühlthalstrasse 104a, 69121 Heidelberg) ;VOIGT, Tobias (Fasanenweg 55, 64625 Bensheim)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një hidroxhel i biodegradueshëm i tretshëm në ujë me bazë poli(etilen glikol) që përfshin pjesë të vargut kryesor të cilat janë të lidhura së bashku përmes pjesëve ndërlidhëse, çdo pjesë ndërlidhëse që është përfundon nga të paktën dy lidhje hidrolitikisht të biodegradueshme, pjesët e vargut kryesor janë **karakterizuar nga** që kanë një peshë molekulare në intervalin prej nga 1 kDa deri në 20 kDa dhe që kanë strukturën C*-(A-Hyp)_x, ku

C* është një bërthamë degëzuese,

A është një zinxhir polimerik me bazë poli(etilen glikoli),

Hyp është një pjesë dendritike e hiperdegëzuar,

x është një numër i plotë prej nga 3 deri në 16;

dhe ku pjesa dendritike e hiperdegëzuar më tej përfshin grupe reaktive funksionale dhe grupe funksionale të ndërlidhura.

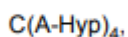
2. Hidroxheli i biodegradueshëm i pretendimit 1, ku bërthama degëzuese përfshin në formë të lidhur një polialkool, oligoalkool, poliamine- ose oligoamine.

3. Hidroxheli i biodegradueshëm i pretendimit 1 ose 2, ku bërthama degëzuese përfshin në formë të lidhur pentaeritritol, tripentaeritritol, heksaglicerinë, sukrozë, sorbitol, fruktozë, manitol, glukozë, celulozë, amilozë, amidon, amidon hidroksialkil, polivinilalkool, dekstran, hialuronan, trilizinë, tetralizinë, pentalizinë, heksalizinë, heptalizinë, oktalizinë, nonalizinë, dekalizinë, undekalizinë, dedekalizinë, tridekalizinë, tetradekalizinë, pentadekalizinë, oligolizinë, polietileniminë, ose polivinilaminë.

4. Hidroxheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku bërthama degëzuese përfshin pentaeritritol, trilizinë, tetralizinë, pentalizinë, heksalizinë, heptalizinë, oligolizinë, PEI me peshë molekulare të vogël, heksaglicerinë ose tripentaeritritol në formë të lidhur.

5. Hidroxheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku x është një numër i plotë prej nga 4 deri në 8.

- 6.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku çdo Hyp ka një peshë molekulare në intervalin prej nga 0.4 kDa deri në 4 kDa.
- 7.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku pjesët ndërlidhëse kanë një peshë molekulare në intervalin prej nga 0.5 kDa deri në 5 kDa dhe ku çdo pjesë ndërlidhëse është me bazë PEG.
- 8.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku çdo pjesë e vargut kryesor përfshin në total të paktën 16 grupe të ndërlidhura të biodegradueshme dhe reaktive funksionale.
- 9.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku pjesët e vargut kryesor kanë një karbon kuaternar të formulës



ku çdo A është në mënyrë të pavarur një zinxhir polimerik me bazë poli(etilen glikoli) i bashkangjitur në pjesën fundore te karboni kuaternar nga një lidhje kovalente e qëndrueshme dhe fundi skajor i zinxhirit polimerik është lidhur në mënyrë kovalente te një pjesë dendritike Hyp, çdo pjesë dendritike Hyp që ka të paktën katër grupe funksionale që përfaqësojnë grupet e ndërlidhura dhe reaktive funksionale.

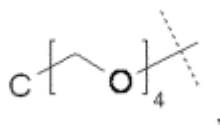
- 10.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku çdo A është në mënyrë të pavarur e zgjedhur nga formula $-(CH_2)_{nl}(OCH_2CH_2)_nX-$, ku

nl është 1 ose 2;

n është një numër i plotë në intervalin prej nga 5 deri në 50; dhe

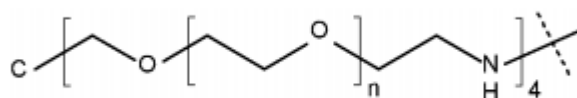
X është një grup kimik funksional që lidh në mënyrë kovalente A dhe Hyp.

- 11.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku çdo Hyp ka të paktën 3 degëzime dhe të paktën 4 grupe reaktive funksionale.
- 12.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku Hyp është një polipeptid i hiperdegëzuar.
- 13.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku Hyp përfshin lizina në formë të lidhur.
- 14.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku çdo pjesë Hyp përbëhet prej ndërmjet 5 dhe 32 lizinave.
- 15.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 14, ku Hyp përfshin heptalizinil.
- 16.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 15, ku pjesët e vargut kryesor përfshijnë një bërthamë degëzuese të formulës së mëposhtme:



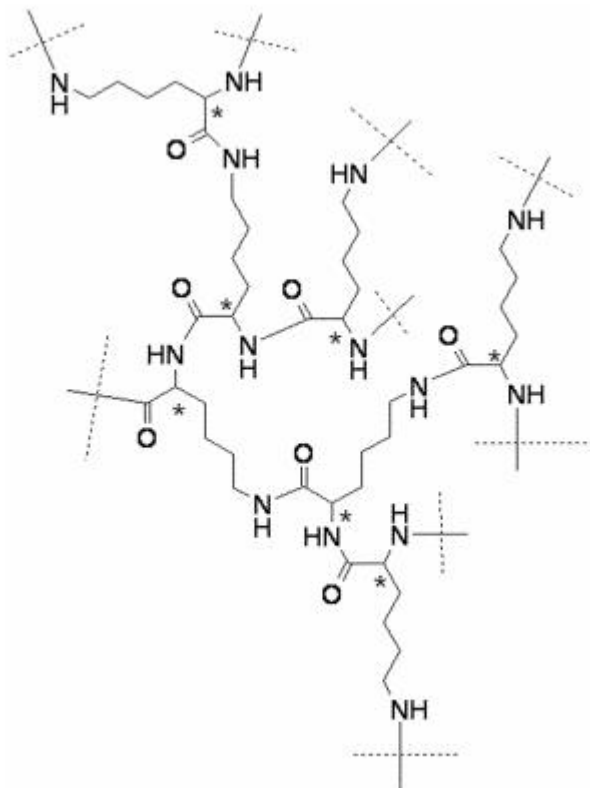
ku vija e ndërprerë tregon bashkangjitje te pjesa e mbetur e pjesës së vargut kryesor.

- 17.** Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 16, ku pjesët e vargut kryesor përfshijnë një strukturë të formulës së mëposhtme:



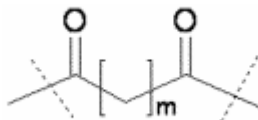
ku n është një numër i plotë prej nga 5 deri në 50 dhe vija e ndërprerë tregon bashkangjitime te pjesa tjetër e molekulës.

18. Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 17, ku pjesët e vargut kryesor përfshijnë pjesë të hiperdegëzuara Hyp të formulës së mëposhtme:



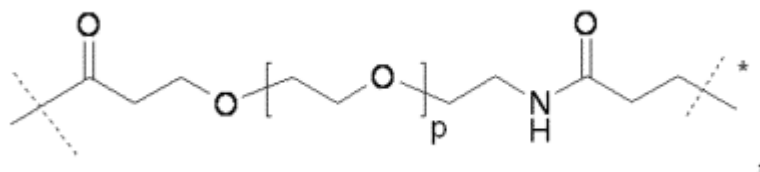
ku vijat e ndërprera tregojnë bashkangjitime te pjesa tjetër e molekulës dhe atomet e karbonit të shënuara me yje tregojnë konfiguracion-S.

19. Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 18, ku pjesët e vargut kryesor përfshijnë të paktën një ndarës të formulës së mëposhtme:



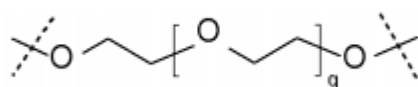
ku një prej vijave të ndërprera tregon bashkangjitime te pjesa e hiperdegëzuar Hyp dhe vija e dytë e ndërprerë tregon bashkangjitime te pjesa tjetër e molekulës; dhe ku m është një numër i plotë prej nga 2 deri në 4.

20. Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 19, ku pjesët e vargut kryesor përfshijnë të paktën një ndarës të formulës së mëposhtme:



ku vija e ndërprerë e pashënuar tregon bashkangjitje të Hyp; vija e ndërprerë e shënuar me yllin tregon lidhjen ndërmjet hidrokhelit dhe N të një grupi tiosuksinimid, dhe ku p është një numër i plotë prej nga 0 deri në 10.

21. Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 20, ku pjesët e vargut kryesor janë të lidhura së bashku përmes pjesëve ndërlidhëse që përfshijnë struktura të mëposhtme



ku

q është një numër i plotë from 3 deri në 100.

22. Hidrokheli i biodegradueshëm i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 21, ku pjesët ndërlidhëse përbëhen prej PEG, i cili është i lidhur në mënyrë simetrike përmes lidhjeve esterike të dy ndarës alfa, omega-alifatik dikarboksilik të siguruar nga pjesët e vargut kryesor të lidhur te pjesa dendritike e hiperdegëzuar përmes lidhjeve amide të qëndrueshme.

23. Një konjugat që përfshin një hidroksel të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 22, ku hidrokheli është i përbërë prej pjesëve të vargut kryesor të ndërlidhura nga lidhje hidrolitikisht të biodegradueshme dhe përveç kësaj që mbajnë bashkime të qëndrueshme të molekulat ndarëse ose grupet bllokuese ose kombinimet e tyre.

24. Një konjugat që përfshin një hidroksel të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 22, ku hidrokheli është i përbërë prej pjesëve të vargut kryesor të ndërlidhura nga lidhje hidrolitikisht të biodegradueshme dhe përveç kësaj që mbajnë bashkime të qëndrueshme të ligandet ose grupet keluese.

25. Konjugati i pretendimit 24, ku ligandet janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej 4-aminobenzamidine, 3-(2'-aminobenzhidriloksi)tropane, ε-aminokaproil-p-klorobenzilamide, 1-amino-4-[3-(4,6-diklorotriazin-2-ilamino)-4-sulfofenilamino]antrakinon-2-sulfonik acid, 2-(2'-amino-4'-metilfeniltio)-N,N-dimetilbenzilamine dihidrokloride, angiopoietin-1, aptamerë, arotinoid acid, avidin, biotin, kalmmodulin, kokaetilen, citosporone B, N,N-Diheksil-2-(4-fluorofenil)indole-3-acetamide, N,N-dipropil-2-(4-klorofenil)-6,8-dikloro-imidazo [1,2- a]piridine-3 -acetamide, 5-fluoro-2'-deoksiuridine 5'-(p-aminofenil) monofosfat, S-heksil-L-glutatione, (S,S)- 4-fenil-α-(4-feniloksazolidin-2-ilidene)-2-oksazoline-2-acetonitrile, Pro-Leu-Gly hidroksamate, 2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperidine-1-karboksamido)benzoik acid, trimetil(m-aminofenil)amonium kloride, urokortin III, kofaktorë si adenosine trifosfat, s-adenosil metionine, askorbik acid, kobalamine, koenzima A, koenzima B, koenzima M, koenzima Q, koenzima F420, citidine trifosfat, flavin mononukleotid, flavin adenine dinukleotid,

glutatione, heme, lipoamide, menakinon, metanofuran, metilkobalamin, molibdopterin, NAD⁺, NADP⁺, sheqere nukleotide, 3'-fosfoadenosine-5'-fosfosulfate, piridoksal fosfat, polihistidina, pirrolokinoline kinon, riboflavin, streptavidin, tetrahidrobiopterin, tetrahidrometanopterin, tetrahidrofolik acid, proteina transportuese e biotin karboksil (BCCP), proteina lidhëse të chitinës, proteina lidhëse të FK506 (FKBP), Etiketimi FLAG, proteina fluoreshente jeshile, glutatione-S-transferase, hemagglutinin (HA), proteina lidhëse e maltozës, etiketimi myc, NusA, epitopi i proteinës C, S-etiketimi, strep- etiketimi, tioredoksina dhe proteina mbështetëse të kombinimit.

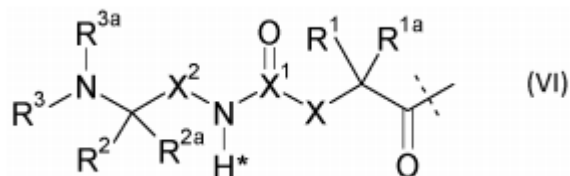
26. Konjugati i pretendimit 24, ku grupet keluese janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej 2,2'-bipiridil, 1,2-bis(2-aminofenoksi)etan-N,N,N',N'-tetraacetik acid, deferoksamine mesilate, deferriferrikrom, dietilentriamine, 2,3-dimerkapto-1-propanol, dimerkaptosuksinik acid, dimetilglioksine, 2,2'-dipiridil, etilen diamine, etilendiaminetetra(metilenfosfonik acid), 1,2-bis(2-amino-5-bromofenoksi)etan-N,N,N',N'-tetraacetik acid, 8-hidroksikinoline, iminodiacetate, iminodi(metilfosfonik acid), L-mimosine, nitrilotriacetate, oksalate, 1,10-fenantroline, fitik acid, tartrate, 1,4,7,10-tetraazaciklododekane-1,4,7,10-tetraacetate, N,N,N',N'-tetrakis(2-pilridilmetil)etilendiamine, triaminotrietilamine, iminodiacetik acid, tiourea dhe 2-pikolilamine.

27. Një promedikament i lidhur me një mbartës që përfshin një hidroshel të biodegradueshëm të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 22 si mbartës, ku një numër i bashkimeve të qëndrueshme të pjesëve të vargut kryesor ndodhen secili me një lidhës të përkohshëm të promedikamentit L te i cili një pjesë biologjikisht aktive D është bashkangjitur në mënyrë kovalente.

28. Promedikamenti i lidhur me një mbartës të pretendimit 27, ku lidhja e përkohshme ndërmjet D dhe L është një karbamat, karbonat, amide ose lidhje esterike.

29. Promedikamenti i lidhur me një mbartës të pretendimit 27 ose 28, ku lidhësi i përkohshëm i promedikamentit L përfshin një pjesë L¹, i cili është i zëvendësuar me një pjesë L² dhe ku L² është lidhur te një grup mbartës Z, i cili është hidrosheli i ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 22.

30. Promedikamenti i lidhur me një mbartës të çdo njërit prej pretendimeve 27 deri në 29, ku -L është një pjesë lidhëse aktive jo-biologjike -L¹ e përfaqësuar nga formula (VI),



ku vija e ndërprerë tregon bashkangjitten te një grup aminik primar ose sekondar i një pjese aktive biologjike amine-përmbajtëse D duke formuar një lidhje amide; dhe ku X, X¹, X², R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, dhe R^{3a} të formulës (VI) kanë kuptimin e mëposhtëm:

X është C(R⁴R^{4a}); N(R⁴); O; C(R⁴R^{4a})-C(R⁵R^{5a}); C(R⁵R^{5a})-C(R⁴R^{4a}); C(R⁴R^{4a})-N(R⁶); N(R⁶)-C(R⁴R^{4a}); C(R⁴R^{4a})-O; ose O-C(R⁴R^{4a});

X¹ është C; ose S(O);

X² është C(R⁷, R^{7a}); ose C(R⁷, R^{7a})-C(R⁸, R^{8a});

$R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^5, R^{5a}, R^6, R^7, R^{7a}, R^8, R^{8a}$ janë në mënyrë të pavarur zgjedhur nga grupi i përbërë prej H; dhe C_{1-4} alkil;

Opsionalisht, një ose më shumë prej çifteve $R^{1a}/R^{4a}, R^{1a}/R^{5a}, R^{4a}/R^{5a}, R^{7a}/R^{8a}$ formojnë një lidhje kimike;

Opsionalisht, një ose më shumë prej çifteve $R^1/R^{1a}, R^2/R^{2a}, R^4/R^{4a}, R^5/R^{5a}, R^7/R^{7a}, R^8/R^{8a}$ janë bashkuar së bashku me atomin te i cili ata janë të bashkangjitur për të formuar një C_{3-7} cikloalkil; ose heterociklil me 4 deri në 7 elementë;

Opsionalisht, një ose më shumë prej çifteve $R^1/R^4, R^1/R^5, R^1/R^6, R^4/R^5, R^7/R^8, R^2/R^3$ janë bashkuar së bashku me atomet te të cilët ata janë të bashkangjitur për të formuar një unazë A;

Opsionalisht, R^3/R^{3a} janë bashkuar së bashku me atomin e azotit te i cili ata janë të bashkangjitur për të formuar një heterocikël me 4 deri në 7 elementë;

A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej fenil; naftil; indenil; indanil; tetralinil; C_{3-10} cikloalkil; heterociklil me 4 deri në 7 elementë; dhe heterobiklil me 9 deri në 11 elementë; dhe

ku L^1 është i zëvendësuar me një grup L^2-Z dhe opsionalisht më tej i zëvendësuar, me kusht që hidrogjeni i shënuar me yllin në formulën (VI) nuk është i rivendosur nga një zëvendësues;

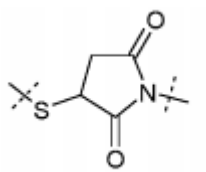
ku

L^2 është një lidhje kimike njëfishe ose një ndarës; dhe

Z është hidrokheli sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 21.

31. Promedikamenti i lidhur me një mbartës i çdo njërit prej pretendimeve 27 deri në 30, ku pjesa biologjikisht aktive është zgjedhur nga grupi i përbërë prej polipeptideve, proteinave, oligonukleotideve, dhe pjesëve biologjikisht aktive me molekula të vogla.

32. Promedikamenti i lidhur me një mbartës i çdo njërit prej pretendimeve 29 deri në 31, ku L^2 është bashkangjitur te Z nëpërmjet një grupi fundor që ka strukturën e mëposhtme

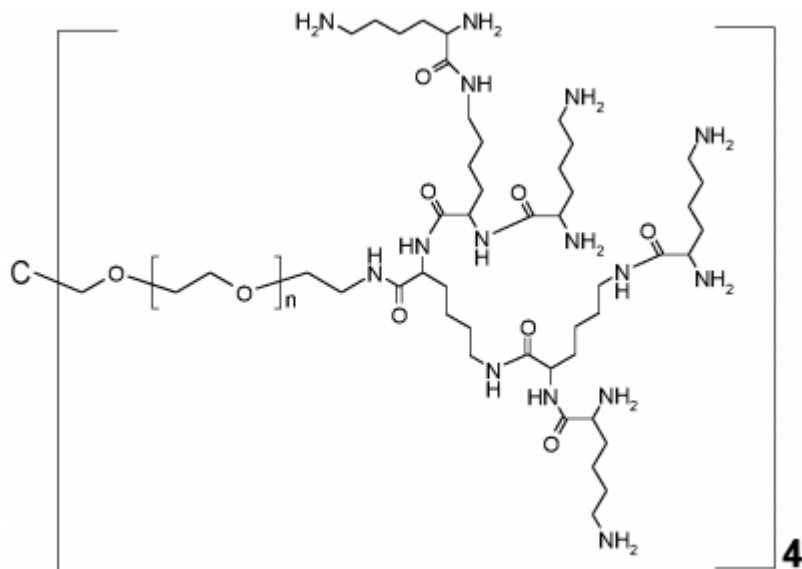


ku vijat e ndërprera tregojnë bashkangjitetjen te L^2 dhe Z, respektivisht.

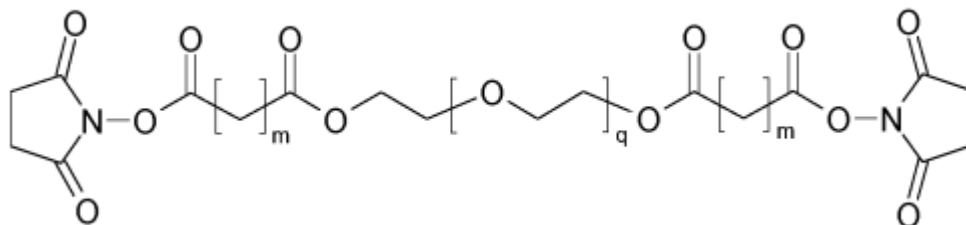
33. Një kompozim farmaceutik që përfshin një promedikament të çdo njërit prej pretendimeve 27 deri në 32 ose një kripë farmaceutike të tij së bashku me një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

34. Promedikamenti i çdo njërit prej pretendimeve 27 deri në 32 ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 33 për përdorim në një medikament.

35. Një proces për përgatitjen e një hidrokheli që përfshin hapin e
(a) reaksionin e një reagenti të vargut kryesor që ka formulën



ku n është një numër i plotë nga 3 deri në 100;
me një reagent ndërlidhës të formulës së mëposhtme



ku
q është një numër i plotë nga 3 deri në 100;
çdo m në mënyrë të pavarur është një numër i plotë prej nga 2 deri në 4;
në një raport amine/ester aktiv prej 2:1 deri në 1.05:1, duke rezultuar në një mbushje hidroxheli prej 0.02 deri në 2 mmol amine për g hidroxhel; dhe ku reagentët janë të tretur në një tretës aprotik në prezencën e një baze të përshtatshme.

36. Një hidroxhel i përfutur nga një proces i pretendimit 35.

37. Hidroxheli i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 21 ose 36 në formën e një shtrese, rrjete, stente ose mikropjesë të përfutueshme nga copëtimi nga proceset mekanike të tilla si trazimi, dërmimi, shtypja e prerjes, ose bluarja, dhe opsionalisht sitja.

(11) **9496**

(97) EP3212189 / 09/09/2020

(96) 15854320.7 / 28/10/2015

(22) 08/10/2020

(21) AL/P/ 2020/689

(54) **KROMANET E ZËVENDËSUARA DHE METODA E PËRDORIMIT**

16/11/2020

(30) 201462073573 P 31/10/2014 US

(71) Galapagos NV and AbbVie Overseas S.à r.l.

Generaal De Wittelaan L11/A3, 2800 Mechelen, BE ;26 Boulevard Royal, 2449 Luxembourg, LU

(72) KYM, Philip R. (1002 Gracewood Avenue, Libertyville, IL 60048); ALTENBACH, Robert J. (7405 N. Oketo, Chicago, IL 60631); BOGDAN, Andrew (944 Michigan Avenue Apt 3W, Evanston, IL 60202); WANG, Xueqing (1742 Larkdale Road, Northbrook, IL 60062); SEARLE, Xenia B. (38 N. Alleghany Road, Grayslake, IL 60030); LIU, Bo (4529 W. Tucker Lane, Waukegan, IL 60085); YEUNG, Ming C. (34422 N. Tanageray Drive, Grayslake, IL 60030); VOIGHT, Eric (10615 48th Avenue, Pleasant Prairie, WI 53158); KOENIG, John R. (5824 N. Hermitage Avenue, Chicago, IL 60660) ;GRESZLER, Stephen N. (1175 N. Museum Blvd., Apt. 314, Vernon Hills, IL 60061)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioksol-5-il)ciklopropil]karbonil}amino)-7-(difluorometoksi)-3,4-dihidro2H-kromen-2-il]acid benzoik, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tyre.

2. 4-[(2R,4R)-4-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioksol-5-il)ciklopropil]karbonil}amino)-7-(difluorometoksi)-3,4-dihidro2H-kromen-2-il]acid benzoik.

(11) **9497**

(97) EP3193931 / 05/08/2020

(96) 15766120.8 / 15/09/2015

(22) 12/10/2020

(21) AL/P/ 2020/698

(54) **NEUTRALIZIMI I RRUGËVE FRENUESE NË LIMFOCITE**

17/11/2020

(30) 201462050948 P 16/09/2014 US; 201462083929 P 25/11/2014 US and 201462093141 P 17/12/2014 US

(71) Innate Pharma

117, Avenue de Luminy, 13009 Marseille, FR

(72) ANDRE, Pascale (38 rue de la Loubiere, F-13006 Marseille); BLERY, Mathieu (Les Hauts de Mazargues Bt D450 Bd du Vaisseau, F-13009 Marseille); PATUREL, Carine (411 allée du Bois, F-69280 Marcy l'Etoile); WAGTMANN, Nicolaï (16 Avenue Joseph Liautaud, F-13260 Cassis)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një antitrop që neutralizon NKG2A njerëzore për përdorim në trajtimin e një kanceri në një pacient njeri, trajtimi që përfshin administrimin në pacient të një sasie efektive të secilës prej: (a) një antitrop që neutralizon NKG2A njerëzore, dhe (b) një antitrop që neutralizon PD-L1 njerëzore.

2. Përbërja për përdorim e pretendimit 1, ku të paktën dy doza të antitropit që neutralizon NKG2A njerëzore janë administruar në një sasi efektive për të arritur një përqendrim të vazhdueshëm të gjakut të antitropave anti-NKG2A të paktën 10 µg/ml për të paktën një javë pas administrimit të tyre.

3. Përbërja për përdorim e pretendimeve 1 ose 2, ku trajtimi përfshin të paktën një cikël administrimi, në mënyrë opsionale ku cikli është një periudhë prej tetë javësh, ku për secilin cikël administrohen dy, tre ose katër doza të antitropit që neutralizon NKG2A njerëzore dhe administrohen dy, tre ose katër doza të antitropit që neutralizon antitropin PD-L1.

4. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku antitropi që neutralizon NKG2A njerëzore dhe antitropi që neutralizon PD-L1 janë formuluar për administrim të veçantë dhe

administrohen njëkohësisht ose në mënyrë sekueniale.

5. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku kanceri është një tumor i ngurtë.

6. Përbërja për përdorim e ndonjërit prej pretendimeve 1-4, ku kanceri është një tumor hematologjik.

7. Përbërja për përdorim e pretendimit 5, ku kanceri është zgjedhur nga grupi i përbërë prej kancerit të mushkërive, karcinomës së qelizave renale (RCC), melanomës, kancerit kolorektal dhe kancerit të vezoreve.

8. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 5-7, ku kanceri është një kancer që shpreh HLA-E.

9. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku një antitrop që neutralizon NKG2A përfshin fushat CDR1, CDR2 dhe CDR3 të një zinxhiri të rëndë që ka sekuencën e përcaktuar në çdo njërin prej SEQ ID NOS: 4-8, dhe fushat CDR1, CDR2 dhe CDR3 të një zinxhiri të lehtë që ka sekuencën e përcaktuar në SEQ ID NO: 9.

10. Përbërja për përdorimin e ndonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku antitropi i sipërpërmendur që neutralizon NKG2A është një antitrop jo-shterues.

11. Përbërja për përdorim e pretendimit 10, ku antitropi i sipërpërmendur është antitrop IgG4, ku antitropi i sipërpërmendur nuk ka një fushë Fc ose ku antitropi i sipërpërmendur përfshin një fushë Fc që modifikohet për të zvogëluar lidhjen midis fushës Fc dhe një receptori Fcγ.

(11) **9498**

(97) EP3554073 / 23/09/2020

(96) 17877999.7 / 13/06/2017

(22) 12/10/2020

(21) AL/P/ 2020/699

(54) **PAJISJE E KODIMIT TË IMAZHIT, MËNYRË E KODIMIT TË IMAZHIT, PROGRAMI I KODIMIT TË IMAZHIT, PAJISJE E DEKODIMIT TË IMAZHIMIT, METODË E DEKODIMIT TË IMAZHIMIT DHE PROGRAMI I DEKODIMIT TË IMAZHIT**

17/11/2020

(30) 2016236507 06/12/2016 JP

(71) JVC Kenwood Corporation

3-12 Moriya-cho Kanagawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 221-0022, JP

(72) FUKUSHIMA, Shigeru (c/o Intellectual Property Department JVC KENWOOD Corporation 3-12 Moriyacho Kanagawa-ku, Yokohama-shi Kanagawa 221-0022)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një pajisje koduese e imazheve e adaptuar për të segmentuar një imazh në blloqe dhe që kodon imazhin në njësi të blloqeve që rezultojnë nga segmentimi i imazhit, i përbërë nga:

një njësi e segmentimit të bllokut (101) që segmenton në mënyrë rekursive imazhin në drejtkëndësja të një madhësie të paracaktuar për të gjeneruar një bllok të synuar që i nënshtrohet kodimit; dhenjë njësi kodimi (105) që kodifikon informacionin e segmentimit të bllokut të bllokut të synuar, në të cilën

njësia e segmentimit të bllokut (101) përfshin:

një njësi kuarterimi që kuarteron bllokun e synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal dhe një drejtim vertikal për të gjeneruar katër blloqe; dhe një njësi përgjysmuese që përgjysmon bllokun e synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal ose një drejtim vertikal për të gjeneruar dy blloqe, **karakterizuar në atë që**, kur segmentimi i mëparshëm rekursiv është përgjysmuar dhe blloku i synuar është i një madhësie të paracaktuar ose më i vogël, njësia e përgjysmimit ndalon blloku i synuar që i nënshtrohet segmentimit aktual rekursiv nga të qenit i segmentuar në të njëjtin drejtim si një drejtim në të cilin blloku i synuar ishte segmentuar në segmentimin e mëparshëm rekursiv.

2. Një metodë e kodimit të imazhit e adaptuar për të segmentuar një imazh në blloqe dhe për të koduar imazhin në njësi të blloqeve që rezultojnë nga segmentimi i imazhit, i përbërë nga:

duke segmentuar në mënyrë rekursive imazhin në drejtkëndësja të një madhësie të paracaktuar për të gjeneruar një bllok të synuar që i nënshtrohet kodimit; dhe kodimi i informacionit të segmentimit të bllokut të bllokut të synuar, ku përfshin segmentimi:

kuarterizimi i bllokut të synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal dhe një drejtim vertikal për të gjeneruar katër blloqe; dhe përgjysmimi i bllokut të synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal ose një drejtim vertikal për të gjeneruar dy blloqe, **karakterizuar në atë që**,

kur segmentimi i mëparshëm rekursiv është përgjysmuar dhe blloku i synuar është i një madhësie të paracaktuar ose më i vogël, përgjysmimi ndalon bllokun e synuar që i nënshtrohet segmentimit aktual rekursiv të segmentohet në të njëjtin drejtim me një drejtim në të cilin blloku i synuar ishte segmentuar në rekursivin e mëparshëm segmentimi.

3. Një program kodues i imazhit i përshtatur për të segmentuar një imazh në blloqe dhe për të koduar imazhin në njësi të blloqeve që rezultojnë nga segmentimi i imazhit, programi përmban module të implementuara nga kompjuteri, përfshirë:

një modul i segmentimit të bllokut që segmenton në mënyrë rekursive imazhin në drejtkëndësha të një madhësie të paracaktuar për të gjeneruar një bllok të synuar që i nënshtrohet kodimit; dhe

një modul kodues që kodifikon informacionin e segmentimit të bllokut të bllokut të synuar, ku moduli i segmentimit të bllokut përfshin:

një modul i kuarterimit që lajmëron bllokun e synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal dhe një drejtim vertikal për të gjeneruar katër blloqe; dhe një modul i përgjysmimit që përgjysmon bllokun e synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontale ose një drejtim vertikal për të gjeneruar dy blloqe, **karakterizuar në atë që**, kur segmentimi i mëparshëm rekursiv është përgjysmuar dhe blloku i synuar është i një madhësie të paracaktuar ose më i vogël, moduli i përgjysmimit ndalon bllokun e synuar i nënshtrohet segmentimit aktual rekursiv nga të qenit i segmentuar në të njëjtin drejtim me një drejtim në të cilin blloku i synuar ishte segmentuar në segmentimin e mëparshëm rekursiv.

4. Një pajisje dekoduese e imazhit e adaptuar për të deshifruar një imazh në njësi blloqesh që rezultojnë nga segmentimi i imazhit, që përmban:

një njësi e segmentimit të bllokut (202) që gjeneron një bllok të synuar që i nënshtrohet dekodimit bazuar në informacionin e dekoduar të ndarjes së bllokut rekursiv; dhe një njësi dekoduese (203, 204, 205) që dekodon bllokun e synuar, ku njësia e segmentimit të bllokut (202) përfshin:

një njësi kuarterimi që kuarteron bllokun e synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal dhe një drejtim vertikal për të gjeneruar katër blloqe; dhe një njësi përgjysmuese që përgjysmon bllokun e synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal ose një drejtim vertikal për të gjeneruar dy blloqe, **karakterizuar në atë që**, kur segmentimi i mëparshëm rekursiv është përgjysmuar dhe blloku i synuar është i një madhësie të paracaktuar ose më i vogël, njësia e përgjysmimit ndalon bllokun e synuar që i nënshtrohet segmentimit aktual rekursiv nga të qenit i segmentuar në të njëjtin drejtim si një drejtim në të cilin blloku i synuar ishte segmentuar në segmentimin e mëparshëm rekursiv.

5. Një metodë e dekodimit të imazhit e adaptuar për të deshifruar një imazh në njësitë e blloqeve që rezultojnë nga segmentimi i imazhit, që përmban:

gjenerimi i një blloku objektiv i deshifruar bazuar në informacionin e dekoduar të segmentimit të bllokut rekursiv; dhe

dekodimi i bllokut të synuar, ku segmentimi përfshin:

kuarterimi i bllokut të synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal dhe një drejtim vertikal për të gjeneruar katër blloqe; dhe përgjysmimi i bllokut të synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal ose një drejtim vertikal

për të gjeneruar dy blloqe, **karakterizuar në atë që**, kur segmentimi i mëparshëm rekursiv është përgjysmuar dhe blloku i synuar është i një madhësie të paracaktuar ose më i vogël, përgjysmimi ndalon bllokun e synuar që i nënshtrohet segmentimit aktual rekursiv të segmentohet në të njëjtin drejtim me një drejtim në të cilin blloku i synuar ishte segmentuar në rekursivin e mëparshëm segmentimi.

6. Një program i dekodimit të imazhit i përshtatur për të deshifruar një imazh në njësi të blloqeve që rezultojnë nga segmentimi i imazhit, programi përmban module të implementuara nga kompjuteri, përfshirë:

një modul i segmentimit të bllokut që gjeneron një bllok të synuar që i nënshtrohet dekodimit bazuar në informacionin e ndarjes së dekoduar të bllokut rekursiv; dhe një modul dekodues që dekodon bllokun e synuar, ku përfshin moduli i segmentimit të bllokut:

një modul kuarterimi që e katërton bllokun e synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontal dhe një drejtim vertikal për të gjeneruar katër blloqe; dhe një modul i përgjysmimit që përgjysmon bllokun e synuar në segmentimin rekursiv në një drejtim horizontale ose një drejtim vertikal për të gjeneruar dy blloqe, **karakterizuar në atë që**, kur segmentimi i mëparshëm rekursiv është përgjysmuar dhe blloku i synuar është i një madhësie të paracaktuar ose më i vogël, moduli i përgjysmimit ndalon blloku i synuar i nënshtrohet segmentimit aktual rekursiv nga të qenit i segmentuar në të njëjtin drejtim me një drejtim në të cilin blloku i synuar ishte segmentuar në segmentimin e mëparshëm rekursiv.

(11) **9499**

(97) EP2861214 / 05/08/2020

(96) 13732388.7 / 13/06/2013

(22) 12/10/2020

(21) AL/P/ 2020/700

(54) **LIPOZOME TË PËRSHTATURA PËR TRAJTIMIN E INFEKSIONEVE BAKTERIALE**

17/11/2020

(30) 12171924 14/06/2012 EP and 13153039 29/01/2013 EP

(71) Universität Bern

Verwaltungsdirektion Hochschulstrasse 4, 3012 Bern, CH

(72) BABIYCHUK, Eduard (Bierhübeliweg 29, CH-3012 Bern) ;DRAEGER, Annette (Nydeggestalden 10, CH-3011 Bern)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Lipozome bosh që përfshijnë 30% (ë/ë) ose më shumë kolesterol dhe sfingomielin, ose përzjerjet e lipozomeve bosh që përfshijnë 30% (ë/ë) ose më shumë kolesterol dhe sfingomielin, ose fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome të tjera bosh të përbërjes së lipid të përcaktuar për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e infeksioneve bakteriale.

- 2.** Lipozome bosh që përfshijnë 30% (ë/ë) ose më shumë kolesterol dhe sfingomielin, ose përzjerjet e lipozomeve bosh që përfshijnë 30% (ë/ë) ose më shumë kolesterol dhe sfingomielin, ose fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome të tjera bosh që përfshijnë lipide ose fosfolipide të zgjedhur nga grupi i përbërë nga kolesterol, sfingomielin, ceramide, fosfatidilkoline, fosfatidiletanolamine, fosfatidilserine, diacilglicerole, dhe acide fosfatidike që përmbajnë një ose dy acide yndyrore të saturuara ose pasaturuara më të gjata se 4 atome karboni dhe deri në 28 atome karboni, për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e infeksioneve bakteriale sipas pretendimit 1.
- 3.** Përzjerje e lipozomeve të lipozomeve bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga kolesterol dhe sfingomielin, me lipozome të tjera bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga sfingomielin, për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e infeksioneve bakteriale sipas çdonjë prej pretendimeve 1 ose 2.
- 4.** Përzjerje e lipozomeve të lipozomeve bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome të tjera bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga sfingomielin, për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e infeksioneve bakteriale sipas pretendimit 1 ose 2.
- 5.** Përzjerje e lipozomeve të lipozomeve bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga kolesterol dhe sfingomielin me lipozome të tjera bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga fosfatidilkoline dhe sfingomielin, dhe me lipozome bosh që përbëhen nga sfingomielin, për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e infeksioneve bakteriale sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4.
- 6.** Përzjerje e lipozomeve të lipozomeve bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga kolesterol dhe sfingomielin me lipozome të tjera bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome bosh që përbëhen nga sfingomielin, dhe me lipozome bosh që përfshijnë ose janë përbërë nga kolesterol dhe fosfatidilkoline, për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e infeksioneve bakteriale sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5.
- 7.** Lipozome bosh që përfshijnë kolesterol dhe sfingomielin, ose përzjerje të lipozomeve bosh që përfshijnë kolesterol dhe sfingomielin, ose fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome të tjera bosh të përbërjes lipide të përcaktuar, ku disa ose të gjitha lipozomet janë modifikuar me glikol polietilen, për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e infeksioneve bakteriale sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 6.
- 8.** Lipozome bosh që përfshijnë kolesterol dhe sfingomielin, ose përzjerje të lipozomeve bosh që përfshijnë kolesterol dhe sfingomielin, ose fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome të tjera bosh të përbërjes lipide të përcaktuar, për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e bakteremisë, lezimeve të lëkurës së infektuar bakterialisht, meningitit dhe infeksioneve të traktit respirator, sipas çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 7.
- 9.** Lipozomet bosh ose përzjerja e lipozomeve bosh për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 1 ose 8, ku përdorimi i përmendur është trajtimi i infeksioneve bakteriale të një pacienti në nevojë të tij, dhe ku një sasi efektive terapeutike e lipozomeve bosh të përmendura ose përzjerjeve të lipozomeve bosh është përdorur.
- 10.** Lipozomet bosh ose përzjerja e lipozomeve bosh për përdorim sipas pretendimit 9, ku sasia efektive terapeutike e përmendur e lipozomeve bosh të përmendura ose përzjerjet e përmendura të lipozomeve bosh është përdorur përpara, pas, së bashku ose paralelisht me një medikament antibiotik standard kundër infeksionit bakterial.
- 11.** Lipozomet bosh ose përzjerja e lipozomeve bosh për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve 1 ose 8, ku përdorimi i përmendur është parandalimi i një infeksioni bakterial të një subjekti të ekspozuar ndaj rrezikut të infeksionit, ku një sasi parandaluese e lipozomeve bosh të përmendura ose përzjerjes së përmendur të lipozomeve bosh është përdorur.
- 12.** Dy shtresorë lipid ose monoshtresorë lipid që përfshijnë 30% (ë/ë) ose më shumë kolesterol dhe sfingomyelin, dhe opsionalisht fosfatidilkoline, që mbulon sipërfaqe jo-lipide, për përdorim në trajtimin dhe parandalimin e infeksioneve bakteriale.
- 13.** Një përzjerje e lipozomeve bosh që përfshijnë 30% (ë/ë) ose më shumë kolesterol dhe sfingomielin, ose fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome të tjera bosh të përbërjes lipide të përcaktuar.
- 14.** Një përzjerje sipas pretendimit 13 të lipozomeve bosh që përfshijnë kolesterol dhe sfingomielin, ose fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome bosh që përbëhen nga sfingomielin.
- 15.** Një përzjerje sipas pretendimit 13 ose 14 të lipozomeve bosh që përfshijnë kolesterol dhe sfingomielin me lipozome të tjera bosh që përfshijnë fosfatidilkoline dhe sfingomielin, dhe me lipozome bosh që përbëhen nga sfingomielin.

16. Një përzjerje sipas çdonjë prej pretendimeve 13 deri në 15 prej lipozomeve bosh që përfshijnë kolesterol dhe sfingomielin me lipozome të tjera bosh që përfshijnë fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome bosh që përbëhen nga sfingomielin, dhe me lipozome bosh që përbëhen nga kolesterol dhe fosfatidilkoline.

17. Një përzjerje sipas çdonjë prej pretendimeve 13 deri në 16 të lipozomeve bosh ku disa ose të gjitha lipozomet janë modifikuar me polietilene glikol.

18. Një përbërje farmaceutike që përfshin (i) lipozome bosh që përfshijnë 30% (ë/ë) ose më shumë kolesterol dhe sfingomielin, ose një përzjerje e lipozomeve bosh që përfshijnë 30% (ë/ë) ose më shumë kolesterol dhe sfingomielin, ose fosfatidilkoline dhe sfingomielin, me lipozome të tjera bosh të përbërjes lipide të përcaktuar; dhe (ii) një përbërje aktive farmaceutike e mëtejshme, ku në mënyrë të preferuar përbërja aktive farmaceutike e mëtejshme është zgjedhur nga një antibiotik, një agjent anti-kancer, një medikament anti-inflamator, një vasopresor, një vasokonstriktor, një ndalues dhimbjeje dhe një anti-toksin.

PATENTA TË SKADUARA PËR MOSPAGESËN E RIPËRTËRITJES

(11) **3742**

(97) EP2091674 / 19/01/2011

(96) 08701934.5 / 24/01/2008

(21) AL/P/ 2011/3667

(22) 15/03/2011

(54) FLETE MATERIALI TE FTOHTE TE MBESHTJELLE DHE METODA PER PRODHIMIN E SAJ.

(73) Hadley Industries Overseas Holdings Limited

Downing Street Smethwick Warley West Midlands B66 2PA , GB

(74) Eno DODBIBA

RR."Naim FRASHERI" P.60/3, Shk.1, Ap.16, Tiranë

(11) **4729**

(97) EP2519527 / 18/12/2013

(96) 10800766.7 / 28/12/2010

(21) AL/P/ 2014/33

(22) 27/01/2014

(54) AKTIVIZUESIT TIENO[2,3-B]PIRIDINEDIONE TË AMPK DHE PËRDORIMET TERAPEUTIKE TË TYRE

(73) Poxel

200 avenue Jean Jaurès 69007 Lyon , FR

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **5479**

(97) EP2698147 / 22/07/2015

(96) 13180694.5 / 16/08/2013

(21) AL/P/ 2015/390

(22) 25/09/2015

(54) `Formulime me shtresë të hollë që merren nga goja që përfshijnë dapoksetinë dhe tadalafil

(73) Sanovel Ilac Sanayi ve Ticaret A.S.

Balabandere

Cad.

Ilac

Sanayi

Yolu

No:

14

Istinye

34460

Istanbul

/

TR

, TR

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

(11) **5610**

(97) EP2275443 / 02/12/2015

(96) 09729337.7 / 10/04/2009

(21) AL/P/ 2016/11

(22) 13/01/2016

(54) MOLEKULE ANTIGJEN-LIDHESE E AFTE PER TU LIDHUR TEK DY OSE ME SHUME MOLEKULA ANTIGJEN NE MENYRE TE PERSERITUR

(73) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha

5-1, Ukima 5-chome Kita-ku,Tokyo 115-8543, JP

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

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

(11) **5582**

(97) EP2741763 / 18/11/2015

(96) 12753675.3 / 08/08/2012

(21) AL/P/ 2016/24

(22) 21/01/2016

(54) KOMPOZIMI PËR STIMULIMIN E KONTROLLUAR OVARIAN

(73) Ferring BV

Polaris Avenue 144,2132 JX Hoofddorp, NL

(74) Krenar LOLOÇI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, pall.1/1, Kati II, Tirane, Shqiperi, Tiranë

(11) **5738**

(97) EP2888423 / 02/12/2015

(96) 13818432.0 / 03/12/2013

(21) AL/P/ 2016/33

(22) 26/01/2016

(54) PISHINE E LLOJIT LAGUNE

(73) Grola, Camillo

Via Belfiore 153,Fraz. Cadidavid,37061 Verona, IT

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **5973**

(97) EP2879696 / 08/06/2016

(96) 13762279.1 / 01/08/2013

(21) AL/P/ 2016/441

(22) 30/08/2016

(54) ADN PA QELIZA SI NJË OBJEKTIV TERAPEUTIK PËR INFERTILITETIN FEMËROR
DHE SHËNJUES DIAGNOSTIKUES

(73) Ferring BV

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL

(74) Krenar Loloçi

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

(11) **6061**

(97) EP2452494 / 14/09/2016

(96) 10808399.9 / 13/08/2010

(21) AL/P/ 2016/478

(22) 14/09/2016

(54) METODA DHE APARATE PËR KODIMIN E VIDEOS, METODA DHE APARATE PËR
DEKODIMIN E VIDEOS

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, 443-742, KR

(74) Krenar Loloçi

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

(11) **5998**

(97) EP2882188 / 21/09/2016

(96) 15153212.4 / 13/08/2010

(21) AL/P/ 2016/493

(22) 21/09/2016

(54) METODA DHE APARATE PËR KODIMIN E VIDEOS, METODA DHE APARATE PËR
DEKODIMIN E VIDEOS

(73) Samsung Electronics Co., Ltd

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742, KR

(74) Krenar Loloçi

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

(11) **6201**

(97) EP2934521 / 30/11/2016

(96) 12812221.5 / 19/12/2012

(21) AL/P/ 2016/669

(22) 01/12/2016

(54) Përdorimi i Pidotimod për trajtimin e psoriasis

(73) Polichem SA
50, Val Fleuri, 1526 Luxembourg, LU
(74) Rajmonda KARAPICI
Rr. Margarita Tutulani ; P .15/3-Nr .28 Tirane

(11) **6380**
(97) EP2521517 / 05/10/2016
(96) 11701869.7 / 04/01/2011
(21) AL/P/ 2016/676
(22) 06/12/2016
(54) NJË PAJISJE KIRURGJIKALE OFTHALMIKE
(73) Ellex iScience, Inc.
41316 Christy Street, Freemont, CA 94538, US
(74) Ardit Loloçi
Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tirane

(11) **6368**
(97) EP2903887 / 01/02/2017
(96) 13771356.6 / 19/08/2013
(21) AL/P/ 2017/111
(22) 21/02/2017
(54) PLATËFORMË LUNDRUESE PËR NJË VARKË
(73) KME Germany GmbH & Co. KG
Klosterstrasse 29, 49074 Osnabrück, DE
(74) Krenar Loloçi
Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **6608**
(97) EP2598160 / 22/02/2017
(96) 11736111.3 / 28/07/2011
(21) AL/P/ 2017/147
(22) 13/03/2017
(54) STABILIZIMI I FSH
(73) Ferring BV
Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL
(74) Krenar Loloçi
Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 2, Tiranë

(11) **7080**
(97) EP2646557 / 09/08/2017
(96) 11791447.3 / 02/12/2011

(21) AL/P/ 2017/538

(22) 11/09/2017

(54) METODE PER SHPREHJEN E RNA QELIZORE

(73) BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH

and Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der JGU Mainz gGmbH (TRON)

An der Goldgrube 12 55131 Mainz / DE, DE ;Freiligrathstrasse 12 55131 Mainz/ DE, DE

(74) Ardit Loloçi

Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

(11) **6833**

(97) EP3101895 / 04/10/2017

(96) 16180869.6 / 13/08/2010

(21) AL/P/ 2017/611

(22) 04/10/2017

(54) METODA PËR DEDIKIMIN E VIDEOS

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro Yeongtong-gu Suwon-si, Gyeonggi-do 16677 / KR, KR

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **6918**

(97) EP2608539 / 15/11/2017

(96) 11818396.1 / 17/08/2011

(21) AL/P/ 2017/703

(22) 16/11/2017

(54) METODË E DESHIFRIMIT TË VIDEOS

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742 , KR

(74) Krenar LOLOCI

Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7016**

(97) EP2629518 / 15/11/2017

(96) 13167743.7 / 13/08/2010

(21) AL/P/ 2017/706

(22) 16/11/2017

(54) APARATURË PËR DESHIFRIMIN E NJË IMAZHI ME ANË TË PËRDORIMIT TË NJËSI TË MËDHA TRANSFORMIMI

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro Yeongtong-gu Suwon-si Gyeonggi-do 443-742 / KR, KR
(74) Krenar LOLOCI
Rr. Deshmoret e 4 Shkurtit, Pall.1/1, Kati 1 Tirane

(11) **7535**

(97) EP3024626 / 29/11/2017

(96) 14777787.4 / 22/07/2014

(21) AL/P/ 2018/129

(22) 27/02/2018

(54) METODE DHE SISTEM PER KRIJIMIN E NJE PANELI SHUME-QELLIMSHEN NGA MATERIALE TE PERBERA

(73) Birnbaum, Richard

Osloer Weg, 26 67069 Ludwigshafen / DE, DE
(74) Ardit Loloçi
Rr. Asim Vokshi, Nr.137,Tiranë

(11) **7223**

(97) EP2452493 / 21/03/2018

(96) 10808398.1 / 13/08/2010

(21) AL/P/ 2018/205

(22) 21/03/2018

(54) METODE SHKODIMI VIDEO BAZUAR NË INFOMACIONIN MODEL BLOK TË KODUAR NË MËNYRË HIERARKIKE

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, 443-742, KR

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **7384**

(97) EP2708559 / 28/03/2018

(96) 13195718.5 / 10/04/2009

(21) AL/P/ 2018/258

(22) 18/04/2018

(54) MOLEKULË ANTIGJEN-BASHKUESE E AFTË PËR TU BASHKUAR ME DY OSE MË SHUMË MOLEKULA ANTIGJENI NË MËNYRË TË PËRSËRITSHME

(73) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha

5-1, Ukima 5-chome Kita-ku
Tokyo 115-8543 / JP, JP

(74) Ela SHOMO PANIDHA

Euromarkpat Albania LTD , Rr. A.Z. Çajupi, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

(11) **7282**

(97) EP2629526 / 02/05/2018

(96) 13167744.5 / 13/08/2010

(21) AL/P/ 2018/293

(22) 03/05/2018

(54) PAJISJE PËR DEKODIMIN E NJË IMAZHI DUKE PËRDORUR NJËSI TË MËDHA
TRANSFORMIMI

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742 , KR

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **7288**

(97) EP2443833 / 16/05/2018

(96) 10808402.1 / 16/08/2010

(21) AL/P/ 2018/331

(22) 17/05/2018

(54) METODË PËR DEKODIMIN VIDEO NË KONSIDERIM TË NJË RENDI SKANIMI TË
NJËSIVE TË KODIMIT QË KA NJË STRUKTURË HIERARKIKE

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, 443-742 , KR

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **7889**

(97) EP3218365 / 10/10/2018

(96) 15805109.4 / 09/11/2015

(21) AL/P/ 2018/700

(22) 17/10/2018

(54) 2-AMINO-6-(DIFLUOROMETIL)-5,5-DIFLUORO-6-FENIL-3,4,5,6-
TETRAHIDROPIRIDINE SI FRENUESIT BACE1

(73) H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9, 2500 Valby, DK

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **8062**

(97) EP2950542 / 26/12/2018

(96) 15168669.8 / 16/08/2010

(21) AL/P/ 2018/910

(22) 27/12/2018

(54) APARAT PËR SHKODIM VIDEOJE DUKE PASUR NË KONSIDERATË RENDIN SKANUES TË NJËSIVE KODUESE QË KANË STRUKTURË HIERARIKIKE

(73) Samsung Electronics Co., Ltd.

129, Samsung-ro Yeongtong-gu Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742, KR

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **8106**

(97) EP2776394 / 26/12/2018

(96) 12787388.3 / 22/10/2012

(21) AL/P/ 2019/147

(22) 25/02/2019

(54) PËRBËRJET (HETERO)ARIL CIKLOPROPILAMINE SI INHIBITORËT LSD1

(73) Oryzon Genomics, S.A.

Carrera de San Jerónimo 15, 2nd Floor, 28014 Madrid, ES

(74) Krenar LOLOCI

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

(11) **8776**

(97) EP2616064 / 07/08/2019

(96) 11835216.0 / 21/10/2011

(21) AL/P/ 2019/760

(22) 28/10/2019

(54) GATI PËR TË PËRDORUR FORMULIMET KETOROLAKE

(73) Rtu Pharmaceuticals LLC

840 111th Avenue, Suite 7, Naples, FL 34108, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

NDRYSHIM I ADRESËS

(11) 9473

(21) AL/P/ 2020/283

(54) FORMULIMI PEDIATRIK

(97) EP2642980 / 08/04/2020

(73) Amgen Inc.

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

NDRYSHIM I EMRIT

(11) 6712

(21) AL/P/ 2017/249

(54) MODULATEUR HETEROCIKLIK TE SINTEZES SE LIPIDEVE

(97) EP2683244 / 01/02/2017

(73) SAGIMET BIOSCIENCES INC.

3715 Haven Ave., Suite 220, Menlo Park, CA 94025, US

(74) Vladimir NIKA

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

NDRYSHIM I PRONËSISË

(11) 6797

(21) AL/P/ 2017/382

(54) Oligonukleotide të modulimit ARN me karakteristika të përmirësuar për trajtimin e çrregullimeve neuromuskulare

(97) EP2841578 / 07/06/2017

(73) Vico Therapeutics B.V

J.H. Oortweg 21, 2333 CH Leiden, NL

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) 9481

(21) AL/P/ 2020/287

(54) DERIVATE ESTERE TË ACIDIT BORONIK CIKLIK, METODA PËR PËRGATITJEN DHE PËRDORIMIN TERAPEUTIK TË TYRE

(97) EP3412676 / 12/02/2020

(73) Melinta Therapeutics, Inc.

44 Whippany Road, Suite 280, Morristown, NJ 07960, US

(74) Krenar LOLOÇI

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

KORRIGJIME (PATENTA TË LËSHUARA)

(11) **8822**

(97) EP3302565 / 06/11/2019

(96) 16726192.4 / 23/05/2016

(22) 20/11/2019

(21) AL/P/ 2019/818

(54) **FORMA TË NGURTA DOZIMI TË PALBOCIKLIBIT**

21/01/2020

(30) 201562171177 P 03/06/2015 US and 201662332973 P 06/05/2016 US

(71) Pfizer Inc.

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

(72) IBRAHIM, Fady Makram Louiz (32 Upper Pattagansett Road 19, Easy Lyme, CT 06333); MULLARNEY, Matthew Patrick (9 Valley View Drive, Niantic, CT 06357); SHANKER, Ravi Mysore (24 Lambs Way, Stonington, CT 06378); SPONG, Barbara Rodriguez (172 Turkey Hill Road, Haddam, CT 06348) ;WANG, Jian (12 Lafata Lane, Killingworth, CT 06419)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

(11) **9057**

(97) EP3275871 / 15/01/2020

(96) 17186415.0 / 25/06/2010

(22) 30/03/2020

(21) AL/P/ 2020/203

(54) **KRISTALE**

14/05/2020

(30) 2009151727 26/06/2009 JP; 2009151728 26/06/2009 JP and 2009151729 26/06/2009 JP

(71) Nippon Shinyaku Co., Ltd.

14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho Minami-ku, Kyoto-shi Kyoto 601-8550, JP

(72) ITOU, Hideyuki (96-2, Kanshuuji kanrinji, Yamashina-ku, Kyoto-shi, Kyoto, 607-8217)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

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

(57)

(11) **9313**

(97) EP3348557 / 29/04/2020

(96) 16843670.7 / 08/09/2016

(22) 19/06/2020

(21) AL/P/ 2020/404

(54) **IMIDAZO[1,2A]PIRIDINA PËR TË TRAJTUAR OSE PËR TË PARANDALUAR
HIPERURICEMINË OSE PËRDHESIN**

21/08/2020

(30) 201510576110 10/09/2015 CN

(71) Jiangsu Atom Bioscience And Pharmaceutical Co., Ltd

99 Chuqiao Road Building 18, Zhenjiang, Jiangsu 212009, CN

(72) SHI, Dongfang (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009);

FU, Changjin (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009);

CHENG, Xi (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009); ZHU,

Jianghua (Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009); WEN, Jie

(Building 1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009) ;GU, Jie (Building

1899 Jing 15 Road Dingmao Xinqu, Zhenjiang Jiangsu 212009)

(74) Ela SHOMO PANIDHA.

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

(57)

(11) **9333**

(97) EP3408188 / 15/04/2020

(96) 16822743.7 / 07/12/2016

(22) 08/07/2020

(21) AL/P/ 2020/444

(54) **KONTEINER**

11/09/2020

(30) UB20160020 26/01/2016 IT

(71) Madel S.p.A.

Via E. Torricelli 3, 48033 Cotignola (Ravenna) , IT

(72) TESTA, Mattia (Via Bramante 14, 48022 Lugo (Ravenna))

(74) Fatos DEGA

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

(57)

CERTIFIKA TË MBROJTJESE SHITESË

(74)