REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE

BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 25/2021
Tiranë më, 07 Shtator 2021

Kodet e përdorura në gazette…….....…..3
INID Codes used in gazette
Kodet e shteteve….....….…...……..…….……..……..……....…..4
States codes
Patenta të lëshuara..…….....…….....9
Granted Patents
Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....86
Change of address
Patenta të skaduara për mospagesën e ripërtëritjes.....…..88
Lapsed patents

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

Patentat.
(11) Numri i patentes
(21) Numri kombetar i aplikimit
(22) Data e depozitimit ne Shqiperi
(30) Prioriteti
(54) Titulli i shpikjes
(57)Pretendtimet
(71) Ermi dhe adresa e aplikuesit
(72) Emri/ Adresa e Shpikesit
(73)Emri dhe adresa dhe pronarit te patentes
(96) Numri dhe data nderkombetare e aplikimit
(97) Numri dhe data Nderkombetare e publikimi

Kodet e shteteve

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

Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Giblartar / Gjibraltari	GI
Greece / Greqia	GR
Grenada / Granada	GD
Guatemala / Guatemala	GT
Guinea / Guinea	GN
Guinea Bissau / Guinea Bisao	GW
Guyana / Guajana	GY
Haiti / Haiti	HT
Honduras / Hondurasi	HN
Hong Kong / Hong Kongu	HK
Hungary / Hungaria	HU
Iceland / Islanda	IS
India / India	IN
Indonezia / Indonezia	ID
Iran / Irani	IR
Iraq / Iraku	IQ
Ireland / Irlanda	IE
Israel / Israeli	IL
Italy / Italia	IT
Jamaica / Xhamaika	JM
Japan / Japonia	JP
Jordan / Jordania	JO
Kazakhstan / Kazakistani	KZ
Kenya / Kenia	KE
Kiribati / Kiribati	KI
Korea / Korea	KR
Kyrguzstan / Kirgistan	KG
Kwait / Kuvaiti	KW
Laos / Laosi	LA
Latvia / Letonia	LV
Lebanon / Libani	LB

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

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

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **10172**
(97) EP2793568 / 13/06/2018
(96) 12799082.8 / 12/10/2012
(22) 15/10/2018
(21) AL/P/ 2018/694
(54) **AKTIVIZIMI I NJË AGJENTI AKTIVIZUES TË ÇLIRIMIT TË SISTEMIT IMUNË**
17/08/2021
(30) 201121891 20/12/2011 GB
(71) Arabian Gulf University and Bakhiet, Abdelmoiz
Arabian Gulf University P.O. Box 26671, Manama, BH ;Department of Molecular Medicine HH Princess Al-Jawhara Center for Genetics and Inherites Deseas College of Medicine and Medical Sciences Arabain Gulf University P.O. Box 26671, Manama, BH
(72) BAKHIET, Abdelmoiz (Department of Molecular MedicineHH Princess Al-Jawhara Center for Genetics andInherited DiseasesCollege of Medicine and Medical SciencesArabain Gulf, University ManamaP.O.Box 26671) ;TAHA,Safa (Department of Molecular MedicineHH Princess Al-Jawhara Center for Genetics andInherited DiseasesCollege of Medicine and Medical SciencesArabain Gulf, University ManamaP.O Box 26671)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri
(57)
1. Një molekulë polipeptid e izoluar që ka sekuencë amino acide të SEQ ID NO: 3, për përdorim në trajtimin e:

a) kancerit;
b) sëmundjeve ose çrregullimeve neurologjike; ose
c) sëmundjeve ose çrregullimeve muskulare; ku

(i) doza efektive për trajtimin e kancerit është tek përqëndrimi prej 50 µg/ml; dhe
(ii) doza efektive për trajtimin e sëmundjeve ose çrregullimeve neurologjike ose sëmundjet dhe çrregullimet muskulare është tek përqëndrimi prej 500 pg/ml.

2. Një polipetid për përdorim sipas pretendimit 1, ku trajtimi i kancerit tësipërpërmendur është marrë nga një aktivitet apoptotik i polipeptidi në qelizat kanceroz, dhe ku trajtimi i sipërpërmendur i sëmundjeve dhe çrregullimeve neurologjike është marrë nga simulimi i diferencimeve të qelizave periferike të gjakut të gjitarit ose qelizat e trurit embrionike tek qelizat e nervit dhe gliale; dhe ku trajtimi i sipërpërmendur i sëmundjeve dhe çrregullimeve muskulare është marrë nga stimulimi i diferencave të qelizave staminale periferike të gjakut tek qelizat muskulare.

3. Një polipeptid për përdorim sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku sëmundja ose çrregullimi neurologjikal i sipërpërmendur, ose sëmundjet dhe çrregullimet muskulare janëçrregullime neuromuskulare si Sëmundja Alzaimerit, sëmundja e Parkinsonit, Skleroza Laterale Amiotrofike (ALS) dhe distrofiaMuskulare.

4. Një polipeptid për përdorim sipas pretendimit 1, **karakterizuar nga** njëaktivitet dualistik i cili është:

(i) një aktivitet apoptotik në qelizat e tumorit, ose
(ii) një aktivitet mbrojtës tek qelizat imune normale dhe aktiviteti i diferencuar në qelizat staminale periferike të gjakut dhe qelizat embrionike të trurit.

5. Një kompozim farmaceutik që përmban një molekulë polipeptidi që ka sekuencë amino acide SEQ ID NO: 3, dhe ndonjë ose më shumë transportues të pranueshëm farmaceutik, ndihmës, diluent ose ekscipient, për përdorim në trajtimin e:

a) kancerit;
b) sëmundjeve ose çrregullimeve neurologjike; ose
c) sëmundjeve ose çrregullimeve muskulare; ku

(i) doza efektive për trajtimin e kancerit është tek përqëndrimi prej 50 µg/ml; dhe
(ii) doza efektive për trajtimin e sëmundjeve ose çrregullimeve neurologjike ose sëmundjet dhe çrregullimet muskulare është tek përqëndrimi prej 500 pg/ml.

6. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 5, ku trajtimi i kancerit është marrë nga një aktivitet apoptik i polipeptidit të qelizave të kancerit; dhe ku trajtimi i sipërpërmendur i sëmundjeve dhe çrregullimeve neurologjike është marrë nga stimulimi i diferencimeve të qelizave staminale periferike të gjakut ose qelizave embrionike të trurit tek nervi dhe qelizat gliale; dhe ku trajtimi i sipërpërmendur i sëmundjeve dhe çrregullimeve muskulare është marrë nga stimulimi i diferencimeve të qelizave staminale periferike të gjakut tek qelizat e muskulit.

7. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas secilit pretendim 5 ose pretendim 6, ku sëmundjet dhe çrregullimet neurologjike të sipërpërmendura, ose sëmundjet dhe çrregullimet muskulare janë çrregullime neuromuskulare si Sëmundja e Alzaimerit, sëmundja e Parkinsonit, Skleroza Laterale Amiotrofike (ALS) dhe distrofia Muskulare.

8. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 5, **të karaktarizuar nga** një aktivitet potent dualistik i cili është:

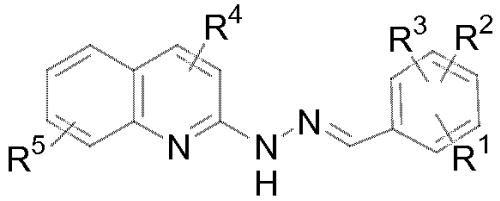
(i) një aktivitet apoptik në qelizat e tumorit, ose
(ii) një aktivitet mbrojtës i qelizave imune normale dhe aktivitet të diferencuar në qelizat staminale periferike të gjakut dhe qelizave embrionike të trurit.

9. Një metodë për stimulimin *in vitro* të diferencimit të qelizave staminale periferike të gjakut brenda qelizave të muskulit dhe nervit, që përmban kontaktin me ose prezantimin tek qelizat e sipërpërmendura tënjë molekule polipeptidi që ka sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 3; ose një kompozim farmaceutik që përmban molekulën e polipeptidit të sipërpërmendur.

10. Një metodë për stimulimin *in vitro*të diferencimit të qelizave të trurit embrionik brenda nervit ose qelizave gliale, që përmban lidhjen me ose prezantimin brenda qelizave të sipërpërmendura tënjë molekule polipeptidi që ka sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 3; ose një kompozim farmaceutik që përmban molekulë polipeptidi të sipërpërmendur.

(11) **10174**
(97) EP2934528 / 07/11/2018
(96) 13811633.0 / 20/11/2013
(22) 10/01/2019
(21) AL/P/ 2019/24
(54) **HIDRAZONE KINOLIL PER TRAJTIMIN E TURBERKULOZES DHE SEMUNDJEVE TE LIDHURA**
17/08/2021

(30) PTA 10665112 20/11/2012 PT
(71) TECNIMEDE-SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL, S.A.
Rua da Tapada Grande, n°, 2 Abrunheira, 2710-089 Sintra, PT
(72) ALMEIDA FERREIRA, Ana Lúcia (Rua de São Gregório 7C, P-2500-065 São Gregório CLD); LOPES, Ana Sofia (Rua Comandante Carvalho Araújo N.º 74Sete Casas, P-2670-540 Loures); PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio (Rua Sargento José Paulo dos Santos N.º 8, P-1800-331 Lisboa); EUFRÁSIO PEDROSO, Pedro Filipe (Rua Joaquim Rocha Cabral N.º 14 - 9º B, P-1600-075 Lisboa); DE ALMEIDA PECORELLI, Susana Marques (Rua Camilo Pessanha 138Murches, P-2755-254 Alcabideche) ;CAIXADO, Carlos (Rua Senhora do Socorro N.º 5Longo da Vila, P-2640-433 Mafra)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
(57)
1. Njëpërbërje e formulës së përgjithshme (Ia)



(Ia)

për përdorim në trajtimin dhe/ose ndalimin e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* Mykobakteria jotuberkulozë dhe/ose të shkaktuara nga *Mykobakterium leprae*, ku R^1, R^2 dhe R^3 janë secili në nënyrë të pavarur nga njëri-tjetri, hidrogjen, (C_1-C_4) alkil, hidroksil, halogjen, metoksi ose acid metoksiacetik;
dhe R^4 dhe R^5 janë secili në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri, hidrogjen ose (C^1-C^4) alkil,
ose një kripë, ester ose tretës i tyre të pranueshëm farmaceutike.

2. Njëpërbërje për përdorim sipas pretendimint 1 në trajtimin dhe/ose ndalimin e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC)* Mykobatkeria jotuberkuloz dhe/ose të shkaktuara nga *Mykobakterium leprae,* ku përbërja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej 5-bromo-2-hidroksibenzaldehide 2-kinolinilhidrazone dhe 2-hidroksibenzaldehide-(4-metil-2-kinolinil)hidrazone, ose një kripë, ester ose tretës të tyre të pranueshëm farmaceutik.

3. Njëpërbërje për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2 në trajtimin dhe/ose ndalimn e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga*Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* Mykobakteria jotuberkulozë dhe/ose të shkaktuar nga *Mykobakterium leprae* qëështë në formën e një kripe, esteri ose tretësi të pranueshëm farmaceutik.

4. Një kompozim farmaceutik për përdorim në trajtimin dhe/ose ndalimn e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* Mykobakteria jotuberkulozë dhe/ose e shkaktuar nga *Mykobakterium leprae,* ku përmbahet të paktën njëpërbërje e Formulës (Ia) sic përcaktohet tek ndonjë nga pretendimet 1 deri 3, ose një kripë, ester ose tretës i pranueshëm farmaceutik dhe të paktën një ekzipient i pranueshëm farmaceutik.

5. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 4, në trajtimin dhe/ose ndalimin e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* nga Mykobakteria jotuberkulozë dhe/ose të shkaktuar nga *Mykobakterium leprae* ku tuberkulozi përfshin *sëmundje të shkaktuara nga tuberkulozë rezistencë-multidrog (MDR-TB).*

6. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 5 në trajtimin dhe/ose ndalimn e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* nga Mykobakteria jotuberkulozë dhe/ose të shkaktuar nga *Mykobakterium leprae* ku tuberkulozi në fjalëështë zgjedhur nga grupi i përbërë prej sëmundjes primare të tuberkulozës, sëmundje tuberkulozës post-primare pleuro-pulmonare, sëmundje tuberkulozës post-primare ekstra-pulmonare duek përfshirë të paktën një organ ose sistem të një gjitari.

7. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 5, në trajtimin dhe/ose ndalimin e tuberkulozës dhe sëmundjes të shkaktuar nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* Mykobakteria jotuberkulozë dhe/ose të shkaktuar nga *Mykobakterium leprae*ku sëmundja e shkaktuar nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC)* përfshin infeksionin e shkaktuar nga ormanizmat e grupit të zgjedhur nga *Mykobakterium tuberkulozë*(Mtb), *Mykobakterium bovis*, *Mykobakterium afrikanum*, *Mykobakterium canetii* dhe *Mykobakterium microti.*

8. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 5, në trajtimin dhe/ose ndalimin e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* mykobakterium jotuberkulozë dhe/ose të shkaktuara nga *Mykobakterium leprae* ku sëmundja e shkaktuar nga mykobakteria jo-tuberkulozë (NTM) përfshin infeksion të shkaktuar nga organizmat e grupit të zgjedhur nga *Mycobacterium avium* Complex (MaC), *Mycobacterium smegmatis,Mycobacterium gordonae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium terrae, Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacteriumvaccae, Mycobacterium marinum, Mycobacterium lentiflavum, Mycobacterium fortuitum, Mycobacteriumchelonae, Mycobacterium abscessus, Mycobacterium intracellulare* dhe*Mycobacterium avium.*

10. Një kompozim farmaceutik ose përdorim sipas ndonjë nga pretendimet 4 deeri 8, në tratjimin dhe/ose ndalimin e tuberkulozës dhe sëmundjeve nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* mykobakteria jotuberkuloz dhe/ose të shkaktuar nga *Mykobakterium leprae*ku grupi i trajtimit janë pacientë me ndonjë gjëndje imunodepresive.

11. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 4 deri 1, në trajtimin dhe/ose ndalimin e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse (*MTbC),* mykobakteria jotuberkulozë dhe/ose të shkaktuar nga *Mykobakterium leprae*ku kompozimi është në formën e tabletës, tabletës së veshur, mikrokapsulë, kapsulë e butë, kapsulë e fortë, pilulë, supozitor, pudër, solucion, suspecione, aerosol, shurup, me pika, krem, pastë, xhel, pomadë, tretës, në formën e buzëkuqit dhe/ose spraj.

12. Një kompozim farmaceutik për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet 4 deri 10, në trajtimin dhe/ose ndalimin e tuberkulozës dhe sëmundjeve të shkaktuara nga *Mykobakterium tuberkulozë*Komplekse

(*MTbC)*, mykobakteria jotuberkulozë dhe/ose të shkaktuar nga *Mykobakterium lepra*eku trajtimi përmban administrimin e kompozimit farmaceutik tek një gjitar në një dozë ditore ndërmjet 0.01 mg/kg të peshës së trupit dhe 5000mg/kg të peshës së trupit.

(11) **10175**
(97) EP3178851 / 29/04/2020
(96) 16206265.7 / 30/03/2011
(22) 16/07/2020
(21) AL/P/ 2020/460
(54) **Antitrupat anti-CD40**
20/08/2021
(30) 319574 P 31/03/2010 US
(71) Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
(72) SINGH, Sanjaya (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.P.O. Box 368900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368); LITZENBURGER, Tobias (Boehringer Ingelheim GmbH Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein); BARRETT, Rachel (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.P.O. Box 368900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368); BRODEUR, Scott (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.P.O. Box 368900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368) ;CANADA, Keith A. (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.P.O. Box 368900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06877-0368)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri
(57)
1. Një antitrup njerëzor anti-CD40 që ka një zinxhir të rëndë të ndryshëm dhe një zinxhir të lehtë të ndryshëm që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO:53 dhe SEQ ID NO:52, respektivisht, ku antitrupi përmban një pjesë Fc immunoglobulin njerëzor dhe ku antitrupi është një antitrup IgG1

2. Antitrupi anti-CD40 njerëzor sipas pretendimit 1 që ka një zinxhir të lehtë që përfshin sekuencat amino acide të SEQ ID NO: 31 dhe një zinxhir të rëndë që përmban sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33 ose SEQ ID NO: 35.

3. Antitrupi anti-CD40 njerëzor sipas pretendimit 1 ose 2, ku antitrupi ka një mutacion Leu234Ala dhe Leu235Ala në rajonin Fc.

4. Antitrupi anti-CD40 njerëzor i ndonjë nga pretendimet 1-3 për përdorim në trajtimin ose përmirësimin e një sëmundje ose crregullimi tek një gjitar.

5. Antitrupi anti-CD40 njerëzor për përdorim si tek pretendimi 4, ku sëmundja ose crregullimi është I zgjedhur nga grupi që konsiston në: sëmundjen organ I transplatuar kunder pritësit, sëmundje autoimmune ose inflamatore, dhe kancer CD40-I shprehur.

6. Antitrupi anti-CD40 njerëzor për përdorim sipas pretendimit 5, ku sëmundja autoimune ose inflamatore është zgjedhur nga grupi i përbërë prej artritit rheumatoid, sklerozës së shumëfishtë, glomerulonefritit lupus proliferativ, sëmundjes inflamatore të zorrëve (IBD), psoriazës, purpura trombocitopenike idiopatike

(ITP), Sëmundjes së Crohn dhe lupusit eritematoz sistemik (SLE), Tiroiditit Hashimoto, miksoedema primare, tirotoksikozë/sëmundjes së Graves, anemis së rrezikshme, gastritit atrofik autoimune, karditit autoimun, sëmundjes së Addison, menopauzës së parakohshme, diabetit mellitus të llojit 1, sindromës së Goodpasture, miastenia gravis, anemis hemolitike autoimune, leukopenis idiopatike, cirrozës biliare primare, hepatit kronik aktiv (HBs Ag negativ), cirrozës kriptogjenike, sindromës së Sjogren, dermatomiozitit, sklerodermës, sëmundjes lidhëse të indeve të përziera, lupusit eritematoz diskoid, dhe vaskulitit sistemik.

7. Antitrupi anti-CD40 njerëzor për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 4-6, për përdorim me një agjent të dytë terapeutik.

8. Antitrupi anti-CD40 njerëzor për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 4-7, ku antitrupi i sipërpërmendur është administruar nga një rrugë parenterale, rrugë intravenoze ose rrugë subkutane të administrimit.

9. Një kompozim farmaceutik që përfshin: (i) antitrupin anti-CD40 njerëzor e pretendimeve 1-3; dhe (ii) një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm; dhe ku antitrupi është opsionalisht i konjuguar te një agjent i dytë.

10. Një polinukleotid i izoluar si një sekuencë që shifron një antitrup anti-CD40 njerëzor që ka zinxhirin e rëndë të pjesës së sekuencës amino acide të SEQ ID NO: 53 dhe zinxhirin e lehtë të pjesës së sekuencës amino acide të lehtë SEQ ID NO: 52, ku antitrupi përmban një imunoglobulin njerëzore pjesës Fc ku antitrupi është një antitrup IgG1.

(11) **10176**
(97) EP3206684 / 17/06/2020
(96) 15778958.7 / 13/10/2015
(22) 30/07/2020
(21) AL/P/ 2020/489
(54) **PERBERESI I DERIVUAR-PIRAZOLINE DHE PERDORIMI I TIJ NE NJE REGJIM DOZE JAVORE KUNDER INFLAMACIONIT DHE DHIMBJES QE RRJEDH NE SEMUNDJEN E PERBASHKET DEGJENERATIVE TEK GJITARET**
20/08/2021
(30) 14382396 16/10/2014 EP
(71) Ecuphar N.V.
Legeweg 157 bus I, 8020 Oostkamp, BE
(72) HOMEDES-BEGUER, Josep (Mare de Déu de Montserrat 221, 08041 Barcelona) ;SABATE-ELIAS, David (Mare de Déu de Montserrat 221, 08041 Barcelona)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri
(57) 1. Përbërësi E-6087 për përdorim në trajtimin e dhimbjes dhe inflamacionit të shoqëruar tek sëmundjet ose kushtet e përbashkëta degjenerative tek qentë, në një mbatje e regjimit te dozës njëherë në javë nga 1 deri 6 mg/kg të peshës trupore.

2. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 1 ku mbajtja e regjimit të dozës njëherë në javë është nga 1.5 deri 4.5 mg/kg të peshës trupore.

3. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2 ku mbajtja e regjimit të dozës njëherë në javë është nga 4 mg/kg ose 2 mg/kg të peshës trupore.

4. Përbërësi për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse ku përdorimi i përmendur përfshin një dozë ngarkimit primare.

5. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 4 ku doza e ngarkesës është rreth 2 deri 12 mg/kg te peshës trupore, në mënyrë të preferuar rreth 3.5 deri 9 mg/kg.

6. Përbërësi për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet 4 deri 5 ku doza e ngarkesës është 8 mg/kg të peshës trupore.

7. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 6 ku doza e ngarkesës e 8 mg/kg të peshës trupore konsiston në një dozë prej 8 mg/kg ose dy doza prej 4 mg/kg.

8. Përbërësi për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet 4 deri 5 ku doza e ngarkesës është 4 mg/kg të peshës trupore.

9. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 8 ku doza e ngarkesës e 4 mg/kg të peshës trupore konsiston në një dozë prej 4 mg/kg ose dy doza prej 2 mg/kg.

10. Përbërësi për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet 6 ose 7 ku doza e ngarkesës është 8 mg/kg të peshës trupore dhe regjimi i dozës njëherë në javë është 4 mg/kg të peshës trupore.

11. Përbërësi për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet 8 ose 9 ku doza e ngarkesës është 4 mg/kg të peshës trupore dhe regjimi i dozës njeherë në javë është 2 mg/kg të peshës trupore.

12. Përbërësi për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, ku sëmundja ose kushtet e përbashkëta degjenerative është një sëmundje ose gjëndje artritis-e lidhur, në mënyrë të preferuar sëmundja është osteoartriti ose gjëndja është calim.

13. Përbërësi për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse për trajtimin e dhimbjes- dhe inflamacionit- të shoqëruar kronik tek sëmundjet ose kushtet e përbashkëta degjenerative tek qentë.

14. Përbërësi për përdorim sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse për trajtimin e dhimbjes- dhe inflamacionit të shoqëruar akutë tek sëmundjet ose kushtet e përbashkëta degjenerative tek qentë.

15. Një kompozim farmaceutik që përmban përbërësit E-6087 dhe të paktën një ekzipient të pranueshëm farmaceutik për përdorim në trajtimin e dhimbjes dhe inflamacionit të shoqëruar tek sëmundjet ose kushtet përbashkëta degjenerative tek qentë tek një mbajtje regjimit javore të dozës nga 1 deri 6 mg/kg të peshës trupore.

(11) **10177**
(97) EP3073997 / 03/06/2020
(96) 14803118.0 / 26/11/2014
(22) 02/09/2020
(21) AL/P/ 2020/589
(54) **KOMPOZIMI FARMACEUTIK, QE PERMBAN GRIMCAT E LIDHESIT FOSFAT**
20/08/2021
(30) 13194632 27/11/2013 EP and 14156793 26/02/2014 EP
(71) Vifor (International) AG
Rechenstraße 37, 9001 St. Gallen, CH
(72) CHOFFLON, Laurent (Triemlistrasse 135, 8047 Zürich) ;PHILIPP, Erik (Schwalbenstrasse 1, 9320 Arbon)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri
(57)

1. Një kompozim farmaceutik për administrimin oral, që përmban një lidhës fosfat, lidhësi fosfat i përmendur që përmban grimcat që kanë një shpërndarës madhësisë e grimcës, ku të paktën 40 % të grimcave që ka një madhësi grimce brenda vargut nga 4 deri 200 µm, d50 është në vargun ndërmjet 40 µm deri 100 µm, dhe ku grimcat lidhësi fosfat përmban një përzierës të hekurit (III)-oksihidrokside, sukrozë dhe një ose më shumë niseshte, kompozimi farmaceutik i cili është një tabletë e kompresuar ose një tabletë i përtypur.

2. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 1, i cili përmban një përzierës të niseshtes.

3. Një tabletë e kompresuar sipas pretendimit 1, i cili përmban oksihidrokside sukroferik si një grimcë e lidhësit të fosfatës dhe të paktën një ekzipient të pranueshëm farmaceutik më tepër, dhe ku të paktën 40%, ose të paktën 60%, ose të paktën 80%, ose të paktën 90% të grimcave në shpërndarësin e madhësisë së lidhësit fosfatë në tabletë janë ndërmjët 4 deri 200 µm, ose ndërmjet 5 deri 160 µm, ose ndërmjet 21 deri 160 µm.

4. Një tabletë e kompresuar sipas pretendimit 1, i cili përmban oksihidrokside sufronik si një grimcë lidhësi fosfat, dhe të paktën një ekzipient të pranueshëm farmaceutik, dhe ku grimca lidhësit fosfat ka një shpërndarje të madhësisë së grimcës me një d50 ndërmjet 40 µm deri 80 µm ose ndërmjet 42 µm deri 75 µm.

5. Një tabletë e kompresuar sips ndonjë nga pretendimet 1 deri 4, ku grimca lidhësit fosfat ka një shpërndarje të madhësisë së grimcave me një d50 ndërmjet 40 µm deri 80 µm dhe ku të paktën 60%, ose të paktën 80% e grimcave të shpërndarjes së madhësisë së grimcave të lidhësit fosfat në tabletë janë ndërmjet 4 deri 200 µm ose ndërmjet 5 deri 160 µm ose ndërmjet 21 deri 160 µm.

6. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 1 ku një ose më shumë ose të gjitha nga vecorit vijuese janë përmbushur:

i) fortësia e tabletës është ndërmjet 70 deri 250 N, sic është matur në përputhje me Farmacopeia Europiane 01/2008:20908 duke përdorur tester të forcës dërmuese Schleuniger,
ii) shkrifja e tabletës është ndërmjet 0% deri 7% ose ndërmjet 0.05% deri 7%, sic është matur në përputhje me Farmacopeia Europiane 01/2010:20907 me një shkrifje Roche,
iii) tableta ka një kohë shpërbërje më pak se 30 min, ose ndërmjet 5 deri 20 min, sic është matur sipas Farmacopeia Europiane 04/2011:20901 me pajisje standarte (testues shpërbërje Sotax DT3),
iv) diametri i tabletës është ndërmjet 16 mm deri 30 mm, pesha e tabletës është ndërmjet 1500 mg deri 3000 mg (në mënyrë të preferuar 2000 deri 3000 mg) dhe trashësia e tabletës është ndërmjet 4.5 mm dhe 7.5 mm.

7. Një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 1 ose 6, ku grimcat e lidhësit fosfat përmban oskihidrokside sukroferik, dhe ku një ose më shumë ose të gjitha vecoritë vijuese janë përmbushur:

i) të paktën 80% e grimcave në shpërndarjen e madhësisë së grimcave të lidhësit fosfat janë ndërmjet 4 deri 200 µm,
ii) fortësia e tabletës është ndërmjet 70 deri 250 N, sic është matur sipas Farmacopeia Europiane 01/2008:20908 duke përdorur një tester të forcës dërmuese Schleuniger.
iii) shkrifja e tabletës është ndërmjet 0% deri 7% sic është matur në përputhje me Farmacopeia Europiane 01/2010:20907 me një shkrifje Roche,
iv) tableta ka një kohë shpërbërje më pak se 30 min, sic është matur sipas Farmacopeia Europiane 04/2011:20901 me pajisje standarte (testues shpërbërje Sotax DT3),
v) diametri i tabletës është ndërmjet 16 mm deri 30 mm dhe pesha e tabletës është ndërmjet 1500 mg deri 3000 mg dhe trashësia e tabletës është ndërmjet 4.5 mm dhe 7.5 mm,
vi) tableta përmban ndërmjet 1500 mg deri 3000 mg të oskihidrokside sukroferik.

8. Një kompozim farmaceutik sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse 1, 6 dhe 7, i cili është direkt i kompresuar tek tableta farmaceutike.

9. Një kompozim farmaceutik sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse 1, 6, 7 dhe 8, ku grimcat e lidhësit fosfat përfaqësojmë më tepër se 65 % të peshës totale të tabletës (nga pesha në një bazë peshe të thatë).

10. Një kompozim farmaceutik, sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, i cili përmban më tepër se 80% të grimcave të lidhësit fosfat oksihidrokside sukroferik me peshë totale të kompozimit farmaceutik (nga pesha e një baze të peshës së thatë).

11. Një kompozim farmaceutik, sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, i cili përmban më tepër se 95% të grimcave të lidhësit fosfat oksihidrokside sukroferik të peshës totale të kompozimit farmaceutik (nga pesha e një baze të peshës së thatë).

12. Një kompozim farmaceutik, sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, ku forma e dozës së vetme orale përmban ndërmjet 800 mg deri 3500 mg të oksihidrokside sukroferik.

13. Një kompozim farmaceutik, sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, ku forma e dozës së vetme përmban ndërmjet 2000 mg deri 3000 mg të oksihidrokside sukroferik.

14. Një kompozim farmaceutik, sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, ku forma e dozës orale të vetme përmban 2500 mg të oksihidrokside sukroferik.

15. Një kompozim farmaceutik sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, që përmban të paktën një ekzipient të pranueshëm farmaceutik.

16. Një kompozim farmaceutik, sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse për përdorim në profilaksi dhe trajtimin e kushteve hiperfosfatemia, në vecanti tek pacientët me inuficencë renale kronike.

17. Një proces për prodhimin e një kompozimi farmaceutik sic përcaktohet tek ndonjë nga pretendimet paraprijëse, i cili përmban hapat e tharjes-me spraj të një pezulluesi ujor të grimcave të lidhësit fosfat, ku pezullimi ujor i grimcave të lidhësit fosfat është subjekt i atomizimit përpara tharjes - me spraj.

(11) **10178**
(97) EP3115676 / 05/08/2020
(96) 16175110.2 / 17/06/2016
(22) 28/09/2020
(21) AL/P/ 2020/657
(54) **ENE REZERVUAR ME VOLUM TE RRITUR DHE KAPACITET TE NGARKESES**
20/08/2021
(30) 201505375 19/06/2015 BE
(71) BASF SE and Van Hool NV
, 67056 Ludwigshafen, DE ;Bernard van Hoolstraat 58, 2500 Lier (Koningshooikt), BE
(72) Taeymans, Erik (Bernard Van Hoolstraat 58, 2500 Lier (Koningshooikt)) ;Bieker, Thorsten (Carl-Bosch Str. 38, 67056 Ludwigshafen Am Rhein)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri
(57)
1. Enë rezervuar (1) për ruajtjen dhe/ose transportimin e gazit dhe/ose lëngut, ena rezervuar (1) e cila përmban një kornizë dhe një enë rezervuar gjatësore, kryesisht cilindrike (2) që ka një kokë të përparme (13) dhe një kokë të prapme (13) të lidhur nga një guackë, dhe më tej e dhënë me një kapanxhë (10) dhe të paktën një valvul të jashtme (21), ku korniza përmban dy korniza laterale (4), në të cilën një kornizë e përparme (4) është bashkëlidhur tek ena rezervuar (2) afër kokës së përparme (13) të përmendur, dhe në të cilën një kornizë e prapme (4) është bashkëlidhur është bashkëlidhur tek ena rezervuar (2) afër kokës së prapme (13) të përmendur, ku korniza e përparme (4) e përmendur dhe korniza e prapme (4) e përmendur përmban më tej 2 ose 4 cepa që derdhen (7) secila, cepat që derdhen (7) që kanë hapje me ngritje, të përshtatur për kalimin e një bllokimi, ena rezervuar e cila (1) është minimuni 40 këmbë e gjatë, dhe ena rezervuar (1) e cila ka një volum të minimumit 50.000 I dhe një peshë bruto maksimale prej më shumë se 40,000 kg, deri në një maksimum 75,000 kg, **të karakterizuar në atë që** kokat e përparme dhe të prapme (13) zgjaten përpara një distancë nga kornizat e përparme dhe të prapme (4), distancë e cila nuk është më e gjerë se 40% të gjatësisë së enës së rezervuarit (2), dhe **në atë** që cepat që derdhen (7) të përmendur janë bërë nga një material hekuri me një kufizim elasticiteti prej të paktën 600 N/mm^2.

2. Ena e rezervuarit (1) sipas pretendimit 1, **të karakterizuar në atë që** tre qafë mbështetëse (19) janë vendosur në anën e poshtme të enës së rezervuarit:

- një në një distancë nga 1.6 m deri 2.2 m të kornizës së përparme;
- një tek një distancë nga 1.6 m deri 2.2 m të kornizës së pasme;
- një qëndrore nën enën rezervuar;

ku qafët mbështetëse (19) kanë një peshë të lirë prej 12 mm sipër sipërfaqes së poshtme të kornizës.

3. Ena rezervuar (1) sipas ndonjë nga pretendimet 1-2, **të karakterizuar në atë që** dy ose më shumë kapanxha (10) janë dhënë tek një guackë ose një fund i kokës të enës rezervuar (2).

4. Ena rezervuar (1) sipas ndonjë nga pretendimet 1-3, **të karakterizuar në atë që** një ose më shumë valvula janë dhënë tek një fund i kokës (13), ose tek ana e majta dhe/ose e djathtë e enës rezervuar.

5. Ena rezervuar (1) sipas ndonjë nga pretendimet 1-4, **të karakterizuar në atë që** një prirje e lehtë është dhënë tek ena rezervuar, në drejtimin gjatësor.

6. Ena rezervuar (1) sipas ndonjë nga pretendimet 1-5, **të karekterizuar në atë që** ena rezervuar është e izoluar dhe/ose e përshtatur për t'u ngrohur.

7. Përdorimi i një ene rezervuar (1) për transportin intermodale, të paktën duke përfshirë transportin me tren, dhe në të cilin ena rezervuar (1) korrespondon tek ndonjë nga pretendimet 1 – 6, përdorimi i përmendur që përmban:

- trajtimin dhe manovrimin e enës së rezervuarit (1) tek një terminal rezervuar i parë, dhe
- transportin e enës rezervuar (1) të mbushur me tren, nga terminali rezervuarit të parë drejt një terminali rezervuari të dytë, gjatë së cilës ena rezervuar (1) është dhënë tek shasia e modulit të vagonit të rezervuarit që është përshtatur për marrjen e enës së rezervuarit (1).

ku, gjatë transportit të përmendur me tren, vetëm një enë rezervuari (1) është dhënë tek moduli i vagonit të rezervuarit, ena rezervuar (1) e cila është mbushur me një peshë bruto prej të paktën 40000 kg, dhe ku ena rezervuar (1) është e ndarë nga moduli vagonit rezervuar, tek terminali rezervuar i parë ose i dytë për mbushjen, zbrazjen, lëvizjen në terren, riparimin, ose pastrimin e enës rezervuar.

8. Përdorimi sipas pretendimit të mëparshëm 7, që përmban më tej hapat e trajtimit dhe zbrazjes së enës rezervuar (1) tek terminali rezervuar i dytë i përmendur, ku ena rezervuar bosh (1) është transportuar e ndarë tek një objekt mirëmbajtje dhe pastrimi, brenda shasis të një mjeti të ndarë të rëndë rrugor që është i përshatur për marrjen e enës rezervuar (1).

9. Përdorimi sipas ndonjë nga pretendimet 7-8, ku ena rezervuar (1) e përmendur është mbushur me një lëng që ka një dendësi ndërmjet 1.0 kg/l dhe 1.7 kg/l.

(11) **10179**
(97) EP3645303 / 29/07/2020
(96) 19730960.2 / 20/05/2019
(22) 29/09/2020
(21) AL/P/ 2020/660
(54) **ETIKETE TERMOADHEZIVE ME EFEKTE GRAFIKE TE STAMPUAR DHE NJE METODE PER PRODHIMIN E TE NJEJTES**
20/08/2021
(30) 201800005618 23/05/2018 IT

(71) Stilscreen S.r.l.
Via Dell'Artigianato, 35/37, 20882 Bellusco (Monza Brianza), IT
(72) ACATTI, Milena (Via Mascagni 9, 20060 Trezzano Rosa (Milano))
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri
(57)
1. Etiketë termoadhezive me efekte grafike te trupëzuara që përmban:

- një element mbështetës (2) të dhënë më një faqje të parë (2a), substancialisht e shesht, dhe një faqe të dytë (2b) që ka një pjesë të trupëzuar (5) që përcakton një model të paracaktuar në mënyrë që të përcaktohet, në faqen e dytë (2b) të përmendur, një ndryshim i vakumit (5a) dhe fryrjes (5b); pjesa e trupëzuar që është bërë nga materiale silikon të katalizuara;
- një element i transferueshëm (3) i dhënë me:

një pjesë grafiku (3a) i dhënë me të paktën një shtresë polimerik (7), të përbërë nga rrëshirë poliuretanë, të formuar direkt tek faqja e dytë (2b) të elementit mbështetës të përmendur (2) dhe kundër-forma tek ajo për të mbuluar fryrjet (5b) dhe të mbush vakumet e saj (5a), një pjesë adhezive (3b) e dhënë me të paktën një shtresë adhezieve (12);

- **të karakterizuar në atë që** shtresa poliuretanë (7) është bërë nga një rëshirë poliuretanë me komponentë-të vetëm të thatë i cili është jo-i katalizuar dhe jo i nderlidhur.

2. Etiketa termoadhezive sipas pretendimit 1, **të karakterizuar në atë që** pjesa grafike (3a) e përmendur e elementit të transferueshëm (3) përmban një shumicë të shtresave polimerik mbivendosur (7) të ndara kështu:

- një shtresë polimerike mbrojtëse (8) të bërë nja një rëshirë poliuretanë i formuar direkt tek faqja e dytë (2b) të elementit mbështetës (2) dhe i dhënë me ndryshimet e përmendura të vakumit dhe fryrjeve;
- një ose më shumë shtresa polimerike të ngjyrosura (9) të bërë nga një rëshirë poliuretanë dhe i formuar në vazhdimësi në mënyrë që të mbivendoset, ku secili nga shtresat polimerik të ngjyrosura (9) është dhënë me një faqe të sheshtë (9a) larg nga shtresa polimerike të mbrojtjes (8); shtresa polimerike mbrojtëse (8) e përmendur dhe një ose më shumë shtresa polimerike të ngjyrosura (9) që janë të gjitha të bera nga rëshirë poliuretanë komponent-i vetëm i thatë dhe jo-i katalizuar.

3. Shtresa termoadhezive sipas pretendimit 1 ose 2, **të karakterizuar në atë që** pjesa grafike (3a) e elementit të transferueshëm (3) përmban një shtresë pengesë (10) të bërë nga materiale të stampuar polimerik jo-i katalizuar tek të paktën një shtresë polimerike (7) të përmendur.

4. Etiketa termoadhezive sipas ndonjë nga pretendimet paraprijëse, **të karakterizuar në atë që** pjesa grafike (3a) e elemntit të transferueshëm (3) përmban një shtresë polimerike më tej (11) të ndërfutur ndërmjet të paktën një shtresë polimerike (7) të përmendur dhe shtresës adhezive (12) të përmendur, në mënyrë të preferuar ndërmjet shtresës pengesë (10) të përmendur dhe shtresës adhezive (12) të përmendur.

5. Metoda për prodhimin e një etiketë termoadhezive me efekte grafike të trupëzuara të dhënë me një element mbështetës (2) dhe një element të transferueshëm (3);
metoda e përmendur që përmban hapat e:

- prodhimi i elementëve (3) nga mënyra e

sigurimi i një trupi bazë (4) të dhënë me një faqe të parë (4a) dhe një faqe të dytë (4b);

një hap stampimi serigrafi të një modeli të paracaktuar tek faqja e dytë (4b) të trupit bazë (4), të bërë me një shtresë të bojës së silikonit (6) të dhënë me një agjent katalizues në mënyrë për të realizuar, tek faqja e dytë (4b), një ndryshim të vakumit (5a) dhe fryrjeve (5b);

një hap i thatë dhe katalizues i bojës së silikonit (6), i kryer tek një temperaturë më e lartë se 120°C;

- prodhimin e një pjese grafike (3a) të elementëve të transferueshëm (3) me anë të

të paktën një hap stampimi serigrafi të të paktën një rëshire poliuretanë komponent-i vetëm, i lirë nga agjentët katalizator dhe agjentët e ndërlidhur, në faqen e dytë (4b) të trupit të bazës (4), në mënyrë që të realizojë një shtresë polimerike (7) që mbulon fryrjet e saj (5b) dhe mbush vakument e saj (5a);

të paktën një hap të thatë, të kryer tek një temperaturë ndërmjet 60 dhe 110°C;

- prodhimin e një pjese adhezive (3b) të elementëve të transferueshëm (3) me anë të një hapi stampimi të një rëshire termoadhezive tek pjesa grafike (3b) e përmendur të një elementi të transferueshëm (3).

6. Metodë sipas pretendimit 5, **të karakterizuar në atë që** hapi i përmendur i stampimit serigrafi të të paktën një rëshire poliuretanë komponent-i vetëm i lirë nga agjentët katalizatorë dhe agjentët e ndërlidhur përmbajnë stampime në faqen e dytë (4b) të trupit bazë (4) një rëshirë poliuretanë komponent-i vetëm i parapolimerizuar i cili është shpërbërë tek një tretës; hapi tharës i përmendur që shkakton një avullim të tretësit të përmendur dhe një forcim të rëshirës poliuretanë komponent të vetëm.

7. Metoda sipas pretendimit 5 ose 6, **të karakterizuar në atë që** të paktën një hap stampimi serigrafi të përmendur në prodhimin e pjesës grafike (3a) përmban:

- një hap të parë stampimi erfigrafi të të paktën një rëshire poliuretanë transparante në mënyrë për të dhënë një shtresë polimerike mbrojtëse (8) të dhënë me ndryshimet e vakumeve (5a) dhe fryrjeve (5b);
- një hap tharës i parë, i kryer tek një temperaturë ndërmjet 60 dhe 110°C, në mënyrë të preferuar rreth 90°C;
- një ose më shumë hapa stampimi serigrafi të dytë të një ose më shumë rëshirave poliuretanë të ngjyrosura, të kryer në mënyrë për të prodhuar një ose më shumë shtresa polimerike të ngjyrosura (9) secila e dhene me nje faqe te sheshte (9a) larg nga shtresa mbrojtëse (8);
- një ose më shumë hapa tharës të dytë korrespondues të kryer duke ndjekur secilin hap stampimi të dytë dhe të kryer tek një temperaturë ndërmjet 60 dhe 110°C, në mënyrë të preferuar për rreth 90°C, ku rrëshira poliuretanë e ngjyrosur dhe transparente janë bazuar në tretës të rëshirës komponent të vetëm të lirë nga agjentët katalizator dhe agjentët e ndërlidhur.

8. Metoda sipas ndonjë nga pretendimet 5 deri 7, **të karakterizuar në atë që** prodhimi i një pjese grafike (3a) i elementëve të transferueshëm (3) përmban:

një hap stampimi serigrafik të të paktën një poliuretan elastik tretës-i bazuar, rëshirë komponent-i vetëm, i lirë nga agjentët katalizator dhe agjentët e ndërlidhur, nnjë

një hap tharës, i kryer tek një temperaturë ndërmjet 60 dhe 110°C, në mënyrë që të shkaktojë avullimin e tretësit dhe forcimin e rëshirës poliuretanë.

9. Metoda sipas pretendimit 8, **të karakterizuar në atë që** ajo përmban dy hapa stampimi serigrafi të një rëshire poliuretanë elastike të kryer në vazhdimësi me hapat respektivë tharës ndërmjet një dhe tjetrës.

10. Metoda sipas ndonjë nga pretendimet 5 deri 9, **të karakterizuar në atë që** hapi i përmendur i prodhimit të një pjese grafike (3a) të elementit të transferueshëm (3) përmban me tej:

të paktën një hap stampimi serigrafi të një shtrese pengese (11), të bërë nga një material polimerik tek të paktën një shtrese polimerike të përmendur (7), ku materiali polimerik i përmendur është përzier me pudrën karbon dhe e lirë nga agjentët katalizatorë dhe agjentëve të ndërlidhur;

një hap i thatë, i kryer tek një temperaturë ndërmjet 60 dhe 110°C.

11. Metoda sipas pretendimit 10, **të karaterizuar në atë që** përmban të paktën tre hapa stampimi serigrafi të shtresës së pengeses së përmendur (11).

(11) **10173**
(97) EP2908208 / 19/08/2020
(96) 14200351.6 / 24/12/2014
(22) 13/11/2020
(21) AL/P/ 2020/765
(54) **Pajisje vizualizimi**
17/08/2021
(30) 201314144748 31/12/2013 US
(71) Optelec B.V.
Breslau 4, 2993 LT Barendrecht, NL
(72) Auger, Robert (20 Des Mesanges, Verdun, Québec H3E 1W2); Vugts, Johannes Jacobus Antonius Maria (Gerberalaan 60, 2671 KE Naaldwijk) ;Illing, Ivar (Vredehofstraat 34a, 3062 TC Rotterdam)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri
(57)

1. Pajisje (10) për të kapur dhe shfaqur një imazh të një objekti (12), pajisja e përmendur përmban (10):

një kornizë (16),

një trup (18) i lidhur me kornizën (16) dhe që përmban një ekran (28) për shfaqjen e imazhit të objektit;

të paktën një sensor optik (26) për kapjen e imazhit të objektit (12), do të thotë për lëvizjen e kornizës në raport me një sipërfaqe të objektit (12) në një drejtim të pare dhe

mjete për lëvizjen e sensorit optik (26) dhe ekranit (28) krahasuar me kornizën (16) në një drejtim të dytë, përkthyes, ku mjetet për lëvizjen e kornizës përfshin të paktën një rul (22) dhe të paktën një trung (20) i lidhur në mënyrë të rrotullueshme me të paktën një rul (22), i tillë që trupi (18) lejohet të shkojë nga një pozicion i mbyllur në të cilin është thelbësisht paralel me të paktën një trung (20), në një pozicion të hapur.

2. Pajisja (10) e pretendimit 1, në të cilin sensori optik (26) dhe ekrani (28) lëviz në tandem.

3. Pajisja (10) sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-2, ku sensori optik (26) është i bashkangjitur në një sipërfaqe të pasme të ekranit (28) ose në një pllakë (24) të pozicionuar prapa ekranit (28); mundësisht ku sensori optik (26) mund të jetë i lëvizshëm në krahasim me kornizën (16).

4. Pajisja (10) sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-3, në të cilin drejtimi i dytë është paralel me ekranin (28).

5. Pajisja (10) sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-4, në të cilin ekrani (28) është i lëvizshëm nga pajisja (10); në të cilin ekrani (28) është integral me një kompjuter tabletë; dhe/ose në të cilin ekrani (28) është një ekran me prekje.

6. Pajisja (10) sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-5, dhe që përmban më tej:
kontrollet e lidhura me kornizën (16) dhe/ose ekranin për kontrollimin e ekranit (28), lëvizjen e pajisjes dhe/ose sensorin optik (26).

7. Pajisja (10) e çdonjërit prej pretendimeve 1-6, në të cilin mjetet për lëvizjen e kornizës (16) nëpër një sipërfaqe të objektit (12) në drejtimin e parë përcakton një rrafsh, dhe ekrani (28) ka një pozicion të parë në përgjithësi paralele me rrafshin, dhe një pozicion të dytë në një kënd me rrafshin, në mënyrë të preferueshme në të cilin këndi është nga 30 gradë në 70 gradë.

8. Pajisja (10) sipas çdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, në të cilin të paktën një trung (20) ka skaje të lakuara lart dhe/ose është i pajisur me një sipërfaqe të ulët të fërkimit.

9. Pajisja (10) sipas cdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, në të cilin mjetet për lëvizjen e sensorit optik (26) në lidhje me kornizën (16) përfshinin një rrëshqitje (48).

10. Pajisja (10) sipas cdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, ku drejtimi i dytë është thelbësisht pingul me drejtimin e parë.

11. Pajisja (10) sioas cdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, dhe që përmban më tej:
një rregullim ndriçimi (56) për ndriçimin e objektit (12).

12. Pajisja (10) sipas cdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, dhe që përmban më tej:
një sensor i dytë optik (26) i cili mund të lëvizet në krahasim me kornizën (16).

13. Pajisja (10) sipas cdonjërit pre pretendimeve të mësipërme, në të cilin të paktën një nga mjetet për lëvizjen e kornizës (16) nëpër një sipërfaqe të objektit (12) në një drejtim të parë dhe mjetet për lëvizjen e sensorit optik (26) në lidhje me kornizën (16) në një drejtim të dytë është i motorizuar.

15. Pajisja (10) sipas cdonjërit prej pretendimeve të mësipërme, në të cilin pajisja (10) ka një peshë në kufijtë nga 700 gram deri në 10 kilogramë.

16. Një metodë e formimit të një pajisjeje për shfaqjen e një imazhi të një objekti (12), metoda përfshin:

formimin e një kornize (16) e cila mund të lëvizë në krahasim me një sipërfaqe të objektit (12) me të paktën një rul (20) dhe të paktën një trung (20); dhe lidhja e një trupi me të paktën një sensor optik (26) dhe një ekran (28) me kornizën (16) në mënyrë që të mund të lëvizë në lidhje me kornizën (16) në një drejtim të dytë, translacional.

(11) **10182**
(97) EP3532708 / 08/09/2020
(96) 18740646.7 / 11/06/2018
(22) 19/11/2020
(21) AL/P/ 2020/782
(54) **MAKINERI TERMIKE E KRIJUAR PËR TË REALIZUAR CIKLE TERMIK DHE METODA PËR REALIZIMIN E CIKLEVE TERMIK ME ANË TË KËSAJ MAKINERIE TERMIKE**
23/08/2021
(30) 201700074290 03/07/2017 IT
(71) I.V.A.R. S.P.A.

Via IV Novembre 181, 25080 Prevalle (BS), IT
(72) OLIVOTTI, Sergio (Via Dante Alighieri 20, Altavilla Vicentina (Vicenza))
(74) Gentjan Hasa
Rruga "Besim Alla", pallati "Dilo" , shkalla 5, apt.25, Tirane
(57)

1. Një makineri termike (121) për realizimn e cikleve termik, makineria termike punon me fluid termik dhe e krijuar për të funksionuar me një cikël termik të kombinuar duke përdorur ajër të nxehtë dhe avujt e uji, karakterizuar nga lëvizja e njëanshme e vazhduar e fuidit termik, makineria termike përbëhet nga:

   - një njësi drejtuese (1) që përfshin:

     - një karkasë (2) që kufizon aty një dhomë rrethore (12) dhe që ka hapësira me përmasa hyrëse ose shkarkuese (15', 16', 15", 16", 15"', 16"') në komunikim të vazhdueshëm me tubacione të jashtme të dhomës rrethore (12), ku çdo hyrje ose hapsirë shkarkuese (15', 16', 15", 16", 15"', 16"') është e vendosur në mënyrë këndore nga hapsira hyrëse dhe hapësira shkarkuese në mënyrë që të përcaktohet një rruge për zgjerimin/shtypjen e fluidit të punës në dhomën rrethore (12);
     - një rotor i parë (4) dhe një rotor i dytë (5) i instaluar në mënyrë të rrotullueshme në karkasën në fjalë (2); ku secili prej rotorëve (4, 5) ka tre pistona (7a, 7b ,7c; 9a, 9b, 9c) që janë të lëvizshëm brenda dhomës rrethore (12); ku pistonat (7a, 7b, 7c) të njërit (4) prej rotorëve (4, 5) alternohen në mënyrë rrethore me pistonat (9a, 9b, 9c) të rotorit tjetër (5); ku pistonat ngjitur këndor (7a, 9a; 7b, 9b; 7c, 9c) përcaktojnë gjashtë dhoma me volum të ndryshueshëm (13', 13", 13"'; 14', 14", 14"');
     - një bosht kryesor (17) i lidhur dhe në gjendje pune te rotori i parë dhe i dytë (4, 5) i përmendur;
     - një trasmision (18) që është i vendosur në gjendje pune mes rotorit të parë dhe të dytë (4, 5) dhe boshtit kryesor (17) dhe i krijuar për të shëndërruar lëvizjen rrotulluese me shpejtësi këndore të ndryshueshme periodikisht respektivisht të parë dhe të dytë (ω1, ω2) të rotorit të parë dhe të dytë (4, 5) që kompensohet respektivisht me njëri-tjetrin në lëvizjen rrotulluese që ka një shpejtësi këndore konstante të boshtit primar (17); ku trasmisioni (18) është i krijuar për të akorduar shpejtësinë këndore periodikisht të ndryshueshme (ω1, ω2) të secilit prej rotorëve (4, 5), gjashtë kohë të ndryshueshme për çdo xhiro të boshtit kryesor (17);

   ku njësia drejtuese në fjalë është një zgjerues volumetrik rrotullues që funksionon me fluidin termik në fjalë;
   - një seksion i parë i njësisë drejtuese (1), ku, duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (9c, 7c) larg njëri tjetrit, lëngu termik duke kaluar nëpërmjet hapësirës hyrëse (15"') thithet brenda dhomës (13"');
   - një seksion i dytë i njësisë drejtuese (1), ku, duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (7c, 9a) drejt njëri tjetrit, fluidi termik i thithur më parë shtypet brenda dhomës (14"') dhe pastaj, duke kaluar mes hapësirës shkarkuese (16"'), një tubi (44') dhe një valvule kontrolluese (44a), ai transferohet në një serbator kompensimi (44);
   - një serbator kompensimi (44) i krijuar për të grumbulluar fluidin termik të ngjeshur pët t'a bër atë të përshtatshëm, përmes tubave specifik (44", 42') dhe valvulës së kontrollit (44b), për ta përdorur atë më tej, në mënyrë të vazhdueshme;
   - një rigjenerues (42), në komunikim të vazhdueshëm me tubat specifik (42'-97') me pajisjen drejtuese në fjalë (1) dhe i krijuar për të ngrohur paraprakisht fluidin termik para hyrjes së tij në një ngrohës (41);
   - një ngrohës (41) i krijuar për të tejnxehur lëngun termik në qarkullim në një bobinë me serpentin, duke përdorur energjinë termike të prodhuar nga djegësi (40);

- një djegës (40) me një dhomë djegieje (40A) bashkangjitur asaj, djegësi në fjalë (40) është i prirur të punojë me lloje të ndryshme fluidesh dhe është i aftë të furnizojë me energji termike të nevojshme ngrohësin (41);
- një seksion i tretë i pajisjes drejtuese në fjalë (1), në komunikim të vazhdueshëm me ngrohësin në fjalë (41), nëpërmjet tubave specifik (41', 41", 41"'), dhe i aftë të presë nëpërmjet hapsirave hyrëse (15', 15") fluidin termik të nxehur me temperaturë të lartë nën presion në ngrohësin (41) në mënyrë që ajo të zgjerohet në dhomat (13', 13"), të cilat kufizohen nga pistonat (9a,7a-9b-7b), respektivisht, me qëllim që pistonat në fjalë të rrotullohen dhe të prodhojnë punë.
- një seksion i katërt i pajisjes drejtuese (1), në komunikim të vazhdueshëm me rigjeneruesin (42) nëpërmjet hapësirave shkarkuese (16', 16") dhe tubave specifik (45', 45", 46), dhe ku, për shkak të zvogëlimit të volumit në dy dhomat (14', 14") të shkaktuar nga lëvizja e çiftit të pistonave 7a, 9b - 7b, 9c) drejt njëri-tjetrit, fluidi termik i padobishëm nxirret jashtë me forcë;
- ku rigjeneruesi në fjalë (42), në komunikim të vazhdueshëm me njësinë drejtuese (1), i krijuar dhe për të marrë energji termike nga fluidi termik i padobishëm dhe ta përdorë atë për të ngrohur paraprakisht fluidin termik që dërgohet te ngrohësi (41)

2. Makineria termike (121) sipas pretendimit 1, ku seksioni i parë i njësisë drejtuese (1) është në lidhje të vazhdueshme me ambientin e jashtëm nëpërmjet tubit (93), kështu që ajri i jashtëm mund të thithet brenda dhomës (13'"), dhe ku makineria termike (121) përfshin një pompë matëse (97b) në lidhje të vazhdueshme me një serbator uji të distiluar (97a) dhe i rregulluar që të mundësojë një sasi të caktuar të ujit të distiluar pët t'u injektuar në një qark ajri (42"') me anë të një injektori (97), kjo sasia e caktuar e ujit është e aftë të rrisë fuqinë specifike të njësisë drejtuese (1) dhe të sigurojë lubrifikimin e cilindrit.

3. Makineria termike (121) sipas pretendimit 1, përfshin:

   - një ftohës (43) që është i vendosur në gjendje pune në mes midis daljes me temperaturë të ulët të rigjeneruesit dhe hyrjes të nxehësit (41),
     ku fluidi termik, që del nga ftohësi (43) me temperaturë T1, kalon në tubin (43'), kalon nëpërmjet enës së kondensimit (93), ku uji në fluidin termik i kondensuar dhe i ndarë nga ajri, kalon nëpërmjet tubit (93') me temperaturë T1', kalon nëpërmjet hapësirës thithëse (15'"') dhe duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (9c-7c) larg njëri-tjetrit, thithet në dhomën (13"') të seksionit të parë, dhe ku e shtyrë nga një pompë me presion të lartë (94), kondensa e ujit paraprakisht e hequr nga ajrit nëpërmjet enës (93) udhëton përmes tubave specifik (93", 94') dhe mbërrin një injektor (97) i krijuar për të injektuar, në një cikël ajri (42'"), një sasi të paracaktuar të ujit të kondensuar, i cili është në gjendje të rrisë fuqinë specifike të njësisë drejtuese (1) dhe të sigurojë lubrifikimin e cilindrit.

4. Makineria termike (121) sipas pretendimit 1, përfshin:

   - një ftohës (43) që është i vendosur në gjendje pune midis daljes me temperaturë të ulët të rigjeneruesit dhe hyrjes së nxehësit (41),
     ku fluidi termik, që del nga ftohësi (43) me temperaturë T1, kalon në tubin (43'), kalon nëpërmjet enës së kondensimit (93), ku uji në fluidin termik i kondensuar dhe i ndarë nga ajri, kalon nëpërmjet tubit (93') me temperaturë T1', kalon nëpërmjet hapësirës thithëse (15'"') dhe duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (9c-7c) larg nga njëri-tjetri thithet në dhomën (13"') të seksionit të parë, dhe ku i shtyrë nga një pompë me presion të lartë (94), kondensa e ujit paraprakisht e nxjerrë nga ajrit me anë të enës (93) udhëton përmes tubave specifik (93", 94') dhe mbërrin një avullues

(95), i krijuar për të nxehur dhe avulluar ujin e kondensuar dhe për ta dërguar te një injektor (97) i sajuar për të injektuar, në një cikël ajri (42’") një sasi të paracaktuar të avujve të ujit, të cilat rrisin fuqinë specifike të njësisë drejtuese (1) dhe sigurojë lubrifikimin e cilindrit,
ku avulluesi në fjalë (95) është i vendosur në gjendje pune dhe në mes, nga ana e vet me temperature të lart, midis pompës me presion të lart (94) dhe veto injektorit (97),
dhe ku avulluesi në fjalë (95) është i krijuar që të presë si fluid hyrës, nga ana e vet me temperaturë të ulët, fluidi termik i padobishëm që del nga dalja e njësisë drejtuese (1) në mënyrë që të përfitohet energjia termike e mbetur te fluidi termik i padobishëm, dhe ta përdorë atë për të ngrohur paraprakisht fluidin termik që dërgohet te nxehësi.

5. Makineria termike (121) sipas pretendimit 1, përfshin:

- një ftohës (43) është i vendosur në gjendje pune në mes dhe midis shkarkimeve me temperaturë të ulët të rigjeneruesit dhe hyrjes së nxehësit (41);
ku fluidi termik, që del nga ftohësi (43) me temperaturë T1, kalon në tubin (43’), kalon nëpërmjet enës së kondensimit (93), ku uji në fluidin termik i kondensuar dhe i ndarë nga ajri, kalon nëpërmjet tubit (93’) me temperaturë T1’, kalon nëpërmjet hapësirës thithëse (15’"’) dhe duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (9c-7c) larg nga njëri-tjetri thithet në dhomën (13"’) të seksionit të parë, dhe ku i shtyrë nga një pompë me presion të lartë (94), kondensa e ujit paraprakisht e nxjerrë nga ajrit me anë të enës (93) udhëton përmes tubave specifik (93", 94’) dhe mbërrin një avullues (95) që është i krijuar të nxeh dhe të kthej në avull kondensën e ujit dhe ta dërgojë atë te një tejnxehës (96), i cili, duke marrë energji nga tymrat e shkarkuar në pjesën e poshtme të djegësit (40), është i krijuar të tejnxeh avujt e ngopur që dalin nga avulluesi (95), në mënyrë që të furnizohet energji prej saj;
ku tejnxehësi në fjalë (96) i krijuar që të dërgojë kondensën e ujit të tejnxehur në gjendje avulli te një injektor (97), i cili është i përshtatur që të mundësojë injektimin, në një qark ajri (42"’), një sasi të paracaktuar avuj uji të tejnxehur, i cili është i aftë të rrisë akoma fuqinë specifike të njësisë drejtuese (1) dhe të sigurojë lubrifikimin e cilindrit,
ku avulluesi në fjalë (95) është i vendosur në mes dhe në gjendje pune, nga ana e vet me temperaturë të lart, midis pompës me presion të lartë në fjalë (94) dhe tejnxehësit në fjalë (96),
dhe ku avulluesi në fjalë (95) është i krijuar të presë si fluid në hyrje, nga ana e vet me temperaturë të ulët, fluidin termal të padobishëm të nxjerrë nga dalja e njësisë drejtuese (1) në mënyrë që të përfitohet energjia termike e mbetur te fluidi termik i padobishëm, dhe ta përdorë atë për të ngrohur paraprakisht fluidin termik që dërgohet te nxehësi.

6. Makineria termike (121) sipas pretendimit 5, dhe i pajisur me një qark ftohës përfshin:

- një rikuperues të parë (98), i vendosur në pjesën e sipërme të djegësit (40), ku ajri për djegie merret nga ambient i jashtëm;
- një njësi ftohëse (në mes i vendosur 2R) shoqërohet me njësinë drejtuese (1);
- një rikuperues i dytë (100), i vendosur në pjesën e poshtme të djegësit (40) dhe të nxehësit (41), dhe preferohet në pjesën e poshtme të tejnxehësit (96), përgjatë rrugës së shkarkimit të tymrave të djegies;
- një grup tubash ftohës (2’, 98’, 99’, 100’) lidh në seri rikuperuesin e parë në fjalë (98), njësinë ftohëse (2R) dhe rikuperuesin e dytë në fjalë (100), në mënyrë që të formojë një dalje rrethore, dhe të mbajë një sasi të fluidit ftohës (preferohet ujë);
- një pompë ftohëse (99) e vendosur në qarkun në fjalë dhe që është në gjendje pune dhe në funksion dhe e lidhur te një tub të grupit të tubave ftohës në fjalë në mënyrë që të bëjë qarkullimin e fluidit ftohës në qarkun ftohës;

ku:

- rikuperuesi i parë (98) është i krijuar të ftoh fluidin ftohës në fjalë duke i dhënë energji termike ajrit për djegie;
- njësia e ftohjes në fjalë (2R) është e krijuar të ftoh njësinë drejtuese (1) me anë të trasferimit të energjisë termike nga njësia drejtuese te fluidi ftohës, i cili pëson një rritje të temperaturës;
- rikuperuesi i dytë (100) është i krijuar të nxeh fluidin ftohës në fjalë duke përvetësuar energji termike nga tymi i nxehtë i shkarkuar pas djegies.

7. Makineria termike (121) sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme dhe i pajisur me një qark ndihmës hidraulik përfshin:

   - një rikuperues ndihmës (101), e vendosur në pjesën e poshtme të djegësit (40) dhe të nxehësit (41), përgjatë daljes së tymrave të djegies;
   - një grup tubash ndihmës (101', 103', 104') të krijuar për të kaluar përmes rikuperuesit në fjalë dhe të lidhet me një ose më shumë përdorues ndihmës, preferohen pajisje për ngrohjen e ambienteve dhe/ose njësi për prodhimin e ujit të ngrohtë sanitar;
   - një pompë ndihmëse (104), e vendosur në qarkun në fjalë dhe që është në gjendje pune dhe në funksion mbi një nga tubat e grupit të tubave ndihmës me qëllim që të mundësojë qarkullimin në qarkun ndihmës në fjalë;
     ku rikuperuesi ndihmës (101) është i krijuar për të thithur energji nga tymrat shkarkues dhe ta transferojë atë te fluidi që qarkullon në qarkun ndihmës në fjalë, kjo energji si rrjellim është gati për përdoruesin ndihmës (103).

8. Makineria termike (121) sipas njërës prej pretendimeve të mësipërme, përfshin akoma:

   - një ventilator (92) i vendosur nè pjesën e sipërme të djegësit (40) dhe i krijuar për të marrë ajër për djegie nga ambient i jashtëm dhe për ta detyruar atë të hyjë te djegësi (40) për të ushqyer proçesin e djegies; dhe /ose
   - një ose më shumë valvula kontrolluese (44a, 44b, 42a) të vendosura përgjatë tubave të makinerisë termike dhe i krijuar për të lehtësuar qarkullimin e fluidit termik vetëm në një drejtim dhe të ndalojë rrjedhjen e fluidit termik në drejtim të kundërt.

9. Një metodë për realizimin e ciklit të nxehtësisë, metoda funksionon me fluid termik i krijuar për të punuar me një cikël nxehtësie të kombinuar duke përdorur ajër të nxehtë dhe avuj uji, karakterizuar nga lëvizja e vazhduar e fluidit termik vetëm në një drejtim, metoda përfshin hapat e mëposhtëm:

   - drejtimi i një makine termike (121), sipas njërit prej pretendimeve nga 1 në 8
   - zbatimi i hapave të mëposhtëm:

     - vënia në lëvizje e bushtit kryesor (17) dhe të trasmisionit (18) të njësisë drejtuese (1), duke vendosur pistonat (7a, 7b, 7c, 9a, 9b, 9c) në lëvizje;
     - ndizet djegësi (40) dhe fillon proçesi i djegies;
     - kur fluidi termik që qarkullon në makinën termike arrin gjendjen minimale të punës të paracaktuar, njësisë drejtuese (1) prodhon fuqinë e nevojshme për të qenë në gjendje të ndizet në mënyrë të pavarur;

- duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (9c-7c) larg nga njëri-tjetri, fluidi termik thithet në dhomën (13"') nëpërmjet çarjes thithëse (15"');
- duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (7c-9a) përballë njëri-tjetrit, fluidi termik i thithur më parë shtypet në dhomën (14"'), pëson një rritje temperature nga T1' në T2, kalon nëpërmjet hapësirës së shkarkimit (16"') dhe mbërrin te serbatori i kompensimit (44)
- me ndërprerjen e përcaktuar nga rrotullimi i pistonave dhe si rezultat hapja/mbyllja e hapsirës hyrëse (15',15"), fluidi termik rrjedh nga serbatori (44) dhe kalon nëpërmjet rigjeneruesit (42), ku ai pëson një rritje të temperatures nga T2 në T2';
- fluidi termik kalon nëpërmjet nxehësit (41), ku ai merr energjinë termike dhe i rritet temperatura nga T2'' në T3;
- duke u rrotulluar në cilindrin rrethor, ku pistonat (7a-7b) hapin hapsirat hyrëse (15'- 15"), fluidi termik i tejnxehur hyn në dhomat e zgjerimit (13', 13") ku ai zgjerohet, me një ulje temperature nga T3 në T4 dhe, mqs kjo i bën pistonat të rrotullohen, ai prodhon punë të dobishme;
- duke ndjekur lëvizjen e pistonave përballë njëri-tjetrit (7a-9b; 7b-9c), dhomat (14', 14") zvogëlohen në volum, fluidi termik i padobishëm nxirret jashtë nga njësia e drejtimit (1), kalon nëpërmjet hapësirave shkarkuese (16'-16"), dhe nëpërmjet rigjeneruesit (42), ku ai dorëzon pjesë të energjisë termike që akoma ka dhe pëson një ulje të temperaturës nga T4 në T4'

10. Metoda sipas pretendimit 9, ku në hapin e thithjes së fluidit termik brenda dhomës (13'"), ky fluid termik është ajër i thithur nga ambient i jashtëm me temperature T1', dhe ku kjo metoda përfshin hapat si më poshtë:

    - tërheqja e ujit të distiluar nga rezervuari (97a);
    - aktivizimi i pompës matëse (97b) dhe futja e një sasie uji të distiluar të caktuar në qark me anë të injektorit (97), duke sjellë kështu një ulje të temperaturës të fluidit termik në fund nga T2' në T2'', dhe ku, duke ndjekur hapat e kalimin nëpërmjet rigjeneruesin (42), fluidi termik i padobishëm shkarkohet në atmosferë.

11. Metoda sipas pretendimit 9, përfshin akoma hapat e mëposhtëm:

    - fluidi termik, që del nga ftohësi (43) me temperature T1, kalon nëpërmjet tubit (43'), kalon nëpërmjet enës kondensuese (93), ku uji në fluidin termik kondensohet dhe ndahet nga ajri, kalon brenda tubit (93') me temperature T1', kalon nëpërmjet hapësirës thithëse (15'"') dhe duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (9c-7c) larg nga njëri-tjetri, thithet brenda dhomës (13"') të seksionit të parë në fjalë;
    - i shtyrë nga pompa me presion të lartë (94), kondensa e ujit e hequr më parë nga ajri me anë të enës (93) udhëton nëpërmjet tubave (93", 94') dhe arrin një injector (97) i rregulluar për të qenë në gjendje të injektojë, në një qark ajri (42'"), një sasi të paracaktuar të kondensës së ujit, i cili është në gjendje të rrisë fuqinë specifike të njësisë drejtuese (1) dhe të sigurojë lubrifikimin e cilindrit.

12. Metoda sipas pretendimit 9, përfshin akoma hapat e mëposhtëm:

    - fluidi termik, që del nga ftohësi (43) me temperature T1, kalon nëpërmjet tubit (43'), kalon nëpërmjet enës kondensuese (93), ku uji në fluidin termik kondensohet dhe ndahet nga ajri, kalon brenda tubit (93') me temperature T1', kalon nëpërmjet hapësirës thithëse (15'"') dhe

duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (9c-7c) larg nga njëri-tjetri, thithet brenda dhomës (13"') të seksionit të parë në fjalë;

- i shtyrë nga pompa me presion të lartë (94), kondensa e ujit e hequr më parë nga ajri me anë të enës (93) udhëton nëpërmjet tubave (93", 94') dhe arrin një avullues (95) që është i krijuar të nxehë dhe të avullojë kondensën e ujit dhe ta çojë atë te një injektor (97) i sajuar për të qenë i aftë të injektojë, në një qark ajri (42'"), një sasi të caktuar të avijve të ujit, i cili është në gjendje të rrisë fuqinë specifike të njësisë drejtuese (1) dhe të sigurojë lubrifikimin e cilindrit;
  ku ky avullues (95) është i krijuar të presë si fluid në hyrje, nga ana e vet me temperature të ulët, fluidin termik të padobishëm që del prej daljes së njësisë drejtuese (1), me qëllim që të thithë energjinë termike të mbetur te fluidi termik të padobishëm dhe ta përdorë atë për të ngrohur fluidin termik që do të çohet te nxehësi.

13. Metoda sipas pretendimit 9, përfshin akoma hapat e mëposhtëm:

- fluidi termik, që del nga ftohësi (43) me temperature T1, kalon nëpërmjet tubit (43'), kalon nëpërmjet enës kondensuese (93), ku uji në fluidin termik i kondensuar dhe i ndahet nga ajri, kalon brenda tubit (93') me temperature T1', kalon nëpërmjet hapësirës thithëse (15'"') dhe duke ndjekur lëvizjen e dy pistonave (9c-7c) larg nga njëri-tjetri, thithet brenda dhomës (13"') të seksionit të parë në fjalë;
- i shtyrë nga pompa me presion të lart (94), kondensa e ujit e hequr më parë nga ajri me anë të enës (93) udhëton nëpërmjet tubave (93", 94') dhe arrin një avullues (95) që është i krijuar të nxehë dhe të kthejë në avull kondensën e ujit dhe ta çojë atë te një tejnxehës (96), i cili, duke thithur energjin prej tymit të nxehtë të çliruar nga djegia në pjesën e poshtme të djegësit (40), i krijuar për të tejnxehur avujt e ngopur që dalin nga avulluesi (95), në mëmyrë që të furnizojë energji;
  ku ky tejnxehës (96) i krijuar për të dërguar avujt e ujit të tejnxehur te një injektor (97), i cili është i krijuar për të qenë i aftë të injektojë, në një qark ajri (42"'), një sasi të paracaktuar të avujve të ujit të tejnxehur, i cili është i aftë të rrisë më tej fuqinë specifike të njësisë drejtuese (1), të rrisë rendimentin e përgjithshëm dhe të sigurojë lubrifikimin e cilindrit,
  dhe ku ky avullues (95) i krijuar për të pritur si fluid hyrës, nga ana e vet me temperaturë të ulët, fluidin termik të padobishëm të shkarkuar nga dalja e njësisë drejtuese (1), me qëllim që të marrë energjinë termike të mbetur në fluidit termik të padobishëm dhe ta përdorë atë për të ngrohur paraprakisht fluidin termik që do të çohet te ngrohësi.

14. Metoda sipas pretendimit 13, përfshin akoma hapat e mëposhtëm:

- përgatitja e qarkut ftohës , përfshin:

- një rikuperues të parë (98), i vendosur në pjesën e sipërme të djegësit (40), ku ajri për djegie merret nga ambient i jashtëm,
- një njësi ftohëse (e vendosur në mes 2R) shoqërohet me njësinë drejtuese (1);
- një rikuperues i dytë (100), i vendosur në pjesën e poshtme të djegësit (40) dhe të ngrohësit (41), dhe preferohet në pjesën e poshtme të tejnxehësit në fjalë (96), përgjatë daljes së tymrave shkarkues të nxehtë;
- një grup tubash ftohës (2', 98', 99',100') që lidh në seri rikuperuesin e parë (98), njësinë ftohëse në fjalë (2R) dhe rikuperuesin e dytë (100), me qëllim që të formojnë një qark rrethor, dhe të përballojë një sasi të lëngut ftohës;

- një pompë ftohëse (99) e vendosur te ky qark dhe që është në funksion dhe në gjendje pune mbi një një prej tubave të grupit të tubave ftohës me qëllim që të bëhet qarkullimi i fluidit ftohës në qarkun ftohës;

- kryherja e hapave të mëposhtëm:

  - ftohja e lëngut ftohës me anë të rikuperuesit të parë (98) duke i dhënë energji termike ajrit për djegie në fjalë;
  - ftohja, me anë të njësisë ftohëse në fjalë (2R), njësisë drejtuese (1) nga trasferimi i energjisë termike prej njësisë drejtuese te fluidi ftohës, i cili pëson një rritje të temperaturës;
  - nxehja, me anë të rikuperuesit në fjalë (100), fluidi i ftohtë në fjalë merr energjinë termike prej tymrave të shkarkimit nga djegia.

15. Metoda sipas njërës prej pretendimeve nga 9 në 14, më tej përfshin hapat e mëposhtme:

- përgatitja e qarkut hidraulik ndihmës, përfshin:

  - një rikuperues ndihmës (101), i vendosur në pjesën e poshtme të djegësit (40) dhe të ngrohësit (41), përgjatë rrugës së daljes së tymrave të nxehtë të çliruar nga djegia;
  - një grup tubash ndihmës (101', 103',104') të krijuar për të kaluar përmes rekuperuesit ndihmës dhe për t'u lidhur me një ose më shumë përdorues ndihmës, preferohen pajisje për ngrohje të ambienteve dhe/ose njësi për prodhimin e ujit të ngrohtë sanitar;
  - një pompë ndihmëse (104), e vendosur në qarkun në fjalë dhe që është në gjendje pune dhe në funksion mbi një tub prej grupit të tubave ndihmës me qëllim që të bëhet qarkullimi në qarkun ndihmës në fjalë;

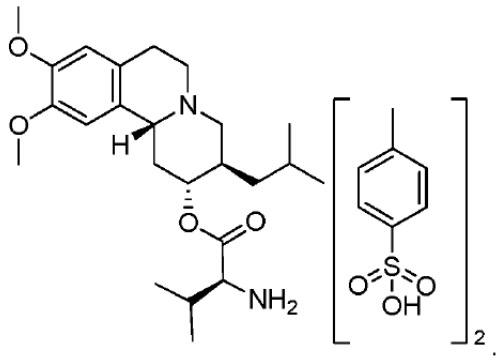
- kryherja e hapave të mëposhtëm:

  - marrja e energjise prej tymrave të shkarkuar pas djegies, me anë të rikuperuesit ndihmës në fjalë (191);
  - trasmetimi i kësaj energjie te fluidi qarkullues në qarkun ndihmës në fjalë;
  - bërja e kësaj energjie të përshtatshme për përdoruesit ndihmës (103)

(11) **10198**
(97) EP3368534 / 27/01/2021
(96) 16794479.2 / 28/10/2016
(22) 12/03/2021
(21) AL/P/ 2021/183
(54) **DITOSILAT VALBENAZINE DHE POLIMORFE TE TIJ**
25/08/2021
(30) 201562249074 P 30/10/2015 US
(71) NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC.
12780 El Camino Real, San Diego, CA 92130, US
(72) MCGEE, Kevin (82663 Marlow Road, Eugene, OR 97405); ZOOK, Scott (3716 Arizona Street, San Diego, CA 92104); CARR, Andrew (91 Lancaster Gate, Upper CambourneCambridge CB23 6AU) ;BONNAUD, Thierry (17 Sunmead Walk, Cambridge CB19YB)
(74) Raimonda KARAPICI
Rr. Ndreko Rino, Nd. 1, H. 34/Ap 28 Tiranë

(57)

1. Nje forme kristaline e peberesit te Formules I:



(I)

2. Nje forme kristaline e pretendimit 1, e cila ka nje model difraksioni te rezeve X ne pluhur qe permban pika maksimumi ne 6.3, 17.9, dhe 19.7 me grade dy-theta ± 0.2 theta.

3. Nje forme kristaline e pretendimit 2, e cila ka nje skanim diferencial te termogrames kalorimetrike që përfshin një ngjarje endotermike me një temperaturë fillestare prej 240°C dhe nje pike maksimumi ne 243 °C.

4. Nje forme kristaline e pretendimit 2 ose 3, e cila ka nje grafik te analizes termike gravimetrike qe permban nje humbje mase prej me pak se 0.4% kur ngrohet nga 25°C deri ne 140°C.

5. Nje forme kristaline e cdonjerit prej pretendimeve 2 deri ne 4, e cila eshte e qendrueshme ne ekspozim prej 3 muajsh ne temperature 25°C dhe lageshti relative 60%.

6. Nje forme kristaline e cdonjerit prej pretendimeve 2 deri ne 5, e cila shfaq nje rritje te mases prej 1% kur i nenshtrohet nje rritjeje te lageshtise relative nga 0% deri ne 95%.

7. Nje forme kristaline e pretendimit 1, e cila ka nje model difraksioni te rezeve X ne pluhur qe permban pika maksimumi ne 5.7, 15.3, dhe 22.5 me grade dy-theta ± 0.2 theta.

8. Nje forme kristaline e pretendimit 7, e cila ka nje skanim diferencial te termogrames kalorimetrike që përfshin një ngjarje endotermike me një temperaturë fillestare prej 143°C dhe nje pike maksimumi ne 155 °C dhe; një ngjarje tjeter endotermike me një temperaturë fillestare prej 232°C dhe nje pike maksimumi ne 235 °C.

9. Nje forme kristaline e pretendimit 7 ose 8, e cila ka nje grafik te analizes termike gravimetrike qe permban nje humbje mase prej 2.2% kur ngrohet nga temperatura 25 °C deri ne 140 °C.

10. Nje forme kristaline e cdonjerit prej pretendimeve 7 deri ne 9, e cila shfaq nje rritje te mases prej 0.5% kur i nenshtrohet nje rritjeje te lageshtise relative nga 0% deri ne 95%.

11. Nje forme kristaline e pretendimit 1, e cila ka nje model difraksioni te rezeve X ne pluhur qe permban pika maksimumi ne 6.3, 18.3, 18.9, 19.8, dhe 20.4 me grade dy-theta ± 0.2 theta.

12. Nje forme kristaline e pretendimit 11, e cila ka nje skanim diferencial te termogrames kalorimetrike qe permban ngjarje endotermike me temperature 93 °C, 158 °C, dhe 230 °C.

13. Nje forme kristaline e pretendimit 11 ose 12, e cila ka nje grafik te analizes termike gravimetrike qe permban dy humbje mase prej 2.7% dhe 8.86% kur ngrohet nga temperatura 25 °C deri ne 140 °C.

14. Nje forme kristaline e pretendimit 1, e cila ka nje model difraksioni te rezeve X ne pluhur qe permban pika maksimumi ne 6.2, 10.4, 17.9, 19.2, 19.9, dhe 20.2 me grade dy-theta ± 0.2 theta.

15. Nje forme kristaline e pretendimit 14, e cila ka nje skanim diferencial te termogrames kalorimetrike që përfshin një ngjarje endotermike me temperatura prej 128 °C, 159 °C, dhe 237 °C.

16. Nje forme kristaline e pretendimit 14 ose 15, e cila ka nje grafik te analizes termike gravimetrike qe permban nje humbje mase prej 3.3% kur ngrohet nga temperatura 25 °C deri ne 140 °C.

17. Nje forme kristaline e cdonjerit prej pretendimeve 14 deri ne 16, e cila shfaq nje rritje mase prej 3.4% kur i neneshtrohet nje rritjeje te lageshtise relative nga 0% deri ne 95%.

18. Nje forme kristaline e pretendimit 1, e cila ka nje model difraksioni te rezeve X ne pluhur qe permban pika maksimumi ne 6.7, 7.9, 10.7, 12.8, 17.1, dhe 23.7 me grade dy-theta ± 0.2 theta.

19. Nje forme kristaline e pretendimit 18, e cila ka nje skanim diferencial te termogrames kalorimetrike qe permban ngjarje endotermike me temperature 113 °C dhe 181 °C.

20. Nje forme kristaline e pretendimit 18 ose 19, e cila ka nje grafik te analizes termike gravimetrike qe permban nje humbje mase prej 4.1% kur ngrohet nga temperatura 25 °C deri ne 140 °C.

21. Nje forme kristaline e cdonjerit prej pretendimeve 18 deri ne 20, , e cila shfaq nje rritje mase prej 1% kur i neneshtrohet nje rritjeje te lageshtise relative nga 0% deri ne 95%.

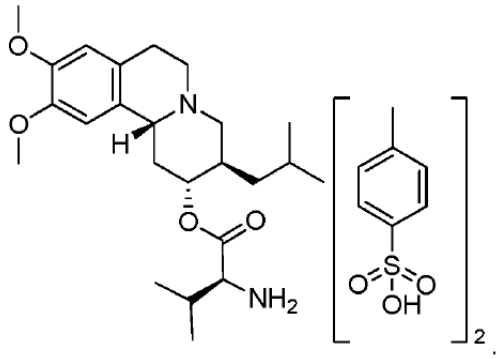
22. Nje forme kristaline e pretendimit 1, e cila ka nje model difraksioni te rezeve X ne pluhur qe permban pika maksimumi ne 6.8, 8.0, 16.3, dhe 17.5 me grade dy-theta ± 0.2 theta.

23. Nje forme kristaline e pretendimit 22, ka nje skanim diferencial te termogrames kalorimetrike qe permban ngjarje endotermike me temperature 175 °C dhe 238 °C.

24. Nje forme kristaline e pretendimit 22 ose 23, e cila ka nje grafik te analizes termike gravimetrike qe permban nje humbje mase prej 1% kur ngrohet nga temperatura 25 °C deri ne 140 °C.

25. Nje forme kristaline e cdonjerit prej pretendimeve 22 deri ne 24, e cila shfaq nje rritje mase prej 0.5% kur i neneshtrohet nje rritjeje te lageshtise relative nga 40% ne 80%.

26. Nje forme amorfe e perberesit te Formules I:



(I)

27. Nje perberje farmaceutike qe permban nje forme kristaline te cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 25 ose nje forme amorfe te pretendimit 26, dhe nje bartes te pranueshem farmaceutikisht.

28. Nje perberje farmaceutike e pretendimit 27, ku perberja eshte formuluar per administrim oral.

29. Nje perberje farmaceutike e pretendimit 27 ose 28, ku perberja eshte formuluar si nje forme doze e vetme.

30. Nje forme kristaline e cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 25 ose nje forme amorfe e pretendimit 26, per perdorim ne nje metode per per frenimin izoformës 2 vezikulare të transportuesit të monoaminës tek nje subjekt.

31. Nje forme kristaline e cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 25 ose nje forme amorfe e pretendimit 26, per perdorim ne nje metode per trajtimin, parandalimin, ose permiresimin e nje apo me shume simptomave te nje crregullimi hiperkinetik.

32. Nje forme kristaline ose amorfe per perdorim sipas pretendimit 31, ku crregullimi hiperkinetik eshte semundja e Huntington, tardive dyskinesia (crregullim neurologjik qe shkakton levizje te pavullneteshme te fytyres dhe gojes), sindromi Tourette, dystonia, hemiballismus, chorea, senile chorea, ose tik (kontraktim i muskujve te fytyres).

33. Nje forme kristaline ose amorfe per perdorim sipas pretendimit 31, ku crregullimi hiperkinetik eshte semundja e Huntington.

34. Nje forme kristaline ose amorfe per perdorim sipas pretendimit 31, ku crregullimi hiperkinetik eshte tardive dyskinesia(crregullim neurologjik qe shkakton levizje te pavullneteshme te fytyres dhe gojes).

35. Nje forme kristaline ose amorfe per perdorim sipas pretendimit 31, ku crregullimi hiperkinetik eshte sindromi Tourette.

36. Nje forme kristaline ose amorfe per perdorim sipas pretendimit 31, ku crregullimi hiperkinetik eshte tik (kontraktim i muskujve te fytyres).

37. Nje proces per pergatitjen e nje forme kristaline te cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 25 ose te nje forme amorfe te pretendimit 26, qe perfshin hapat e meposhtem:

(a) pergatitjen e nje perzierje gjysem te lengshme te nje perberesi te Formules I ne nje solvent ne temperature te pare; dhe

(b) gjenerimin e forms kristaline ose amorfe me ane te ftohjes se solucionit ne nje temperature te dyte.

38. Nje proces per pergatitjen e nje forme kristaline te cdonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 25 ose te nje forme amorfe te pretendimit 26, qe perfshin hapat e meposhtem:

(a) pergatitjen e nje solucioni te perberesit te Formules I ne nje solvent ne temperature te pare; dhe;
(b) formimin e nje perzierje gjysem te lengshme me ane te ftohjes se solucionit ne nje temperature te dyte; dhe
(c) gjenerimin e forms kristaline ose amorfe me ane te trajtimit te perzierjes gjysem te lengshme me nje apo me shume cikle ngrohjeje dhe ftohjeje.

39. Nje proces i pretendimit 38, ku cikli ngrohje ftohje eshte kryer ne nje shkalle temperaturash nga -50°C deri ne 120 °C.

40. Nje proces i cdonjerit prej pretendimeve 37 deri ne 39, ku temperatura e pare eshte nga 20°C deri ne 200 °C.

41. Nje proces i cdonjerit prej pretendimeve 37 deri ne 40, ku temperatura e dyte eshte nga -100°C deri ne 100 °C.

42. Nje proces i cdonjerit prej pretendimeve 37 deri ne 41, qe perfshin me tej nje hap te vecimit te forms kristaline ose te forms amorfe.

43. Nje proces i cdonjerit prej pretendimeve 37 deri ne 42, ku solvent eshte zgjedhur nga: nje hidrokarbon, nje hidrokarbon i klorinuar, nje alkol, nje eter, nje ketone, nje ester, nje karbonate, nje amide, a nitril, nje perberes nitro, nje heterocikel, uje, dhe perzierje te tyre.

44. Nje proces i cdonjerit prej pretendimeve 37 deri ne 42, ku solvent eshte zgjedhur nga: nje acetonitril, 1,2-dikloroetan, DMF, 1,4-dioksane, metanol, 2-metoksietanol, MIBK, toluen, heptan, kumene, aceton, 1-butanol, MTBE, etanol, etil acetate, etil formate, isobutyl acetate, isopropyl acetate, metyl acetate, nitrometane, 1-propanol, IPA, MEK, THF, uje, dhe perzierje te tyre.

(11) **10197**
(97) EP3280432 / 10/03/2021
(96) 16777107.0 / 04/04/2016
(22) 29/03/2021
(21) AL/P/ 2021/238
(54) **DOMEN LIDHËS DE NOVO QË PËRMBAN POLIPEPTIDE DHE PËRDORIMET E TIJ**
25/08/2021
(30) 201562143772 P 06/04/2015 US
(71) Subdomain, LLC and Arcellx, Inc.
3142 Quesada Street NW, Washington, DC 20015, US ;25 W Watkins Mill Rd, Gaithersburg, MD 20878, US
(72) LAFLEUR, David, William (3142 Quesada Street NW, Washington, DC 20015) ;HILBERT, David, M. (25 W Watkins Mill Rd, Gaithersburg, MD 20878)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
(57)

(11) **10185**
(97) EP3478348 / 10/03/2021
(96) 17733858.9 / 30/06/2017
(22) 06/04/2021
(21) AL/P/ 2021/256
(54) **SHPËRNDARËS AUTOMATIK ME SPRUCIM**
23/08/2021
(30) 201600068649 01/07/2016 IT
(71) Polichem S.A.
50, Val Fleuri, 1526 Luxembourg, LU
(72) CERIANI, Daniela (Via Vignora 9/D, 21050 Besano (Va)) ;KELLER, Alexander (Klosterhof 30, 82401 Rottenbuch)
(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. Një polipeptid lidhës i synuar që përfshin një sekuencë amino acide prej

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$X$_{41}$LQ X$_{44}$YKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:2),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$AYKGKGN PEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO:3),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNP EVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:4),

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$A YKGKGNPEVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:5),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$X$_{41}$LQ X$_{44}$YKGKGNPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO:6),

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALZ$_1$EAELAX$_{28}$FEX$_{31}$X$_{32}$IAX$_{35}$FEX$_{38}$X$_{39}$LQX$_{42}$Y Z$_2$NPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:7),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALZ$_1$EAELAAFX$_{30}$X$_{31}$EIX$_{34}$AFX$_{37}$X$_{38}$ELX$_{41}$AYZ$_2$NPEVE ALX$_{52}$ X$_{53}$EAX$_{56}$AIX$_{59}$X$_{60}$ELX$_{63}$AYRHN (SEQ ID NO:8),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALZ$_1$EAELAAFEKEIAAFESELQAYZ$_2$NPEVE X$_{50}$LRX$_{53}$X$_{54}$AAX$_{57}$IRX$_{60}$X$_{61}$LQAYRHN (SEQ ID NO:9),

$MGSWX_5X_6FKX_9X_{10}LAX_{13}IKX_{16}X_{17}LEALZ_1EAELAAFX_{30}X_{31}EIX_{34}AFX_{37}X_{38}ELX_{41}AY$
$Z_2NPEVEX_{50}LRX_{53}X_{54}AAX_{57}IRX_{60}X_{61}LQAYRHN$ (SEQ ID NO:10)

ose

$MGSWX_5EFX_8X_9RLX_{12}AIX_{15}X_{16}RLX_{19}ALZ_1EAELAX_{28}FEX_{31}X_{32}IAX_{35}FEX_{38}X_{39}LQX_{42}Y$
$Z_2NPEVEALX_{52}X_{53}EAX_{56}AIX_{59}X_{60}ELX_{63}AYRHN$ (SEQ ID NO:11),

ku

(a) X_n është një amino acid natyral ose jo-natyral;

(b) Z_1 dhe Z_2 përfshijnë mes 2 deri në 30amino acide natyrale ose jo-natyrale;

(c) polipeptidi lidhës i synuar në mënyrë specifike lidh një shënjestër interesi, ku lidhja specifike e polipeptidit lidhës të synuar te shënjestra e interesit është më e madhe se lidhja e një polipeptidi referimi që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO:1 te shënjestra e interesit; dhe

(d) polipeptidi lidhës i synuar nuk përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO:50.

2. Polipeptidi lidhës i synuar i pretendimit 1 që përfshin një sekuencë amino acide prej SEQ ID NO: 4.

3. Polipeptidi lidhës i synuar i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku Xn nuk është një cisteinë ose një prolinë.

4. Polipeptidi lidhës i synuar i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku shënjestra e interesit është një antigjen kanceri, opsionalisht ku antigjeni i kancerit është PD-L1, CD137, ose CD123, dhe opsionalisht ku

(a) shënjestra e interesit është PD-L1 dhe polipeptidi lidhës i synuar përfshin një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO: 43, dhe SEQ ID NO:44;

(b) shënjestra e interesit është CD137 dhe polipeptidi lidhës i synuar përfshin një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, dhe SEQ ID NO:19;

(c) shënjestra e interesit është CD123 dhe polipeptidi lidhës i synuar përfshin një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOS: 92-126 dhe SEQ ID NO:127; ose

(d) shënjestra e interesit është CD123 dhe polipeptidi lidhës i synuar konkuron me polipeptidin lidhës të synuar të (c) për tu lidhur te CD123.

5. Polipeptidi lidhës i synuar i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku polipeptidi lidhës i synuar është i etiketuar dhe opsionalisht, ku etiketimi është një pjesë biotine ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një etiketimi enzimatik, një etiketimi fluoreshent, një etiketimi luminishent, dhe një etiketimi bioluminishent.

6. Polipeptidi lidhës i synuar i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku polipeptidi lidhës i synuar është konjuguar te një agjent terapeutik ose citotoksik.

7. Një kompozim farmaceutik që përfshin polipeptidin lidhës të synuar të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6 dhe më tej që përfshin një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

8. Një kuti pajisjesh që përfshin polipeptidin lidhës të synuar të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6.

9. Një molekulë e izoluar e acidit nukleik që kodon polipeptidin lidhës të synuar të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4.

10. Një vektor që përfshin molekulën e izoluar të acidit nukleik të pretendimit 9, dhe opsionalisht më tej që përfshin një sekuencë nukleotide e cila rregullon shprehjen e polipeptidit lidhës të synuar të koduar nga molekula e acidit nukleik.

11. Një qelizë pritëse që përfshin molekulën e acidit nukleik të pretendimit 9 ose vektori i pretendimit 10.

12. Një linjë qelizore që përfshin polipeptidin lidhës të synuar të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4.

13. Një receptor kimerik i antigjenit (CAR), ku CAR përfshin
(a) një domen shënjestrimi,
(b) një domen transmembranor, dhe
(c) një domen sinjalizimi intraqelizor,
ku domeni i shënjestrimit përfshin polipeptidin lidhës të synuar të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4.

14. CAR i pretendimit 13, i cili është **karakterizuar nga** një ose më shumë prej
(a) domeni i sinjalizimit intraqelizor është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një domeni njerëzor CD3 zeta, domeni 41BB , një domeni CD28 dhe çdo kombinim të tyre,
(b) polipeptidi lidhës i synuar lidhet te një antigjen tumori të shoqëruar me një tumor me natyrë malinje hematologjike ose një tumor i ngurtë,
(c) polipeptidi lidhës i synuar lidhet te një antigjen tumori i zgjedhur nga grupi i përbërë prej CD137, PD-L1, CD123, CTLA4, CD47, KIR, DR5, TIM3, PD1, EGFR, TCR, CD19, CD20, CD22, ROR 1,

mesotelin, CD33/lL3Ra, cMet, PSMA, Glukolipid F77, EGFRvIII, GD2, NY-ESO- 1, MAGE A3, dhe kombinime të tyre,
(d) domeni i sinjalizimit intraqelizor përfshin një rajon sinjalizimi kostimulator, dhe
(e) domeni i sinjalizimit intraqelizor përfshin një rajon sinjalizimi kostimulator që përfshin domenin intraqelizor të një molekule kostimulatore të zgjedhur nga grupi i përbërë prej CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, antigjen-1 i shoqëruar me funksionin e limfociteve (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, një ligand që në mënyrë specifike lidhet me CD83, dhe çdo kombinim të tyre.

15. Një molekulë e izoluar e acidit nukleik që përfshin një sekuencë që kodon CAR e pretendimit 13 ose pretendimit 14.

16. Një qelizë që përfshin një molekulë të acidit nukleik që përfshin një sekuencë që kodon CAR e pretendimit 13 ose pretendimit 14, opsionalisht ku qeliza është një qelizë T ose një qelizë vrasëse natyrore (NK), dhe opsionalisht ku qeliza shfaq një imunitet anti-tumoral kur polipeptidi lidhës i synuar lidhet te antigjeni i tij përkatës i tumorit.

17. Një qelizë imune që përfshin CAR i pretendimit 13 ose pretendimit 14 për përdorim në trajtimin e kancerit, opsionalisht ku qeliza imune është një qelizë T ose një qelizë vrasëse natyrore (NK).

18. Një polipeptid i domenit lidhës de novo (DBDpp) që përfshin tre helika alfa paralele të bashkuara nga peptide lidhëse, ku
(a) DBDpp është një peptid sintetik i derivuar nga modifikime te sekuenca amino acide e SEQ ID NO:1, ku modifikimet përbëhen prej 1 deri në 30 zëvendësime amino acide konservatore ose jo-konservatore të zgjedhur nga pozicionet 1-6, 8-10, 12, 13, 15-17, 19, 20-27, 29, 30, 32-34, 36, 37, 39-41, 43-52, 54, 55, 57-59, 61, 62, 64-66, dhe 68-73 e SEQ ID NO: 1;
(b) DBDpp në mënyrë specifike lidh një shënjestër interesi, ku lidhja specifike e DBDpp te shënjestra e interesit është më e madhe se lidhja e një polipeptidi referimi që përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO:1 te shënjestra e interesit; dhe
(c) DBDpp nuk përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID NO:50.

19. Polipeptidi i domenit lidhës de novo (DBDpp) i pretendimit 18, ku modifikimet përbëhen prej 1 deri në 30 zëvendësime amino acide konservatore ose jo-konservatore të zgjedhur nga pozicionet 2-6, 8-10, 12, 13, 15-17, 19, 20, 29, 30, 32-34, 36, 37, 39-41, 43, 44, 52, 54, 55, 57-59, 61, 62, 64-66, 68, 69, dhe 70 e SEQ ID NO: 1.

20. DBDpp i pretendimit 18 ose pretendimit 19 që përfshin një sekuencë amino acide prej
MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$X$_{41}$LQ
X$_{44}$YKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:2),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$AYKGKGN
PEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO:3),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNP
EVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:4),

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$A
YKGKGNPEVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:5),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$X$_{41}$LQ
X$_{44}$YKGKGNPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO:6),
ku X$_n$ është një amino acid natyral ose jo-natyral.

21. DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18 deri në 20 që në mënyrë specifike lidhet te një proteinë që përfshin amino acide 19-305 të CD123 (SEQ ID NO: 187) ose një proteinë që është të paktën 95% identike me CD123, opsionalisht ku DBDpp është **karakterizuar nga** një ose më shumë prej
(a) DBDpp lidhet te proteina që përfshin amino acide 19-305 të CD123 (SEQ ID NO: 187) ose proteina që është të paktën 95% identike me CD123 me një konstante të shpërndarjes (K_D) mes 10^{-4}M dhe 10^{-12}M,
(b) DBDpp përfshin një sekuencë amino acide prej
MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV
EX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:4), ku X$_n$ është një amino acid natyral ose jo-natyral,
(c) DBDpp përfshin një sekuencë amino acide prej
MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNPEV
EX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:4), ku X$_n$ është një amino acid natyral ose jo-natyral, dhe ku X$_n$ nuk është cisteinë ose proline, dhe
(d) DBDpp përfshin një sekuencë amino acide të paktën 85% identike me sekuencën amino acide e çdo njërit prej SEQ ID NO:60 - SEQ ID NO: 136, dhe
(e) DBDpp është e aftë të lidhet te një tumor.

22. Një proteinë fusioni që përfshin një DBDpp të parë dhe të dytë sipas çdo njërit prej pretendimeve 18-21 ku DBDpp e parë dhe e dytë shfaq specifikë lidhëse për një tumor të synuar, opsionalisht ku DBDpp e parë dhe e dytë shfaq specifikë lidhëse për tumore të ndryshëm të synuar.

23. DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18-21, ose proteina e fusionit e pretendimit 22, ku DBDpp, ose proteina e fusionit është e etiketuar dhe opsionalisht, ku etiketa është një pjesë biotine ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një etiketimi enzimatik, një etiketimi fluoreshent, një etiketimi luminishent, dhe një etiketimi bioluminishent.

24. DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18 deri në 21 dhe 23, ose proteina e fusionit e pretendimit 22 ose pretendimit 23, ku polipeptidi lidhës i synuar, DBDpp, ose proteina e fusionit është konjuguar te një agjent terapeutik ose citotoksik.

25. Një kompozim farmaceutik që përfshin DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18 deri në 21, 23 dhe 24, ose proteina e fusionit e çdo njërit prej pretendimeve 22 deri në 24 dhe më tej që përfshin një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

26. Një kuti pajisjesh që përfshin DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18 deri në 21, 23 dhe 24, ose proteina e fusionit e çdo njërit prej pretendimeve 22 deri në 24.

27. Një molekulë e izoluar e acidit nukleik që kodon DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18-21, ose proteina e fusionit e pretendimit 22.

28. Një vektor që përfshin molekulën e izoluar të acidit nukleik të pretendimit 27, dhe opsionalisht më tej që përfshin një sekuencë nukleotide e cila rregullon shprehjen e DBDpp, ose proteina e fusionit të koduar nga molekula e acidit nukleik.

29. Një qelizë pritëse që përfshin molekulën e acidit nukleik të pretendimit 27 ose vektori i pretendimit 28.

30. Një linjë qelizore që përfshin DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18-21, ose proteina e fusionit e pretendimit 22.

31. Një receptor kimerik i antigjenit (CAR), ku CAR përfshin
(a) një domen shënjestrimi,

(b) një domen transmembranor, dhe
(c) një domen sinjalizimi intraqelizor,
ku domeni i shënjestrimit përfshin DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18-21, ose proteina e fusionit e pretendimit 22.

32. CAR e pretendimit 32, e cila është **karakterizuar nga** një ose më shumë prej
(a) domeni i sinjalizimit intraqelizor është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një domeni njerëzor CD3 zeta, domen 41BB, një domeni CD28 dhe çdo kombinim të tyre,
(b) DBDpp, ose proteina e fusionit lidhet te një antigjen tumori i shoqëruar me një tumor me natyrë malinje hematologjike ose një tumor i ngurtë,
(c) DBDpp, ose proteina e fusionit lidhet te një antigjen tumori izgjedhur nga grupi i përbërë prej CD137, PD-L1, CD123, CTLA4, CD47, KIR, DR5, TIM3, PD1, EGFR, TCR, CD19, CD20, CD22, ROR 1, mesotelin, CD33/lL3Ra, cMet, PSMA, Glukolipid F77, EGFRvIII, GD2, NY-ESO- 1, MAGE A3, dhe kombinime të tyre,
(d) domeni i sinjalizimit intraqelizor përfshin një rajon sinjalizimi kostimulator, dhe
(e) domeni i sinjalizimit intraqelizor përfshin një rajon sinjalizimi kostimulator që përfshin domenin intraqelizor të një molekule kostimulatore të zgjedhur nga grupi i përbërë prej CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, antigjen-1 i shoqëruar me funksionin e limfociteve (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, një ligand që në mënyrë specifike lidhet me CD83, dhe çdo kombinim të tyre.

33. Një molekulë e izoluar e acidit nukleik që përfshin një sekuencë që kodon CAR e pretendimit 31 ose pretendimit 32.

34. Një qelizë që përfshin një molekulë të acidit nukleik që përfshin një sekuencë që kodon CAR e pretendimit 31 ose pretendimit 32, opsionalisht ku qeliza është një qelizë T ose një qelizë vrasëse natyrore (NK), dhe opsionalisht ku qeliza shfaq një imunitet anti-tumoral kur DBDpp, ose proteina e fusionit lidhet te antigjeni i tij përkatës i tumorit.

35. Një qelizë imune që përfshin CAR e pretendimit 31 ose pretendimit 32 për përdorim në trajtimin e kancerit, opsionalisht ku qeliza imune është një qelizë T ose një qelizë vrasëse natyrore (NK).

36. Një qelizë T që përfshin një receptor kimerik të antigjenit (CAR) për përdorim në trajtimin e kancerit, ku CAR përfshin:

(a) një domen lidhës të synuar që përfshin një polipeptid lidhës të synuar që ka një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$X$_{41}$L QX$_{44}$YKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:2),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$AYKGK GNPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO:3),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGK GNPEVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:4),

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$EL X$_{43}$AYKGKGNPEVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:5),

dhe

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$X$_{41}$L QX$_{44}$YKGKGNPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO:6),

ku Xn është një amino acid natyral ose jo-natyral, ku Xn nuk është një mbetje cisteinë ose një prolinë, ku polipeptidi lidhës i synuar në mënyrë specifike lidh një shënjestër interesi të shprehur nga një qelizë kanceri, dhe ku lidhja specifike e polipeptidit lidhës të synuar te shënjestra e interesit është më e madhe se lidhja e një polipeptidi sipas SEQ ID NO:1 te shënjestra e interesit,

(b) një domen transmembranor i zgjedhur nga 41BB dhe CD28, dhe

(c) një domen intraqelizor, ku domeni intraqelizor përfshin një domen sinjalizimi të zgjedhur nga një varg alfa, beta, ose zeta i receptorit të qelizës T.

37. Qeliza imune sipas pretendimit 36, ku qeliza imune është një qelizë T ose një qelizë vrasëse natyrore (NK).

38. Një metodë për transformimin e një polipeptidi referimi në një polipeptid lidhës të synuar të aftë që në mënyrë specifike të lidhet te një shënjestër interesi, metoda që përfshin:

(a) modifikimi i një shumice të mbetjeve amino acide nga polipeptidi i referimit për të prodhuar një shumicë të polipeptideve lidhëse të synuara kandidate; ku polipeptidet lidhëse të synuara kandidate përfshijnë një variant të sekuencës amino acide të SEQ ID NO: 1, ku polipeptidet lidhëse të synuara kandidate përfshijnë tre helika alfa paralele të bashkuara nga peptide lidhëse, ku mbetjet amino acide të modifikuara janë tretës i arritshëm ose tretës i paarritshëm, dhe ku modifikimi përfshin një ose më shumë

zëvendësime amino acide konservatore ose jo-konservatore dhe nuk inkludon një zëvendësim me një cisteinë ose një prolinë;

(b) paketimin e shumicës së polipeptideve lidhëse të synuara kandidate në një shumicë të vektorëve për të prodhuar një librari kandidate; dhe

(c) shqyrtimin e librarisë kandidate për polipeptide lidhëse të synuara kandidate që shfaqin lidhje specifike te shënjestra e interesit;

ku polipeptidet lidhëse të synuara kandidate përfshijnë një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$X$_{41}$LQ X$_{44}$YKGKGNPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:2),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$AYKGKGN PEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO:3),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAAFEKEIAAFESELQAYKGKGNP EVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:4),

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALGGSEAELAAFX$_{32}$X$_{33}$EIX$_{36}$AFX$_{39}$X$_{40}$ELX$_{43}$A YKGKGNPEVEX$_{55}$LRX$_{58}$X$_{59}$AAX$_{62}$IRX$_{65}$X$_{66}$LQAYRHN (SEQ ID NO:5),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALGGSEAELAX$_{30}$FEX$_{33}$X$_{34}$IAX$_{37}$FEX$_{40}$X$_{41}$LQ X$_{44}$YKGKGNPEVEALX$_{57}$X$_{58}$EAX$_{61}$AIX$_{64}$X$_{65}$ELX$_{68}$AYRHN (SEQ ID NO:6),

MGSWX$_5$X$_6$FKX$_9$X$_{10}$LAX$_{13}$IKX$_{16}$X$_{17}$LEALZ$_1$EAELAX$_{28}$FEX$_{31}$X$_{32}$IAX$_{35}$FEX$_{38}$X$_{39}$LQX$_{42}$Y Z$_2$NPEVEALRKEAAAIRDELQAYRHN (SEQ ID NO:7),

MGSWAEFKQRLAAIKTRLEALZ$_1$EAELAAFX$_{30}$X$_{31}$EIX$_{34}$AFX$_{37}$X$_{38}$ELX$_{41}$AYZ$_2$NPEVE ALX$_{52}$ X$_{53}$EAX$_{56}$AIX$_{59}$X$_{60}$ELX$_{63}$AYRHN (SEQ ID NO:8),

MGSWX$_5$EFX$_8$X$_9$RLX$_{12}$AIX$_{15}$X$_{16}$RLX$_{19}$ALZ$_1$EAELAAFEKEIAAFESELQAYZ$_2$NPEVE X$_{50}$LRX$_{53}$X$_{54}$AAX$_{57}$IRX$_{60}$X$_{61}$LQAYRHN (SEQ ID NO:9),

$MGSWX_5X_6FKX_9X_{10}LAX_{13}IKX_{16}X_{17}LEALZ_1EAELAAFX_{30}X_{31}EIX_{34}AFX_{37}X_{38}ELX_{41}AY$
$Z_2NPEVEX_{50}LRX_{53}X_{54}AAX_{57}IRX_{60}X_{61}LQAYRHN$ (SEQ ID NO:10) dhe

$MGSWX_5EFX_8X_9RLX_{12}AIX_{15}X_{16}RLX_{19}ALZ_1EAELAX_{28}FEX_{31}X_{32}IAX_{35}FEX_{38}X_{39}LQX_{42}Y$
$Z_2NPEVEALX_{52}X_{53}EAX_{56}AIX_{59}X_{60}ELX_{63}AYRHN$ (SEQ ID NO:11), ku X_n është një amino acid natyral ose jo-natyral dhe Z_1 dhe Z_2 përfshijnë mes 2 deri në 30 amino acide natyrale ose jo-natyrale.

39. Metoda i pretendimit 38, ku metoda më tej përfshin identifikimin e mbetjeve amino acide potencialisht imunogjene në një polipeptid lidhës të synuar kandidat dhe modifikimin e të paktën një prej mbetjeve amino acide potencialisht imunogjene në polipeptidin lidhës të synuar kandidat, ku modifikimi përfshin një zëvendësim amino acid.

40. Grimcat e ngjashme me virusin (VLPs) që përfshin një polipeptid fusioni që përfshin DBDpp e çdo njërit prej pretendimeve 18-21, ku VLPs janë të përshtatshme për përdorim si imunogjene për prodhimin e antitrupit, ku antitrupat e sipërpërmendur janë drejtuar kundër DBDpp.

(11) **10195**
(97) EP3290023 / 17/02/2021
(96) 16786732.4 / 27/04/2016
(22) 13/04/2021
(21) AL/P/ 2021/266
(54) **RIVASTIGMINE-QË PËRMBAN PËRBËRJE FARMACEUTIKE TË QËNDRUESHME-TË ÇLIRUAR**
25/08/2021
(30) 20150058759 27/04/2015 KR
(71) Navipharm Co., Ltd.
5, Jangan-ro 448beon-gil, Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16209, KR
(72) PARK, Sang Geun (626-1701, 25, Manseok-ro 20beon-gil,Jangan-gu,, Suwon-siGyeonggi-do 16330); SHIN, Hye Gyeong (103-303, 395, Jangan-ro,Jangan-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16344); BAE, Jeong Woo (15-10, Hwasan-ro 6beon-gilPaldal-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16425) ;CHOI, Hyun Ju (112-1801, 148, Sunae-roBundang-gu, Seongnam-siGyeonggi-do 13599)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
(57)
1. Një rivastigmine-që përmban përbërje farmaceutike të qëndrueshme-të çliruar për një regjim njëherë-në-ditë, përbërja farmaceutike që përfshin: një formulim pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar; dhe një formë matricë të një formulim pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar,

ku formulimi pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar është në një formë kokrrize ose peleti dhe përmban 25-90 wt% të rivastigmine në përmbajtjen totale të rivastigmine, dhe
ku formulimi pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar përfshin, brenda formës së matricës, formulimi pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar dhe 10-75 wt% të rivastigmine në përmbajtjen totale të rivastigmine, dhe
ku përbërja farmaceutike është në formë tablete.

2. Përbërja farmaceutike e pretendimit 1, ku formulimi pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar përmban një polimer që ka një veti të tretjes në pH 5.0 ose më të lartë.

3. Përbërja farmaceutike e pretendimit 2, ku polimeri ka një veti të tretjes në pH 5.0 ose më të lartë është të paktën një i zgjedhur nga grupi i përbërë nga një kopolimer me bazë-acidi akrilik, hidroksipropilmetilceluloze ftalate, dhe celuloze acetate ftalate, dhe një përzjerje e tyre.

4. Përbërja farmaceutike e pretendimit 1 ose 2, më tej përfshin një bazë pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar brenda formulimit pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar.

5. Përbërja farmaceutike e pretendimit 1, ku rivastigmine është çliruar në një përmbajtje të, afërt me përmbajtjen totale të rivastigmine, të barabartë me ose më shumë se 10 wt% dhe më pak se 40 wt% brenda 120 minutave, të barabartë me ose më shumë se 40 wt% dhe më pak se 70 wt% brenda 6 orëve, dhe të barabartë me ose më shumë se 70 wt% brenda 12 orëve,
siç matet fillimisht në një test shpërbërjeje të përbërjes farmaceutike në 750 mL të një solucioni shpërbërës të 0.1 N HCl në 37°C nën kushte rotacioni të 50 rpm nëpërmjet metodës së vozitjes, dhe ndjekur duke shtuar 250 mL të një zbutësi fosfat tribazik 0.25 M dy orë pas fillimit të testit shpërbërës.

6. Përbërja farmaceutike e pretendimit 1, ku formulimi pH-të pavaruar me çlirim-të vonuar përfshin një bërthamë inerte, një shtresë veshëse rivastigmine në bërthamën inerte dhe një polimer pH-të pavaruar të veshura në bërthamën-e veshur me rivastigmine.

7. Përbërja farmaceutike e pretendimit 6, ku bërthama inerte është një grimcë sferike që ka një madhësi uniforme prej 100-300 µm në një diametër.

(11) **10199**
(97) EP3294738 / 07/04/2021
(96) 16723965.6 / 04/05/2016

(22) 29/04/2021
(21) AL/P/ 2021/314

(54) **DERIVATE TË INDOLIT TË MONO-OSE DI-ZËVENDËSUAR SI INHIBUES TË REPLIKIMIT VIRAL TË ETHES TROPIKALE**

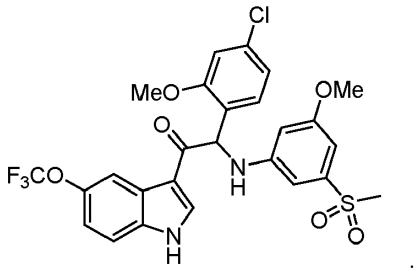
25/08/2021
(30) 15166900 08/05/2015 EP and 16163342 31/03/2016 EP

(71) Janssen Pharmaceuticals, Inc. and Katholieke Universiteit Leuven
1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, NJ 08560, US ;KU Leuven Research & Development Waaistraat 6, bus 5105, 3000 Leuven, BE
(72) BONFANTI, Jean-François (Janssen-Cilag 1 rue CamilleDesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9); KESTELEYN, Bart, Rudolf, Romanie (Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse); JONCKERS, Tim, Hugo, Maria (Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse); BARDIOT, Dorothée, Alice, Marie-Eve (Cistim Leuven vzw GastonGeenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee)) ;MARCHAND, Arnaud, Didier, M (Cistim Leuven vzw GastonGeenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee))
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57)

1. Një përbërje ose forma stereo-izomerike e saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose solvat i saj,

ku përbërja e sipërpërmendur është



2. Një përbërje sipas pretendimit 1, ku përbërja e sipërpërmendur është: Enantiomer 9A,

ku

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.26 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 6.55 - 6.62 (m, 2 H) 6.91 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 12.29 (br s, 1 H) LC/MS (metoda LC-A): R_t 1.20 min, MH^+ 583

$[\alpha]_D^{20}$: +130.3° (c 0.555, DMF)

SFC kirale (metoda SFC-E): R_t 3.10 min, MH^+ 583, pastërti kirale 100%.

3. Një përbërje sipas pretendimit 1, ku përbërja e sipërpërmendur është: Enantiomer 9B,

ku

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.99 (s, 3 H) 6.26 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 6.56 - 6.62 (m, 2 H) 6.92 (t, J=2.0 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.13 (d,

J=2.0 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=0.9 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 12.30 (br s, 1 H) LC/MS (metoda LC-A): R_t 1.20 min, MH^+ 583
$[\alpha]_D^{20}$: -133.2° (c 0.5, DMF)
SFC kirale (metoda SFC-E): R_t 3.50 min, MH^+ 583, pastërti kirale 100%.

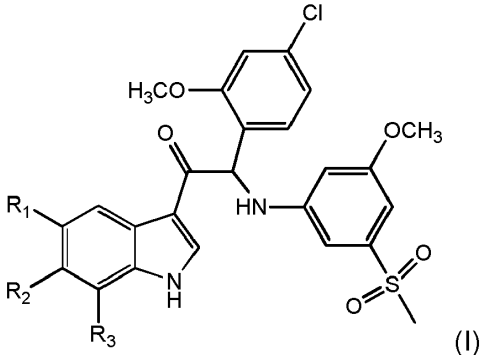
4. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3 ose një formë stereo-izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose solvat i saj bashkë me një ose më shumë eksipientë, hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

5. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3 ose një formë stereo-izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose solvat i saj ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 4 për përdorim si një medikament.

6. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-3 ose një formë stereo-izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose solvat i saj ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 4 për përdorim në trajtimin e ethes tropikale.

7. Një përbërje sipas pretendimit 6, ku përbërja është administruar si një produkt kristalor ose amorf.

8. Një përbërje e përfaqësuar nga formula strukturore e mëposhtme (I)



(I)

një formë stereo-izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, ose solvat i saj; ku:
R_1 është OCF_3, R_2 është H dhe R_3 është H,
për përdorim në inhibimin e replikimit të virusit(eve) të ethes tropikale në një mostër biologjike ose pacient.

9. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 8 më tej që përfshin më tej bashkëadministrimin e një agjenti terapeutik shtesë.

10. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 9 ku agjenti terapeutik shtesë i sipërpërmendur është zgjedhur nga një agjent antiviral ose vaksina e ethes tropikale, ose të dyja.

11. Një metodë për sintezën e një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 që përfshin hapat e:

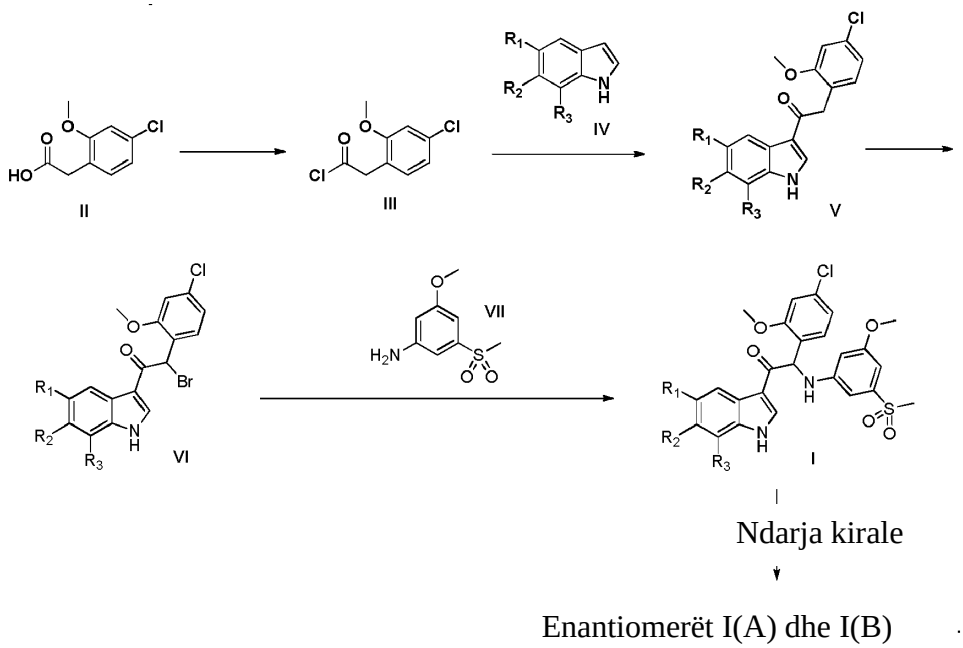
a) konvertimin e acidit 2-(4-kloro-2-metoksifenil)acetik (**II**) te kloruri 2-(4-kloro-2-metoksifenil)acetil korrespondues (**III**) me një agjent klorinimi;

b) reaksioni Friedel-Crafts i acidit klorur (**III**) me një indol të zëvendësuar të formulës së përgjithshme (**IV**) të performuar duke përdorur një reagent acidi Lewis në një tretës të përshtatshëm dhe në kushte të përshtatshme të reaksionit, për të siguruar indolin 3-aciluar të formulës së përgjithshme (**V**), ku R_1 është OCF_3, R_2 është H dhe R_3 është H;

c) bromimin e (**V**) me një reagent në një tretës të përshtatshëm, për të siguruar përbërjet e formulës së përgjithshme (**VI**);

d) reaksionin e përbërjeve të formulës së përgjithshme (**VI**) me 3-metoksi-5-(metilsulfonil)-anilinë (**VII**) në një tretës të përshtatshëm dhe duke përdorur një bazë për të siguruar përbërjet e formulës së përgjithshme I si përzierje racemike;

e) ndarjen kirale të përbërjeve të formulës së përgjithshme **I** për të siguruar enantiomerët **A** dhe **B** të formulës së përgjithshme **I,** ku R_1 është OCF_3, R_2 është H dhe R_3 është H.



(96) 18729051.5 / 18/05/2018
(22) 12/05/2021
(21) AL/P/ 2021/362

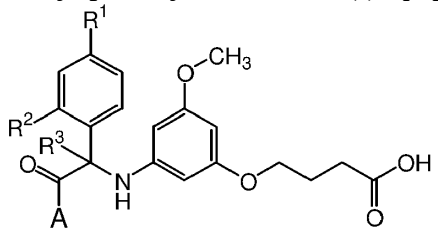
(54) **DERIVATET E INDOLINËS SË ZËVENDËSUAR SI FRENUES TË REPLIKIMIT VIRAL TË DENGUE**

24/08/2021
(30) 17172247 22/05/2017 EP

(71) Janssen Pharmaceuticals, Inc. and Katholieke Universiteit Leuven
1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, NJ 08560, US ;Waaistraat 6, Bus 5105, 3000 Leuven, BE
(72) BONFANTI, Jean-François (c/o Janssen-Cilag1 rue Camille DesmoulinsTSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9); KESTELEYN, Bart, Rudolf, Romanie (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse); BARDIOT, Dorothée, Alice, Marie-Eve (c/o Cistim Leuven vzwGaston Geenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee)); MARCHAND, Arnaud, Didier, M (c/o Cistim Leuven vzwGaston Geenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee)); COESEMANS, Erwin (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse) ;DE BOECK, Benoît, Christian, Albert, Ghislain (c/o Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30, 2340 Beerse)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57)

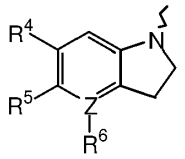
1. Një përbërje e formulës (I), që përmban çdo formë izomere stereokimike të saj,



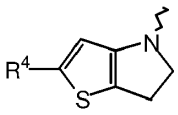
(I)

ku

A është



ose



;

(a-1) (a-2)

ku

R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është pentafluorosulfanil, R^5 është hidrogjen, Z është karbon, dhe R^6 është hidrogjen; ose

R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është trifluorometil, R^5 është hidrogjen, Z është karbon, dhe R^6 është metil; ose

R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është trifluorometil, R^5 është fluoro, Z është karbon, dhe R^6 është hidrogjen; ose

R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është trifluorometoksi, R^5 është hidrogjen, Z është karbon, dhe R^6 është metil; ose

R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është trifluorometoksi, R^5 është fluoro, Z është karbon, dhe R^6 është hidrogjen; ose

R^1 është fluoro, R^2 është metoksi, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është trifluorometoksi, R^5 është hidrogjen, Z është karbon, dhe R^6 është hidrogjen; ose

R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është deuterium, A është (a-1), R^4 është trifluorometoksi, R^5 është hidrogjen, Z është karbon, dhe R^6 është hidrogjen; ose

R^1 është kloro, R^2 është $-OCH_2CH_2OH$, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është trifluorometoksi, R^5 është hidrogjen, Z është karbon, dhe R^6 është hidrogjen; ose
R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është trifluorometil, R^5 është metoksi, Z është azot, dhe R^6 mungon; ose
R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është hidrogjen, A është (a-2), dhe R^4 është trifluorometil; ose
R^1 është kloro, R^2 është hidrogjen, R^3 është hidrogjen, A është (a-1), R^4 është trifluorometiltio, R^5 është hidrogjen, Z është karbon, dhe R^6 është hidrogjen;

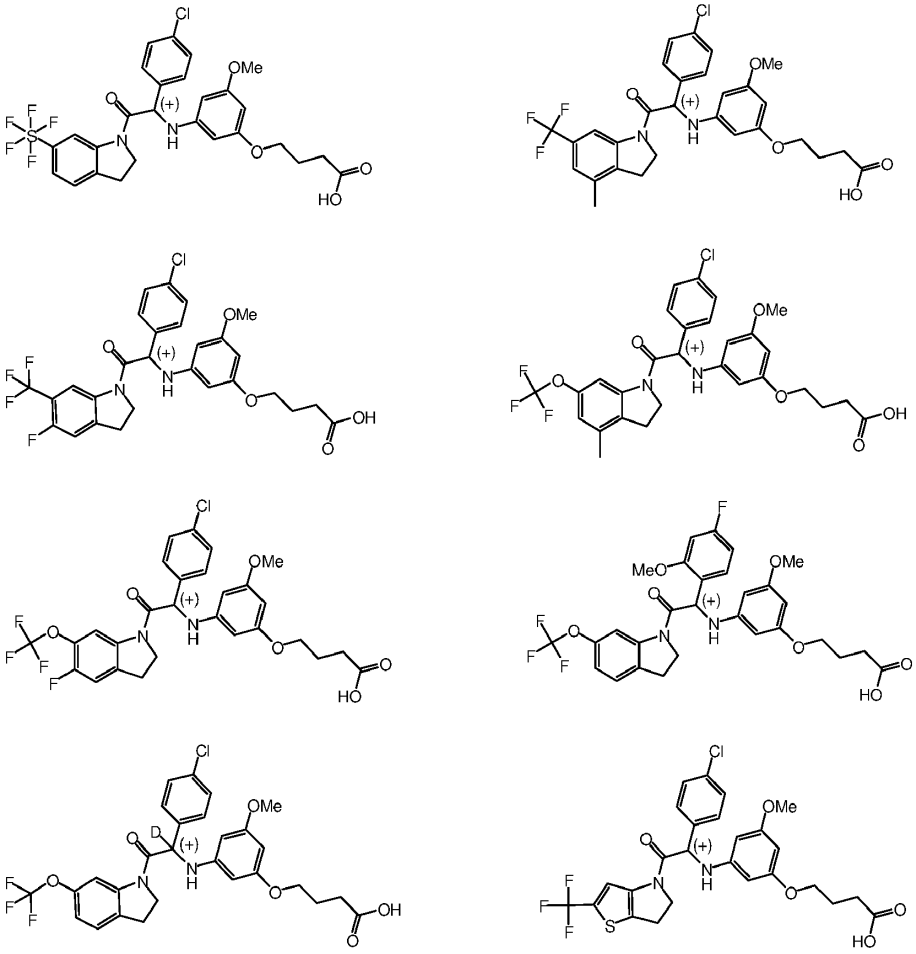
ose një kripë, tretës ose polimorf farmaceutikisht i pranueshëm i saj.

2. Përbërja siç pretendohet në pretendimin 1 ku A është (a-1).

3. Përbërja siç pretendohet në pretendimin 1 ku A është (a-2).

4. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku përbërja e sipërpërmendur ka rotacionin specifik (+).

5. Përbërja sipas pretendimit 1 ku përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga :



6. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 së bashku me një ose më shumë eksipientë, hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

7. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 6 i cili përfshin një përbërës aktiv të dytë ose të mëtejshëm.

8. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 7 ku përbërësi aktiv i dytë ose i mëtejshëm është një agjent antiviral.

9. Një përbërje e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 për përdorim si një ilaç.

10. Një përbërje e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5 për përdorim në trajtimin e infeksionit viral Dengue dhe për parandalimin ose trajtimin e sëmundjes së shoqëruar me infeksion viral Dengue.

11. Një përbërje e formulës (I) për përdorim sipas pretendimit 10 ku infeksioni viral Dengue është infeksion nga viruset e llojit DENV-1, DENV-2, DENV-3 ose DENV-4.

(11) **10186**
(97) EP3283508 / 17/03/2021
(96) 16720255.5 / 15/04/2016
(22) 14/05/2021
(21) AL/P/ 2021/370
(54) **PROTEINA IMUNOMODULATORE ME AFINITETE TË RREGULLUESHME**
24/08/2021
(30) 201562149437 P 17/04/2015 US and 201562218534 P 14/09/2015 US
(71) Alpine Immune Sciences, Inc.
188 East Blaine Street Suite 200, Seattle, WA 98102, US
(72) SWANSON, Ryan (600 Stewart StreetSuite 1503, Seattle, WA 98101) ;KORNACKER, Michael (600 Stewart StreetSuite 1503, Seattle, WA 98101)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
(57)
1. Një proteinë imunomodulatore, që përfshin të paktën një fushë superfamiljeje të imunoglobulinës CD80 të modifikuar në afinitet (IgSF) që përfshin një ose më shumë zëvendësim(e) të aminoacideve në një fushë të tipit të egër CD80 IgSF, ku të paktën njëra fushë CD80 IgSF e modifikuar në afinitet ka rritur lidhjen për të paktën dy partner lidhës të bashkuar krahasuar me fushën e tipit të egër CD80 IgSF, ku fusha CD80 IgSF e modifikuar në afinitet në mënyrë specifike lidhet në mënyrë jo konkurruese me të paktën dy partnerët e bashkuar lidhës dhe të paktën dy partnerët e bashkuar lidhës janë CD28 dhe PD-L1, dhe ku fusha CD80 IgSF e modifikuar në afinitet përfshin të paktën 85% identitet të sekuencës në një fushë të tipit të egër CD80 IgSF ose një fragment lidhës specifik i tij i përmbajtur në sekuencën e aminoacideve të përcaktuar në SEQ ID NO: 1.
2. Proteina imunomodulatore e pretendimit 1, ku fusha e tipit të egër CD80 IgSF është fushë e tipit të egër IgV dhe/ose fusha CD80 IgSF e modifikuar në afinitet është një fushë IgV e modifikuar në afinitet.
3. Proteina imunomodulatore e ndonjërit prej pretendimeve 1-2, ku të paktën njëra fushë CD80 IgSF e modifikuar në afinitet përfshin të paktën një dhe jo më shumë se njëzet zëvendësime të aminoacideve në fushën e tipit të egër CD80 IgSF.
4. Proteina imunomodulatore e ndonjërit prej pretendimeve 1-3, ku të paktën njëra fushë CD80 IgSF e modifikuar në afinitet përfshin të paktën një dhe jo më shumë se dhjetë zëvendësime të aminoacideve në fushën e tipit të egër CD80 IgSF.
5. Proteina imunomodulatore e ndonjërit prej pretendimeve 1-4, ku të paktën njëra fushë CD80 IgSF e modifikuar në afinitet përfshin të paktën një dhe jo më shumë se pesë zëvendësime të aminoacideve në fushën e tipit të egër CD80 IgSF.

6. Proteina imunomodulatore e ndonjërit prej pretendimeve 1-5, ku fusha CD80 IgSF e modifikuar në afinitet ka të paktën 120% të afinitetit lidhës si fusha e tipit të egër CD80 IgSF për secilin prej të paktën dy partnerëve lidhës të bashkuar.
7. Proteina imunomodulatore e ndonjërit prej pretendimeve 1-6, më tej që përfshin një fushë IgSF të modifikuar jo në afinitet.
8. Proteina imunomodulatore e ndonjërit prej pretendimeve 1-7, ku proteina imunomodulatore është e tretshme, në mënyrë opsionale ku proteina imunomodulatore është e lidhur me një fushë multimerizimi.
9. Proteina imunomodulatore e ndonjërit prej pretendimeve 1-8 që lidhet me një fushë Fc ose një variant të saj me funksion efektor të reduktuar.
10. Proteina imunomodulatore e pretendimit 9, ku fusha Fc është një fushë IgG1, një fushë IgG2 ose një variant i tyre me funksion efektor të reduktuar.
11. Proteina imunomodulatore e pretendimit 9 ose pretendimit 10, ku fusha Fc ose varianti i saj përfshin sekuencën e aminoacideve të përcaktuar në SEQ ID NO:226 ose SEQ ID N0:227 ose një sekuencë të aminoacideve që shfaq të paktën 85%, të paktën 90%, ose të paktën 95% identitet të sekuencës në SEQ ID NO:226 ose SEQ ID NO:227.
12. Proteina imunomodulatore e ndonjërit prej pretendimeve 8-11 ku proteina imunomodulatore është një dimer.
13. Një molekulë e acidit nukleik, që kodifikon proteinën imunomodulatore të ndonjërit prej pretendimeve 1-11.
14. Një vektor, që përfshin molekulën e acidit nukleik të pretendimit 13.
15. Një qelizë, që përfshin vektorin e pretendimit 14.
16. Një metodë e prodhimit të një proteine imunomodulatore, që përfshin prezantimin e molekulës së acidit nukleik të pretendimit 13 ose vektorit të pretendimit 14 në një qelizë pritëse në kushte për të shprehur proteinën imunomodulatore në qelizën pritëse.
17. Një kompozim farmaceutik, që përfshin proteinën imunomodulatore të ndonjërit prej pretendimeve 1-12, në mënyrë opsionale që përfshin një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
18. Një kompozim farmaceutik që përfshin proteinën imunomodulatore të ndonjërit prej pretendimeve 1-12 për përdorim në një metodë të modulimit të një përgjigjeje imune në një subjekt, në mënyrë opsionale ku përgjigja imune është rritur.
19. Kompozimi farmaceutik për përdorim i pretendimit 18, ku modulimi i përgjigjes imune trajton një sëmundje ose gjendje në një subjekt, në mënyrë opsionale ku sëmundja ose gjendja është një tumor ose kancer.

(11) **10190**
(97) EP3241418 / 12/05/2021
(96) 15876247.6 / 30/12/2015
(22) 18/05/2021
(21) AL/P/ 2021/378
(54) **SISTEME DHE METODA PËR LARGIMIN E NXEHTËSISË NGA QENDRA E TË DHËNAVE**
24/08/2021
(30) 201462098176 P 30/12/2014 US
(71) Lefebvre, Dale and Choi, Kenneth
6795 Estate Smith Bay, St. Thomas, VI 00802, US ;3509 Willet Place Santa Clara, CA 95051, US
(72) Lefebvre, Dale (6795 Estate Smith Bay, St. Thomas, VI 00802) ;Choi, Kenneth (667 38th Avenue, San Francisco, CA 94121)
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57) **1.** Një sistem për të larguar nxehtësinë dhe për të ftohur ajrin në një mjedis të qendrës së të dhënave, ku sistemi përmban:

një njësi ftohëse (102, 300, 400), ku njësia ftohëse përmban:
një karkasë (410) që ka një skaj hyrës (301) dhe një skaj shkarkues (305);
një ose më shumë ventilator (314, 416, 818) të sistemuar brenda karkasës (410) për të drejtuar ajrin të rrjedhë nëpërmjet karkasës (410) nga skaji hyrës (301) tek skaji shkarkues (305);
një avullues (308, 420, 822) që ka pipëza për të spërkatur avull (422) për të ftohur ajrin në karkasë (410);
të paktën një element ftohës avullues (424) të sistemuar në pjesën e poshtme nga avulluesi (308, 420, 822) dhe i strukturuar ta lejojë ajrin të rrjedhë nëpër të, ku të paktën një element ftohës avullues (424) ka një sipërfaqe metalike të konfiguruar për kondesimin e avullit e cila për më tej ftoh ajrin në karkasë (410); dhe
të paktën një njësi ftohëse (306, 426, 824) të sistemuar në pjesën e poshtme nga të paktën një element ftohës avullues (424) për të ftohur më tej ajrin që rrjedh nëpërmjet të paktën një elementi ftohës avullues (424); dhe
një kontrollues (810) që implementon një algoritëm kontrolli për të manaxhuar dhe për të kontrolluar veprimet e një ose më shumë ventilatorëve (314, 416, 818), avulluesi (308, 420, 822), dhe/ose të paktën një njësi ftohëse (306, 426, 826).

2. Sistemi i pretendimit 1, ku karkasa është e përfshirë në një konteiner transporti.

3. Sistemi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku të paktën një element ftohës avullues përmban spirale metalike.

4. Sistemi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i cili për më tej përmban të paktën një element ngrirës që zgjatet nga të paktën një njësi ftohëse dhe i sistemuar brenda karkasës në afërsi të skajit shkarkues.

5. Sistemi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, i cili për më tej përmban një tërësi sensorësh të bashkuar në mënyrë komunikuese tek kontrolluesi për të ndjerë kushtet mjedisore në mjedisin e qendrës së të dhënave dhe për të ofruar lexime reflektuese të kushteve mjedisore të ndjera në mjedisin e qendrës së të dhënave tek kontrolluesi, ku kontrolluesi manaxhon dhe kontrollon veprimet bazuar në kushtet mjedisore të ndjera në mjedisin e qendrës së të dhënave dhe ku një ose më shumë ventilatorë përfshijnë të paktën një ventilator me shpejtësi të ndryshueshme.

6. Sistemi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku mjedisi i qendrës së të dhënave përfshin një qendër të dhënash që ka të paktën një modul serveri dhe një korridor të ftohtë, ku i përmenduri të paktën një modul server që ka hapje të ekranizuara nga ana e korridorit të ftohtë, të paktën një bankë serveri, dhe një korridor të nxehtë, ku ajri në korridorin e nxehtë nxehet nga të paktën një bankë serveri brenda të paktën një moduli server, ku ajri nga skaji shkarkues i karkasës drejtohet tek korridori i ftohtë i qendrës së të dhënave, ku sistemi për më tej përmban të paktën një qyngji të përfshirë në të përmendurin të paktën një modul serveri për të shfryrë ajrin në korridorin e nxehtë, ku shfryrja bën të mundur që ajri i ftohtë të dalë nga korridori i ftohtë, nëpërmjet hapjeve të ekranizuara dhe të paktën një bankë serveri e përmendur, dhe në korridorin e nxehtë brenda të paktën një modul serveri të përmendur.

7. Një metodë për të larguar nxehtësinë dhe për të ftohur ajrin në një mjedis të qendrës së të dhënave, ku metoda përmban:

sigurimin e një njësie ftohëse (102, 300, 400), ku njësia ftohëse përmban:

një karkasë (410) që ka një skaj hyrës (301) dhe një skaj shkarkimi (305);
një ose më shumë ventilator (314, 416, 818) të sistemuar brenda karkasës (410) për të drejtuar ajrin të rrjedhë nëpërmjet karkasës (410) nga skaji hyrës (301) tek skaji shkarkues (305);
një avullues (308, 420, 822) që ka pipëza për të spërkatur avullin (422) për të ftohur ajrin në karkasë (410);
të paktën një element ftohës avullues (424) të sistemuar në pjesën e poshtme nga avulluesi (308, 420, 822) dhe i strukturuar të lejojë ajrin të rrjedhë nëpërmjet, të përmendurit të paktën një element ftohës avullues (424) që ka një sipërfaqe metalike të konfiguruar për kondesimin e avullit që më tej ftoh ajrin në karkasë (410); dhe
të paktën një njësi ftohëse (306, 426, 824) të pozicionuar në pjesën e poshtme nga i përmenduri të paktën një element ftohës avullues (424) për të ftohur më tej ajrin që rrjedh nëpërmjet të përmendurit një elemnt ftohës avullues (424);
duke ndjerë, nëpërmjet një tërësie sensorësh (816) të bashkuar në mënyrë komunikuese tek një kontrollues (810), kushtet e mjedisit duke përfshirë temperaturat, presionet e ajrit, dhe lagështinë në një tërësi pozicionesh në mjedisin e qendrës së të dhënave; dhe
duke kontrolluar, nëpërmjet kontrolluesit (810), veprimet e një ose më shumë ventilatorëve (314, 416, 818), avulluesin (308, 420, 822), dhe/ose të përmendurin të paktën një njësi ftohëse (306, 426, 826) bazuar në kushtet mjedisore të ndjera duke përfshirë temperaturat, presionet e ajrit, dhe lagështinë në tërësinë e pozicioneve në mjedisin e qendrës së të dhënave.

8. Metoda sipas pretendimit 7, ku kontrollimi përmban:
përcaktimin, nga kontrolluesi, të një norme rrjedhjeje të dëshiruar të ajrit; dhe
përzgjedhshmërisht aktivizimin e të përmendurit një ose më shumë ventilator dhe përcaktimin e një shpejtësie për secilin prej ventilatorëve të aktivizuar bazuar në normën e rrjedhjes së dëshiruar të përcaktuar të ajrit.

9. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 7 ose 8, ku kontrollimi përmban:
aktivizimin e avulluesit, nëpërmjet kontrolluesit, kur temperatura e ndjerë dhe lagështia e ndjerë i tregojnë kontrolluesit se avulluesi do të ishte efektiv për ta zbritur temperaturën e ajrit.

10. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 7 deri në 9, ku kontrollimi përmban:
ndijimin e temperaturës në skajin hyrës të karkasës; dhe
aktivizimin, nga kontrolluesi, të të përmendurit të paktën një njësi ftohëse nëse temperatura e ndjerë në skajin hyrës të karkasës është mbi një vlerë pragu.

11. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 7 deri në 10, ku kontrollimi përmban:
përcaktimin, nga kontrolluesi, të një norme rrjedhjeje të dëshiruar të ajrit;
ndijimin e presionit të ajrit në një pozicion shkarkues të qendrës së të dhënave;
ndijimin e presionit të ajrit në një pozicion hyrës të qendrës së të dhënave; dhe
përzgjedhshmërisht aktivizimin e një ose më shumë ventilatorëve me shpejtësi të ndryshueshme dhe përcaktimin e një shpejtësie për secili ventilator me shpejtësi të ndryshueshme bazuar në presionet e ajrit të ndjerë në pozicionet hyrëse dhe shkarkuese të qendrës së të dhënave.

12. Një metodë për të rikonstruktuar një sistem për të larguar nxehtësinë dhe për të ftohur ajrin në një mjedis të qendrës së të dhënave, ku metoda përmban:
sigurimin e një njësie ftohëse (102, 300, 400), ku njësia ftohëse përmban:
një karkasë (410) që ka një skaj hyrës (301) dhe një skaj shkarkues (305);

një ose më shumë ventilatorë (314, 416, 818) të sistemuar brenda karkasës (410) për të drejtuar ajrin që të rrjedhë nëpërmjet karkasës (410) nga skaji hyrës (301) tek skaji shkarkues (305);
një avullues (308, 420, 822) që ka pipëza për të spërktuar avullin (422) që të ftohë ajrin në karkasë (410);
të paktën një element ftohës avullues (424) të sistemuar në pjesën e poshtme nga avulluesi (308, 420, 822) dhe të strukturuar për të lejuar ajrin të rrjedhë nëpërmjet tij, ku i përmenduri të paktën një element ftohës avullues (424) ka një sipërfaqe metalike të konfiguruar për kondensimin e avullit i cili për më tej ftoh ajrin në karkasë (410); dhe
të paktën një njësi ftohëse (306, 426, 824) të sistemuar në pjesën e poshtme nga i përmenduri të paktën një element ftohës avullues (424) për të ftohur më tej ajrin që rrjedh nëpërmjet të përmendurit të paktën një element ftohës avullues (424);
vendosjen e një tërësie sensorësh (816) në mjedisin e qendrës së të dhënave;
bashkimin në mënyrë komunikuese të tërësisë së sensorëve (816) tek një kontrollues (810) duke implementuar një algoritëm kontrolli për të kontrolluar të përmendurit një ose më shumë ventilatorë (314, 416, 818), avulluesin (308, 420, 822), dhe/ose të paktën një njësi ftohëse (306, 426, 826);
vendosjen e njësisë ftohëse (102, 300, 400) në mjedisin e qendrës së të dhënave me skajin hyrës (301) të karkasës (410) të njësisë ftohëse (102, 300, 400) të ekspozuar jashtë mjedisit të qendrës së të dhënave;
vendosjen e skajit shkarkues (305) të karkasës (410) të njësisë ftohëse (102, 300, 400) brenda mjedisit të qendrës së të dhënave dhe në komunikim me një korridor të ftohtë (115) në afërsi të të paktën një moduli server (106a);
ndijimin, nëpërmjet një tërësie sensorësh (816) të bashkuar në mënyrë komunikuese tek kontrolluesi (810), e kushteve të mjedisit në mjedisin e qendrës së të dhënave; dhe
kontrollimin, nga kontrolluesi (810), e veprimeve të të përmendurve një ose më shumë ventilatorë (314, 416, 818), avulluesin (308, 420, 822), dhe/ose të përmendurin të paktën një njësi ftohëse (306, 426, 826) bazuar në kushtet mjedisore të ndjera në mjedisin e qendrës së të dhënave.

13. Metoda sipas pretendimit 12, ku të paktën i përmenduri një modul server përmban hapje të ekranizuara që përballin korridorin e ftohtë, të paktën një bankë serveri , dhe një korridor të nxehtë, ku ajri në korridorin e nxehtë nxehet nga i përmenduri të paktën një bankë serveri brenda të përmendurit të paktën një modul serveri, ku ventilimi i ajrit në korridorin e nxehtë bën të mundur që ajri i ftohtë të dalë nga korridori i ftohtë, nëpërmjet hapjeve të ekranizuara dhe nga i përmenduri të paktën një bankë serveri, dhe në korridorin e nxehtë brenda të përmendurit të paktën një modul serveri.

14. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 12 ose 13, e cila për më tej përmban:
sigurimin e një kapuçi shkarkues ajri të mbyllur ose të vulosur për të përmendurin të paktën një modul serveri, ku kapuçi shkarkues i ajrit i mbyllur ose i vulosur është strukturuar për të drejtuar ajrin tek ventilator nga korridori i nxehtë brenda të të përmendurit të paktën një modul serveri.

15. Metoda sipas secilit prej pretendimeve 12 deri në 14, ku kontrolluesi është konfiguruar të aktivizojë përzgjedhshmërisht një ose më shumë ventilatorë me shpejtësi të ndryshueshme dhe të përcaktojë një shpejtësi për secilin ventilator me shpejtësi të ndryshueshme bazuar në kushtet mjedisore të ndjera në mjedisin e qendrës së të dhënave, përzgjedhshmërisht aktivizon avulluesin bazuar në kushtet mjedisore të ndjera në mjedisin e qendrës së të dhënave, dhe/ose përzgjedhshmërisht aktivizon të përmendurin të paktën një njësi ftohëse bazuar në kushtet mjedisore të ndjera në mjedisin e qendrës së të dhënave.

(11) **10187**
(97) EP2768478 / 17/03/2021
(96) 12779131.7 / 16/10/2012
(22) 19/05/2021
(21) AL/P/ 2021/386
(54) **PASTË QË PËRFSHIN MEDIKAMENTIN ANTI-INFLAMATOR JO-STEROIDAL MELOKSIKAM**
24/08/2021
(30) 201117858 17/10/2011 GB
(71) Norbrook Laboratories Limited
105 Armagh Road, NewryCounty Down BT35 6PU, GB
(72) REYNOLDS, Louise (c/o Norbrook Laboratories Limited105 Armagh Road, NewryCounty Down BT35 6PU); BLAKELY, William (c/o Norbrook Laboratories Limited105 Armagh Road, NewryCounty Down BT35 6PU) ;UMRETHIA, Manish (c/o Norbrook Laboratories Limited105 Armagh Road, NewryCounty Down BT35 6PU)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
(57)
1. Një pastë orale që përfshin:
(i) meloksikam,
(ii) një agjent modifikues viskoziteti në një sasi prej nga 3 deri në 10% w/v të pastës,
(iii) një mjet lëng, ku agjenti modifikues i viskozitetit është një përzjerje hidroksipropilceluloze dhe gome xantan.

2. Një pastë sipas pretendimit 1 ku meloksikam është prezente në një sasi prej nga 3 deri në 8% w/v të pastës.

3. Një pastë sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme e cila më tej përfshin një agjent lagës dhe/ose një stabilizues.

4. Një pastë sipas pretendimit 3 ku agjenti lagës dhe/ose stabilizuesi është glicerol.

5. Një pastë sipas pretendimit 4 ku gliceroli është present në një sasi prej 15% w/v të pastës.

6. Një pastë sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, e cila më tej përfshin një agjent aromatizues.
7. Një pastë sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, e cila më tej përfshin një masë ëmbëlsuese.
8. Një pastë sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, e cila më tej përfshin një ëmbëlsues intensiv.

9. Një pastë sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, e cila më tej përfshin një ruajtës.

10. Një pastë sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme ku mjeti lëng është ujë.

11. Një proces për prodhimin e pastës siç përcaktohet në çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, që përfshin hapat e mëposhtëm:

a) shtimin e hidroksipropilceluloze dhe gomë ksantan në mjet lëng dhe përzjerjen derisa një xhel homogjen të përftohet; dhe
b) shtimin e meloksikam në xhelin homogjen të hapit a) ndërsa trazohet për të përftuar një pastë;
ku hidroksipropilceluloze dhe goma ksantan janë prezentë në një sasi prej nga 3 deri në 10% w/v të pastës.

12. Pasta siç përcaktohet në çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 10 për përdorim në zbutjen e dhimbjes dhe inflamacionit në të dyja çrregullimet aktue dhe kronike muskuloskeletore te kafshët.

(11) **10188**
(97) EP3412302 / 12/05/2021
(96) 18177893.7 / 23/10/2015
(22) 20/05/2021
(21) AL/P/ 2021/387
(54) **POLIPEPTIDET FGF-21 TË MODIFIKUARA DHE PËRDORIMET E TYRE**
24/08/2021
(30) 201462068296 P 24/10/2014 US; 201462068514 P 24/10/2014 US; 201462068523 P 24/10/2014 US; 201462068526 P 24/10/2014 US; 201462068534 P 24/10/2014 US; 201562141337 P 01/04/2015 US and 201562141383 P 01/04/2015 US
(71) Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 08543, US
(72) CAMPHAUSEN, Ray (100 Beaver Street, Waltham, MA 02453); MORIN, Paul E. (Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); COHEN, Daniel (Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); MUKHERJEE, Ranjan (40 Brown Drive, Churchville, PA 18966); REILLY, Timothy P. (Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); CHRISTIAN, Rose C. (Route 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543); LIPOVSEK, Dasa (100 Beaver Street, Waltham, MA 02453) ;KRUPINSKI, John (311 Pennington-Rocky Hill Road Bldg. 21, Pennington, NJ 08534)
(74) Fatos DEGA
Rr."Nikolla Tupe", N.2, H.4, A.30, Tiranë, Tiranë
(57)
1. Një polipeptid FGF-21 i modifikuar që përmban polipeptidin e SEQ ID NO:201, ku mbetja paraacetil-fenilalanine e tij lidhet te një pjesë poli(etilen glikol)-i, për përdorim në një metodë mjekimi të një sëmundjeje të shoqëruar me fibrozë, e përzgjedhur nga steatohepatiti jo-alkoolik (NASH), fibroza e mëlçisë, dhe cirrhoza në një pacient.

2. Një polipeptid FGF-21 i modifikuar që përmban polipeptidin e SEQ ID NO:201, ku mbetja paraacetil-fenilalanine e tij lidhet te një pjesë poli(etilen glikol)-i, për përdorim në një metodë mjekimi ose parandalimi të NASH në një pacient.

3. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 2, ku mjekohet NASH.

4. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 2, ku sëmundja e sipërpërmendur që shoqërohet me fibrozë është cirrhoza.

5. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 2, ku sëmundja e sipërpërmendur që shoqërohet me fibrozë është fibroza e mëlçisë.

6. Polipeptidi për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-5, ku poli(etilen glikol)-i i sipërpërmendur ka peshë molekulare ndërmjet rreth 0.1 kDa dhe rreth 100 kDa.

7. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 6, ku poli(etilen glikol)-i i sipërpërmendur ka peshë molekulare ndërmjet rreth 10 kDa dhe 40 kDa.

8. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 7, ku poli(etilen glikol)-i i sipërpërmendur ka peshë molekulare ndërmjet rreth 30 kDa.

9. Polipeptidi për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, që rezulton në uljen e një ose më shumë fraksioneve të dhjamit hepatik dhe rritjen e niveleve të adiponektinës te pacienti i sipërpërmendur.

10. Polipeptidi për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, ku mjekimi i mëparshëm i pacientit shfaq një indeks mëlçie të dhjamosur prej të paktën rreth 60.

11. Polipeptidi për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, ku mjekimi i mëparshëm i pacientit shfaq një përqindje të fraksionit të dhjamit hepatik të paktën 10%, që jodetyrimisht përcaktohet me imazherinë e rezonancës manjetike.

12. Polipeptidi për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-8, ku mjekimi i mëparshëm i pacientit shfaq fibrozë NASH CRN të stadit 1-3, që jodetyrimisht është fibrozë NASH CRN e stadit 1-3 e përcaktuar me biopsi të mëlçisë.

13. Polipeptidi për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-12, ku polipeptidi FGF-21 i modifikuar i sipërpërmendur administrohet me injeksion nënlëkuror.

14. Polipeptidi për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-13, ku polipeptidi FGF-21 i modifikuar i sipërpërmendur administrohet me shpeshtësi rreth një herë në ditë; rreth një herë në javë; rreth dy herë në javë; rreth një herë në dy javë; rreth një herë në tri javë; ose një herë në katër javë.

15. Polipeptidi për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1-14, ku polipeptidi FGF-21 i modifikuar i sipërpërmendur administrohet me një dozë prej ndërmjet rreth 0.05 mg/kg dhe rreth 1 mg/kg të peshës së trupit të pacientit.

16. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 3, ku poli(etilen glikol)-i i sipërpërmendur ka peshë molekulare rreth 30 kDa, dhe polipeptidi FGF-21 i modifikuar i sipërpërmendur është për t'u administruar me injeksion nënlëkuror me shpeshtësi rreth një herë në ditë; rreth një herë në javë; rreth dy herë në javë; rreth një herë në dy javë; rreth një herë në tri javë; ose një herë në katër javë me një dozë prej ndërmjet rreth 0.05 mg/kg dhe rreth 1 mg/kg të peshës së trupit të pacientit.

17. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 16, që rezulton në uljen e një ose më shumë fraksioneve të dhjamit hepatik dhe rritjen e niveleve të adiponektinës te pacienti i sipërpërmendur.

18. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 16, ku mjekimi i mëparshëm i pacientit shfaq një indeks mëlçie të dhjamosur prej të paktën rreth 60.

19. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 16, ku mjekimi i mëparshëm i pacientit shfaq një përqindje të fraksionit të dhjamit hepatik të paktën 10%, që jodetyrimisht përcaktohet me imazherinë e rezonancës manjetike.

20. Polipeptidi për përdorim sipas pretendimit 16, ku mjekimi i mëparshëm i pacientit shfaq fibrozë NASH CRN të stadit 1-3, që jodetyrimisht është fibrozë NASH CRN e stadit 1-3 e përcaktuar me biopsi të mëlçisë.

(97) EP3215518 / 24/02/2021
(96) 15790220.6 / 29/10/2015
(22) 20/05/2021
(21) AL/P/ 2021/388
(54) **LIGANDË PEPTIDI BICIKLIKË SPECIFIKË PËR MT1-MMP**
24/08/2021
(30) 201419237 29/10/2014 GB and 201515245 27/08/2015 GB
(71) BicycleRD Limited
B900 Babraham Research Campus, CambridgeCB22 3AT, GB
(72) WALKER, Edward (c/o Bicycle Therapeutics LimitedMeditrina BuildingBabraham Research Campus, CambridgeCambridgeshire CB22 3AT); TEUFEL, Daniel Paul (c/o Bicycle Therapeutics LimitedMeditrina BuildingBabraham Research Campus, CambridgeCambridgeshire CB22 3AT); STACE, Catherine Lucy (c/o Bicycle Therapeutics LimitedMeditrina BuildingBabraham Research Campus, CambridgeCambridgeshire CB22 3AT); PAVAN, Silvia (c/o Bicycle Therapeutics LimitedMeditrina BuildingBabraham Research Campus, CambridgeCambridgeshire CB22 3AT) ;BALDASSARRE, Leonardo (c/o Bicycle Therapeutics LimitedMeditrina BuildingBabraham Research Campus, CambridgeCambridgeshire CB22 3AT)
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)
(57)
1. Një ligand peptidi specifik për MT1-MMP që përfshin një polipeptid që përfshin të paktën tre mbetje cisteine, të ndara nga të paktën dy sekuenca qarku, dhe një skelë molekulare e cila formon lidhjet kovalente me mbetjet e cisteinës të polipeptidit e tillë që të paktën dy qarqe polipeptide janë formuar mbi skelën molekulare, ku ligandi i peptidit përfshin një sekuencë amino acide të formulës (I):

$$-C_i\text{-}X_1\text{-}U/O_2\text{-}X_3\text{-}X_4\text{-}G_5\text{-}C_{ii}\text{-}E_6\text{-}D_7\text{-}F_8\text{-}Y_9\text{-}X_{10}\text{-}X_{11}\text{-}C_{iii}\text{-}$$ (SEQ ID NO: 1)
(I)

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij;
ku:

C_i, C_{ii} dhe C_{iii} përfaqësojnë mbetje cisteine të para, të dyta dhe të treta, respektivisht;

X përfaqëson çdo mbetje amino acide;

U përfaqëson një mbetje amino acide polare, të pangarkuar të zgjedhur nga N, C, Q, M, S dhe T; dhe

O përfaqëson një mbetje amino acide jo-polare alifatike të zgjedhur nga G, A, I, L, P dhe V.

2. Ligandi i peptidit siç përcaktohet në pretendimin 1, ku:

(i) X_1 është zgjedhur nga çdo një prej amino acideve të mëposhtëm: Y, M, F ose V, të tillë që Y, M ose F, në veçanti Y ose M, më shumë veçanërisht Y; dhe/ose

(ii) U/O_2 është zgjedhur nga një U, të tillë që një N, ose një O, të tillë që një G; dhe/ose

(iii) X_3 është zgjedhur nga U ose Z, ku U përfaqëson një mbetje amino acide polare, të pangarkuar të zgjedhur nga N, C, Q, M, S dhe T dhe Z përfaqëson një mbetje amino acide polare, të ngarkuar

negativisht të zgjedhur nga D ose E, në veçanti U te pozicioni 3 është zgjedhur nga Q ose Z te pozicioni 3 është zgjedhur nga E; dhe/ose

(iv) X_4 është zgjedhur nga J, ku J përfaqëson një mbetje amino acide jo-polare aromatike të zgjedhur nga F, W dhe Y; dhe/ose

(v) X_{10} është zgjedhur nga Z, ku Z përfaqëson një mbetje amino acide polare, të ngarkuar negativisht të zgjedhur nga D ose E, të tillë që D; dhe/ose

(vi) X_{11} është zgjedhur nga O, ku O përfaqëson një mbetje amino acide jo-polare alifatike të zgjedhur nga G, A, I, L, P dhe V, të tillë që I.

3. Ligandi i peptidit siç përcaktohet në pretendimin 1 ose pretendimin 2, ku përbërja e formulës (I) është një përbërje e formulës (Ia):

$-C_i$-Y/M/F/V-U/O-U/Z-J-G-C_{ii}-E-D-F-Y-Z-O-C_{iii}- (SEQ ID NO: 6)
(Ia)

ku U, O, J dhe Z janë siç përcaktohet këtu më parë; ose
një përbërje e formulës (Ib):

$-C_i$-Y/M/F/V-N/G-E/Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (SEQ ID NO: 7)
(Ib);

ose një përbërje e formulës (Ic):

$-C_i$-Y/M/F-N/G-E/Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (SEQ ID NO: 8)
(Ic);

ose një përbërje e formulës (Id):

$-C_i$-Y/M-N-E/Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (SEQ ID NO: 9)
(Id);

ose një përbërje e formulës (Ie):

$-C_i$-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-07) (SEQ ID NO: 2)
(Ie).

4. Ligandi i peptidit siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 3, ku peptidi i formulës (I) përfshin një sekuencë të zgjedhur nga:

-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-07) (SEQ ID NO: 2);

-C_i-M-N-Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-12) (SEQ ID NO: 10);

-C_i-F-G-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-02) (SEQ ID NO: 11);

-C_i-V-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-03) (SEQ ID NO: 12);

-C_i-F-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-04) (SEQ ID NO: 13);

-C_i-Y-N-E-Y-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-07-N057) (SEQ ID NO: 14); dhe

-C_i-Y-N-E-W-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-44-N002) (SEQ ID NO: 15),

të tillë që:

-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-07) (SEQ ID NO: 2); dhe

-C_i-M-N-Q-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-12) (SEQ ID NO: 10),

në veçanti:
-C_i-Y-N-E-F-G-C_{ii}-E-D-F-Y-D-I-C_{iii}- (17-69-07) (SEQ ID NO: 2).

5. Ligandi i peptidit siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 4, i cili përmban një ose më shumë modifikime të zgjedhura nga:

(i) një modifikim N-fundor duke përdorur kimi të përshtatshme amino-reaktive, dhe/ose modifikim C-fundor duke përdorur kimi të përshtatshme karboksi-reaktive;

(ii) një modifikim N-fundor i cili përfshin shtimin e një grupi molekular ndarës i cili lehtëson konjugimin e grupeve efektore dhe mbajtjen e potencës së peptidit biciklik te targeti i tij, i tillë që një grup Ala, G-Sar10-A ose grup bAla-Sar10-A;

(iii) një modifikim N-fundor dhe/ose C-fundor i cili përfshin shtimin e një agjenti citotoksik;

(iv) zëvendësimi i mbetjes amino acide te pozicioni 4 me një mbetje amino acide jo-natyrale të zgjedhur nga: 1-naftilalaninë; 2-naftilalaninë; 3,4-diklorofenilalaninë; dhe homofenilalaninë, të tillë që 1-naftilalaninë; 2-naftilalaninë; dhe 3,4-diklorofenilalaninë, në veçanti 1-naftilalaninë;

(v) zëvendësimi i mbetjes amino acide te pozicioni 9 dhe/ose 11 me një mbetje amino acide jo-natyrale të zgjedhur nga: 4-bromofenilalaninë ose pentafluoro-fenilalaninë për pozicionin 9 dhe/ose tert-butilglicinë për pozicionin 11;

(vi) zëvendësimi i mbetjes amino acide te pozicioni 9 me një mbetje amino acide jo-natyrale, e cila është 4-bromofenilalaninë;

(vii) zëvendësimi i mbetjes amino acide te pozicioni 11 me një mbetje amino acide jo-natyrale e cila është tert-butilglicinë;

(viii) 2, 3, 4 ose 5 të modifikimeve të mëposhtme, në veçanti të gjitha prej 5 modifikimeve të mëposhtme: D-alaninë te pozicioni 1 dhe/ose 5, një 1-naftilalaninë te pozicioni 4, një 4-bromofenilalaninë te pozicioni 9 dhe një tert-butilglicinë te pozicioni 11;

(ix) ku mbetja amino acide te pozicioni 1 është zëvendësuar për D-alaninë; ose

(x) ku mbetja amino acide te pozicioni 5 është zëvendësuar për D-alaninë ose D-argininë.

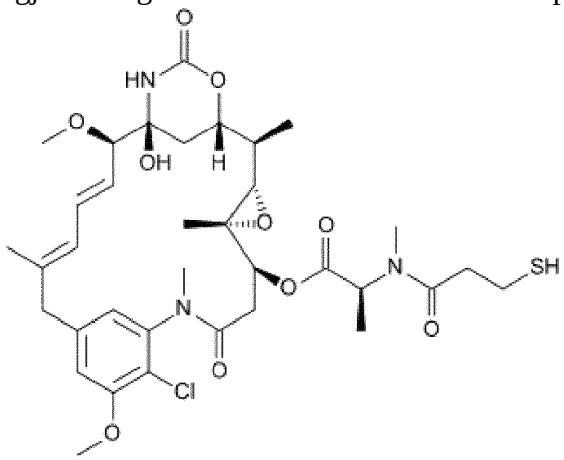
6. Ligandi i peptidit siç përcaktohet në pretendimin 5, i cili është:
(β-Ala)-Sar10-AC(D-Ala)NE(1Nal)(D-Ala)CEDFYD(tBuGly)C (SEQ ID NO: 5), ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

7. Ligandi i peptidit siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 6, ku skela molekulare është TBMB , e cila është 1,3,5-tris(bromometil)benzen.

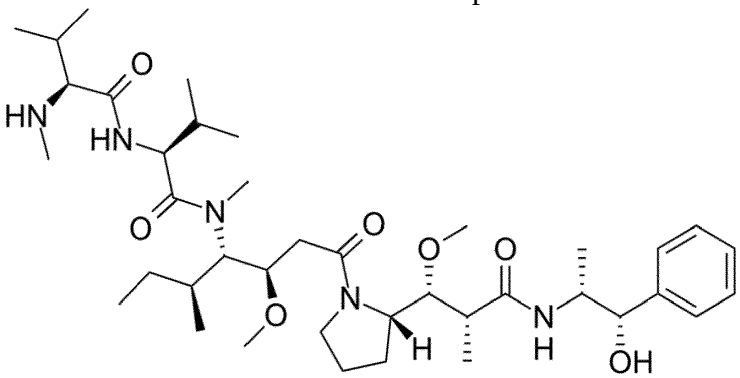
8. Një konjugat bari që përfshin një ligand peptidi siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 7, të konjuguar te një ose më shumë grupe efektore dhe/ose funksionale, i tillë si një agjent citotoksik ose një metal kelator.

9. Konjugati i barit siç përcaktohet në pretendimin 8, ku agjenti citotoksik është lidhur te peptidi biciklik nga një lidhje e ndashme, e tillë si një lidhje disulfide ose një lidhje e ndjeshme ndaj proteazës.

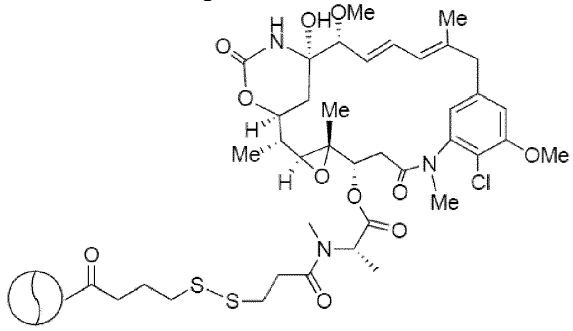
10. Konjugati i barit siç përcaktohet në pretendimin 8 ose pretendimin 9, ku agjenti citotoksik është zgjedhur nga DM1 i cili ka strukturën e mëposhtme:



ose MMAE e cila ka strukturën e mëposhtme:



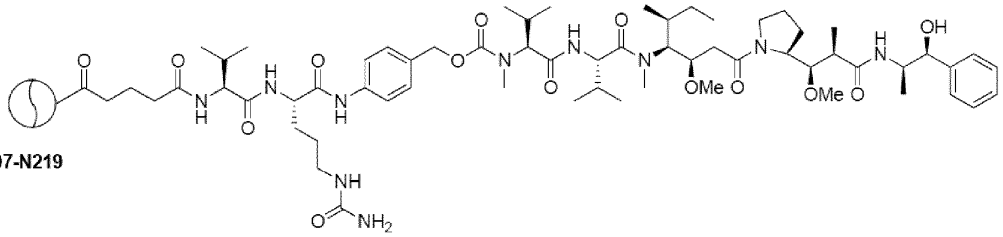
11. Konjugati i barit siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 8 deri në 10, i cili është një përbërje që ka strukturën e mëposhtme:



17-69-07-N219

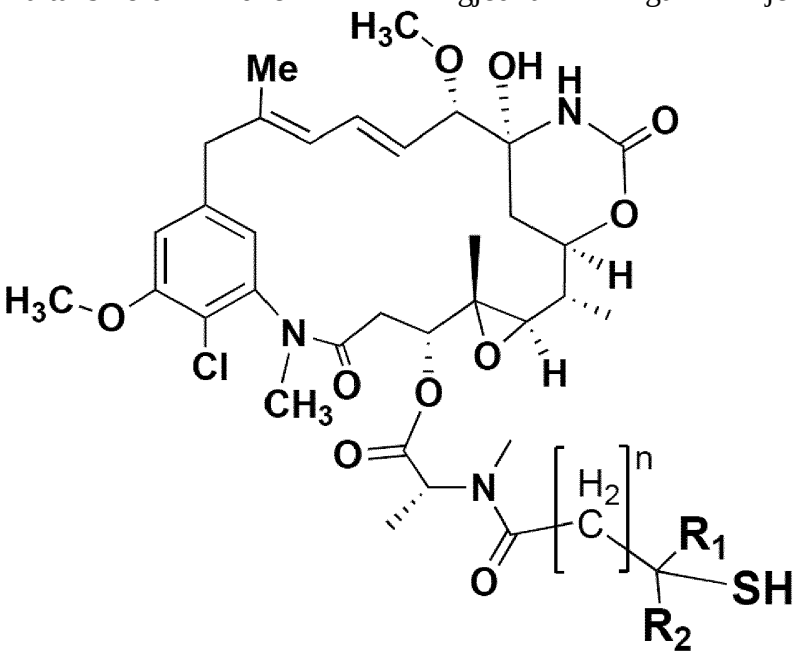
;

ose



17-69-07-N219

12. Konjugati i barit siç përcaktohet në pretendimin 8 ose pretendimin 9, ku agjenti citotoksik është një maitansinoid dhe i zgjedhur nga një përbërje e formulës (II):



(II)

ku n përfaqëson një numër të plotë të zgjedhur nga 1 deri në 10; dhe

R_1 dhe R_2 në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, C_{1-6} alkil ose një grup karbociklil ose heterociklil, të tillë si hidrogjen ose metil.

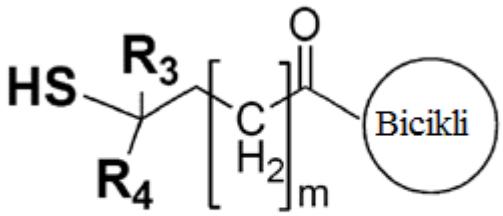
13. Konjugati i barit siç përcaktohet në pretendimin 12, ku:

n përfaqëson 1 dhe R_1 dhe R_2 të dyja përfaqësojnë hidrogjen (p.sh. derivati maitansinë DM1); ose

n përfaqëson 2, R_1 përfaqëson hidrogjen dhe R_2 përfaqëson një grup metil (p.sh. derivati maitansinë DM3); ose

n përfaqëson 2 dhe R_1 dhe R_2 të dyja përfaqësojnë grupe metil (p.sh. derivati maitansinë DM4).

14. Konjugati i barit siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 8 deri në 13, ku komponenti i peptidit biciklik i konjugatit ka strukturën e treguar në formulën (III):

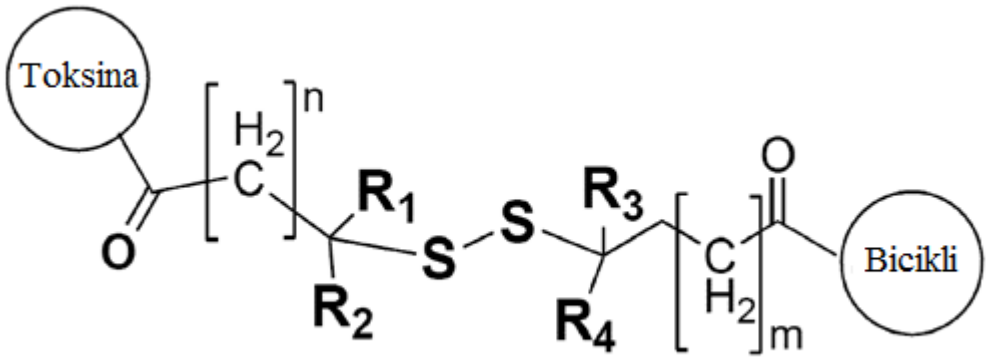


(III)

ku m përfaqëson një numër të plotë të zgjedhur nga 0 deri në 10, dhe

R_3 dhe R_4 në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, C_{1-6} alkil ose një grup karbociklil ose heterociklil, të tillë si hidrogjen ose metil.

15. Konjugati i barit siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 8 deri në 14, ku agjenti citotoksik është lidhur te peptidi biciklik nga një lidhës i përcaktuar në formulën (IV):



(IV)

ku R_1, R_2, R_3 dhe R_4 përfaqësojnë hidrogjen, C_{1-6} alkil ose një grup karbociklil ose heterociklil, të tillë si hidrogjen ose metil;

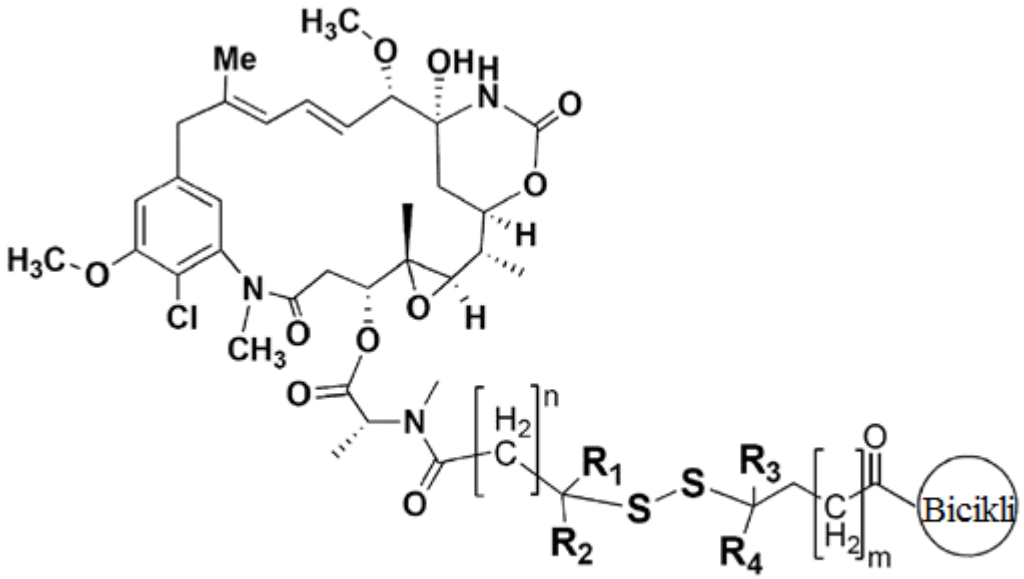
Toksina i referohet çdo agjenti citotoksik të përshtatshëm;

Bicikli përfaqëson një ligand peptidi siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 7;

n përfaqëson një numër të plotë të zgjedhur nga 1 deri në 10; dhe

m përfaqëson një numër të plotë të zgjedhur nga 0 deri në 10.

16. Konjugati i barit siç përcaktohet në pretendimin 15, ku toksina e përbërjes (IV) është një maitansinë dhe konjugati përfshin një përbërje të formulës (V):



(V)

ku R_1, R_2, R_3 dhe R_4 përfaqësojnë hidrogjen, C_{1-6} alkil ose një grup karbociklil ose heterociklil;

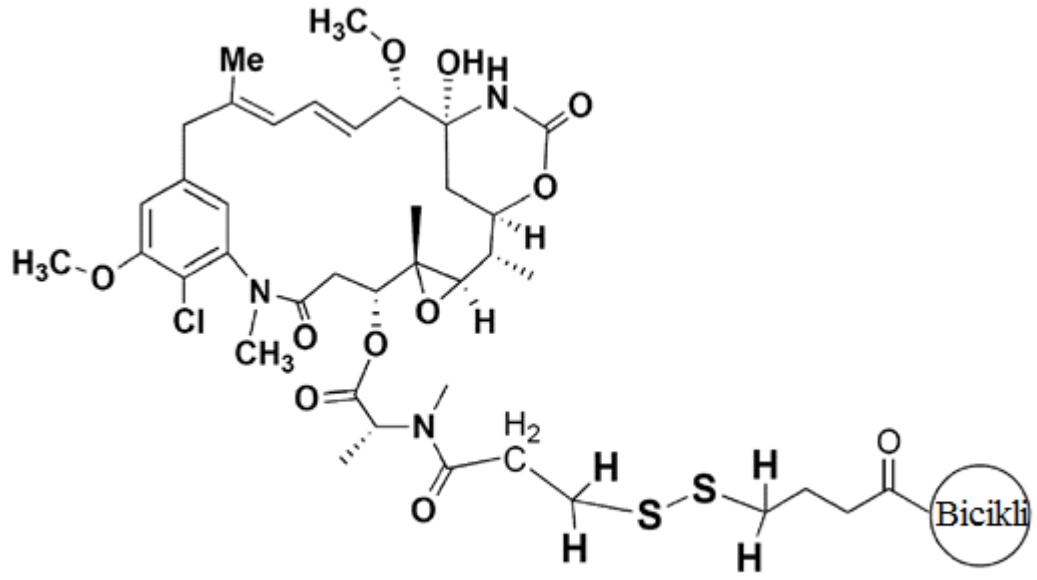
Bicikli përfaqëson një ligand peptidi siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 7;

n përfaqëson një numër të plotë të zgjedhur nga 1 deri në 10; dhe

m përfaqëson një numër të plotë të zgjedhur nga 0 deri në 10.

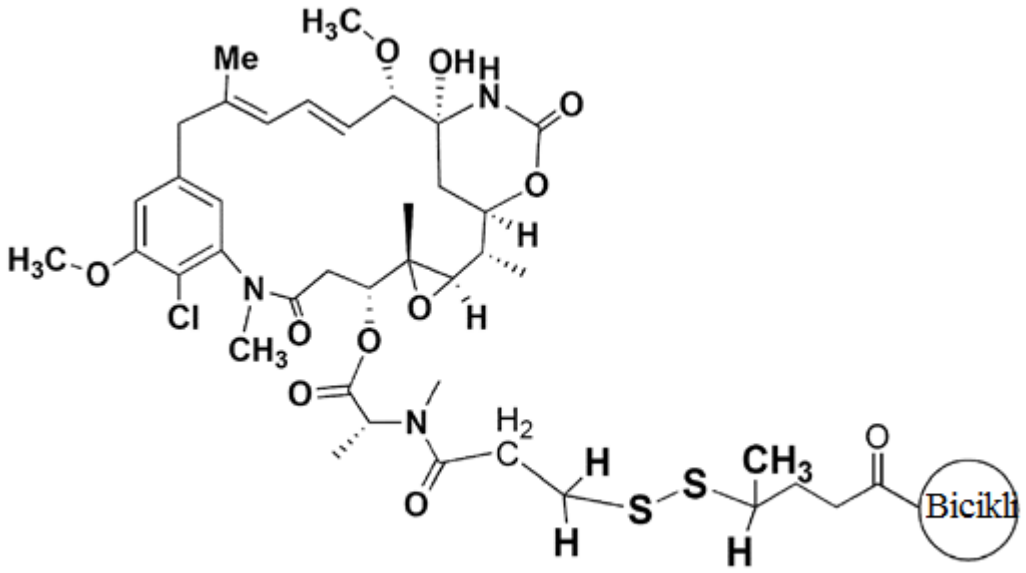
17. Konjugati i barit siç përcaktohet në pretendimin 16, ku:

n përfaqëson 1 dhe R_1, R_2, R_3 dhe R_4 secila përfaqësojnë hidrogjen, p.sh. një përbërje të formulës (V)[a]:



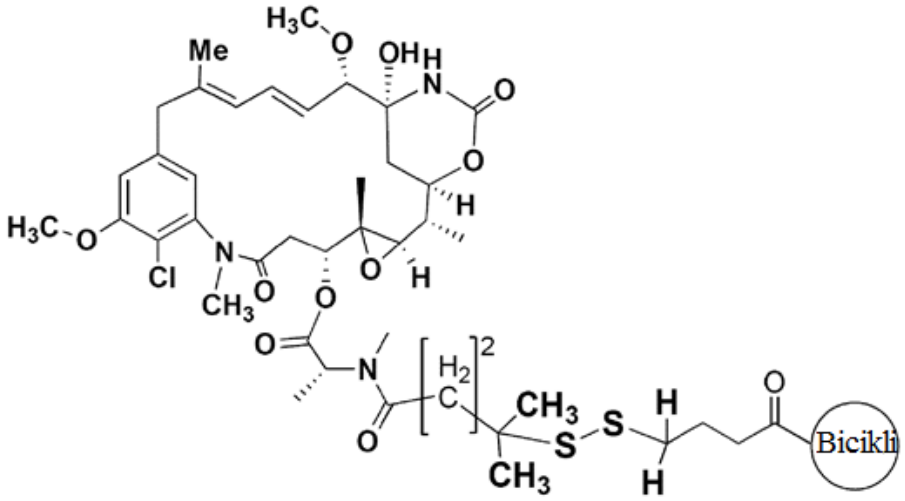
(V)[a]; ose

n përfaqëson 1, R_1 përfaqëson metil dhe R_2, R_3 dhe R_4 secila përfaqësojnë hidrogjen, p.sh. një përbërje të formulës (V)[b]:



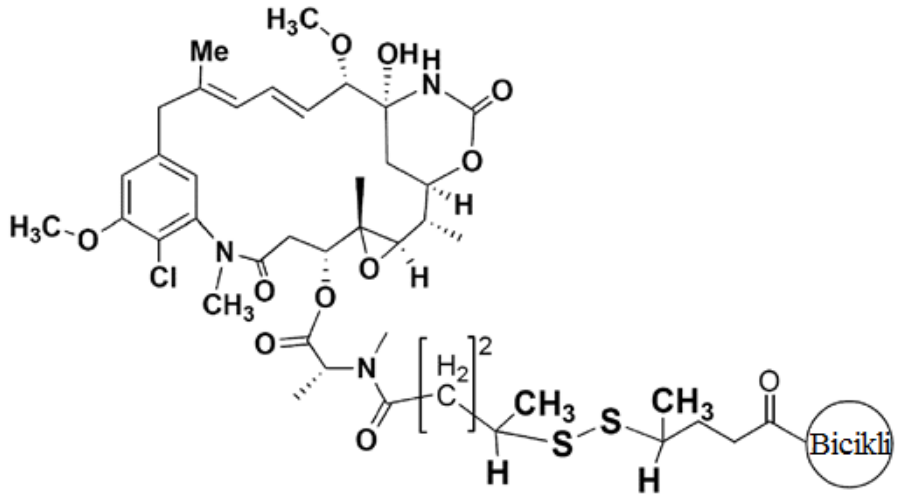
(V)[b]; ose

n përfaqëson 2, R_1 dhe R_2 të dyja përfaqësojnë hidrogjen dhe R_3 dhe R_4 të dyja përfaqësojnë metil, p.sh. një përbërje të formulës (V)[c]:



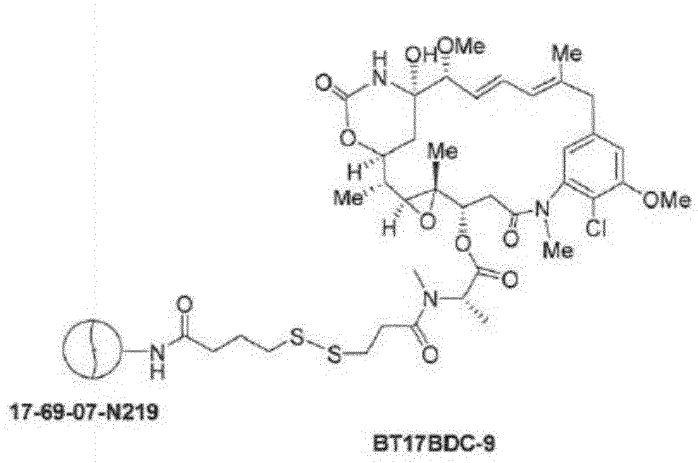
(V)[c]; ose

n përfaqëson 2, R_1 dhe R_3 të dyja përfaqësojnë metil dhe R_2 dhe R_4 të dyja përfaqësojnë hidrogjen, p.sh. një përbërje të formulës (V)[d]:



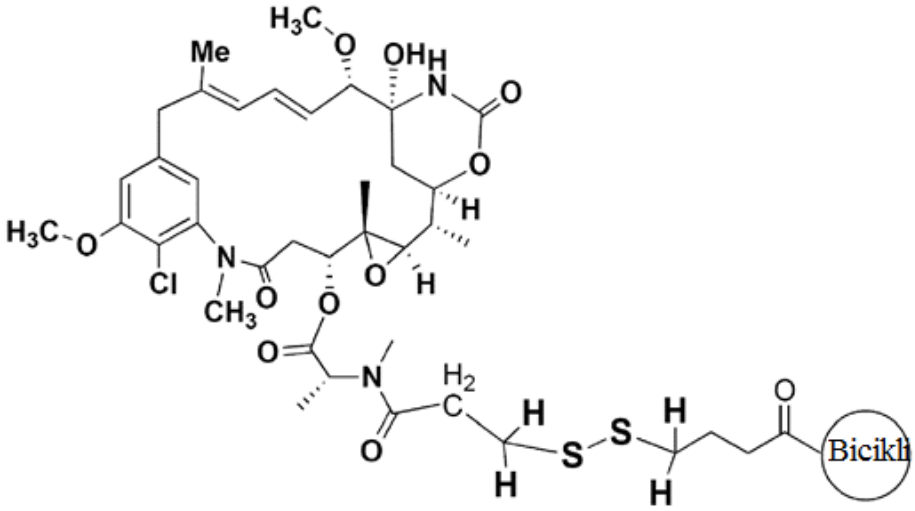
(V)[d].

18. Konjugati i barit siç përcaktohet në pretendimin 8, i cili është zgjedhur nga: BT17BDC-9:

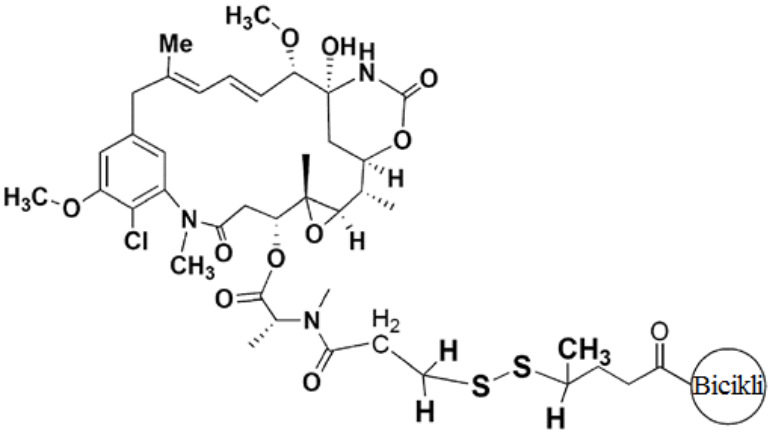


BT17BDC-9

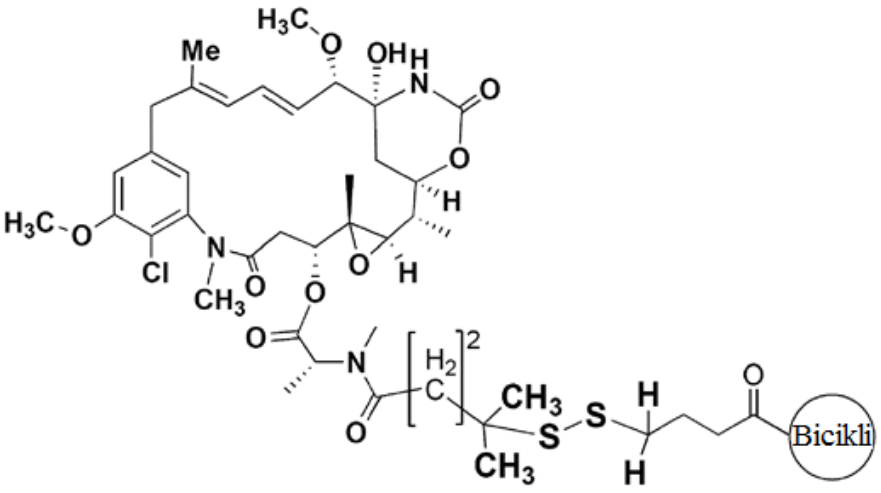
BT17BDC-17:



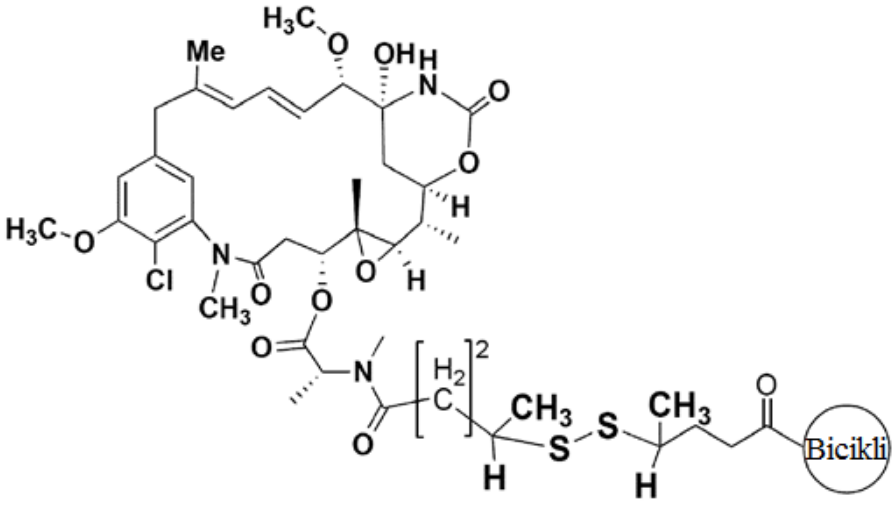
BT17BDC-18:



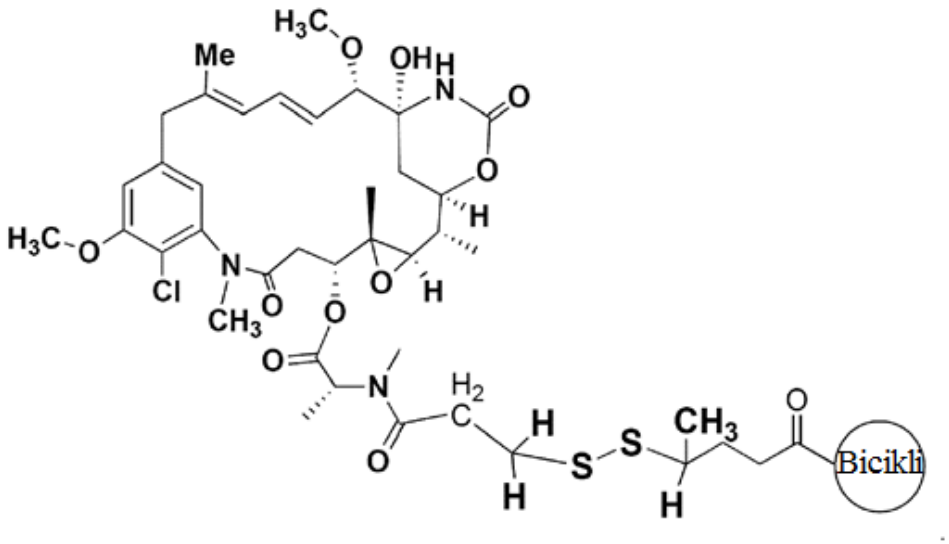
BT17BDC-19:



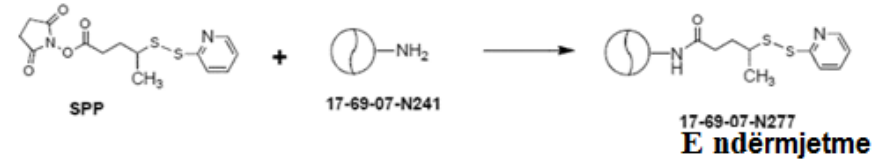
dhe
BT17BDC-20:

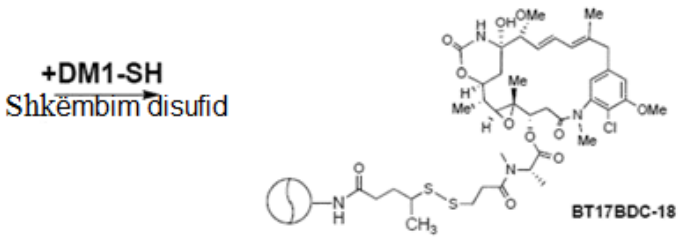


19. Konjugati i barit siç përcaktohet në pretendimin 18, i cili është BT17BDC-18:



20. Një proces për përgatitjen e konjugatit të barit siç përcaktohet në pretendimin 19, i cili përfshin rrugën sintetike të përshkruar në Skemën III:





Skema III.

21. Një kompozim farmaceutik i cili përfshin ligandin e peptidit të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7 ose konjugati i barit i çdo njërit prej pretendimeve 8 deri në 19, në kombinim me një ose më shumë eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

22. Konjugati i barit siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 8 deri në 19, për përdorim në parandalimin, shtypjen ose trajtimin e kancerit, në veçanti tumoureve të ngurtë të tillë si karcinoma të qelizave jo-të vogla të mushkërisë.

(97) EP3359542 / 17/03/2021
(96) 16778038.6 / 07/10/2016
(22) 21/05/2021
(21) AL/P/ 2021/389

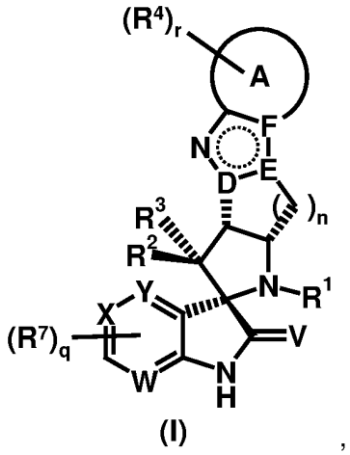
(54) **KOMPONIME SPIRO[3H-INDOL-3,2-PIRROLIDIN]-2(1H)-ON DHE DERIVATE SI FRENUES TË MDM2-P53**

24/08/2021
(30) 15189210 09/10/2015 EP

(71) Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
(72) HENRY, Manuel (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); RAMHARTER, Juergen (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); BROEKER, Joachim (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); GILLE, Annika (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); GOLLNER, Andreas (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); WEINSTABL, Harald (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); KERRES, Nina (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); KOFINK, Christiane (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein); GOEPPER, Stefan (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein) ;HUCHLER, Guenther (Boehringer Ingelheim GmbH/ Corporate PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein)
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. Një komponim i formulës **(I)**



(I) ,

ku

--

R1 është një grup, opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë, identikë ose të ndryshëm **Rb1** dhe/ose **Rc1**, të përzgjedhur nga mesi i C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;

secili **Rb1** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i -OR^{c1}, -$NR^{c1}R^{c1}$, halogjen, -CN, -$C(O)R^{c1}$, -$C(O)OR^{c1}$, -$C(O)NR^{c1}R^{c1}$, -$S(O)2R^{c1}$,

-S(O)2NR^{c1}R^{c1}, -NHC(O)R^{c1}, -N(C$_{1-4}$alkil)C(O)R^{c1} dhe zëvendësuesi bivalent =O, ndërkohë =O mund të jetë vetëm një zëvendësues në sisteme unazore jo-aromatike;
secili **R^{c1}** në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri paraqet hidrogjenin ose një grup, opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë, **R^{d1}** dhe/ose **R^{e1}** identikë ose të ndryshëm, të përzgjedhur nga mesi i C$_{1-6}$alkil, C$_{2-6}$alkenil, C$_{2-6}$alkinil,
C$_{1-6}$haloalkil, C$_{3-7}$cikloalkil, C$_{4-7}$cikloalkenil, C$_{6-10}$aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;
secili **R^{d1}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i -OR^{e1},
-NR^{e1}R^{e1}, halogjen, -CN, -C(O)R^{e1}, -C(O)OR^{e1}, -C(O)NR^{e1}R^{e1}, -S(O)2R^{e1},
-S(O)2NR^{e1}R^{e1}, -NHC(O)R^{e1}, -N(C$_{1-4}$alkil)C(O)R^{e1} dhe zëvendësuesi bivalent =O, ndërkohë =O mund të jetë vetëm një zëvendësues në sistemet unazore jo-aromatike;
secili **R^{e1}** në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri paraqet hidrogjenin ose një grup, opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë, **R^{f1}** dhe/ose **R^{91},** identikë ose të ndryshëm të përzgjedhur nga mesi i C$_{1-6}$alkil, C$_{2-6}$alkenil, C$_{2-6}$alkinil,
C$_{1-6}$haloalkil, C$_{3-7}$cikloalkil, C$_{4-7}$cikloalkenil, C$_{6-10}$aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;
secili **R^{f1}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i -OR^{g1},
-NR^{g1}R^{g1}, halogjen, -CN, -C(O)R^{g1}, -C(O)OR^{g1}, -C(O)NR^{g1}R^{g1}, -S(O)$_2$R^{g1},
-S(O)$_2$NR^{g1}R^{g1}, -NHC(O)R^{g1}, -N(C$_{1-4}$alkil)C(O)R^{g1} dhe zëvendësuesi bivalent =O, ndërkohë =O mund të jetë vetëm një zëvendësues në sistemet unazore jo-aromatike;
secili **R^{g1}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i C$_{1-6}$alkilit,
C$_{2-6}$alkenilit, C$_{2-6}$alkinilit, C$_{1-6}$haloalkilit, C$_{3-7}$cikloalkilit, C$_{4-7}$cikloalkenilit, C$_{6-10}$arilit, heteroarilit 5-10 elementësh dhe heterociklilit 3-10 elementësh;

--
njëri prej **R^{2}** dhe **R^{3}** është hidrogjen dhe tjetri është përzgjedhur nga mesi i fenilit dhe heteroarilit 5-6 elementësh, ku fenili i përmendur dhe heteroarili 5-6 elementësh është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë, **R^{b2}** dhe/ose **R^{c2}** identikë ose të ndryshëm**;**

secili **R^{b2}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i -OR^{c2},
-NR^{c2}R^{c2}, halogjen, -CN, -C(O)R^{c2}, -C(O)OR^{c2}, -C(O)NR^{c2}R^{c2}, -S(O)$_2$R^{c2},
-S(O)2NR^{c2}R^{c2}, -NHC(O)R^{c2} dhe -N(C$_{1-4}$alkil)C(O)R^{c2};
secili **R^{c2}** në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri paraqet hidrogjen ose një grup të përzgjedhur nga mesi i C$_{1-6}$alkil, C$_{2-6}$alkenil, C$_{2-6}$alkinil, C$_{1-6}$haloalkil,
C$_{3-6}$Cikloalkil, C$_{4-6}$cikloalkenil, fenil, heteroaril 5-6 elementësh dhe heterociklil 3-7 elementësh;

--
A është përzgjedhur nga mesi i fenilit dhe heteroarilit 5-6 elementësh nëse **F** është karbon ose
A është heteroaril që përmban-azot, 5-6 elementësh nëse **F** është azot;
secili **R^{4}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i **R^{a4}** dhe **R^{b4};**

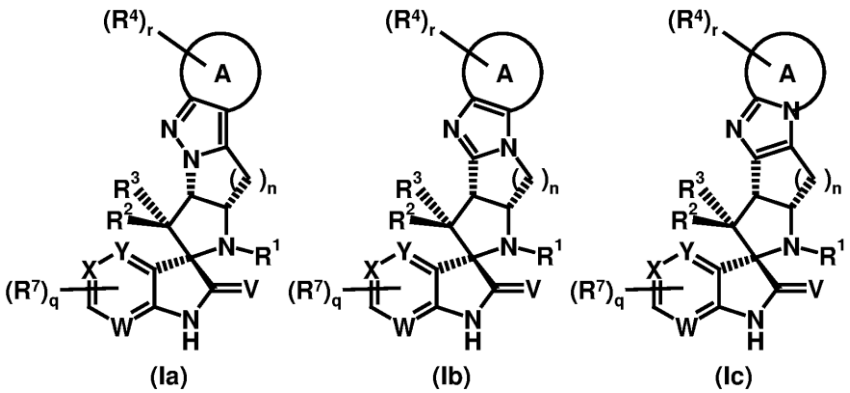
secili **R^{a4}** në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri është një grup, opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë, **R^{b4}** dhe/ose **R^{c4}**identikë ose të ndryshëm, të përzgjedhur nga mesi i C$_{1-6}$alkil, C$_{2-6}$alkenil, C$_{2-6}$alkinil, C$_{1-6}$haloalkil, C$_{3-7}$cikloalkil, C$_{4-7}$cikloalkenil, C$_{6-10}$aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;
secili **R^{b4}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i -OR^{c4},
-NR^{c4}R^{c4}, halogjen, -CN, -C(O)R^{c4}, -C(O)OR^{c4}, -C(O)NR^{c4}R^{c4}, -C(O)NR^{g4}OR^{c4},
-S(O)2R^{c4}, -S(O)$_2$NR^{c4}R^{c4}, -NHSO$_2$R^{c4}, -N(C$_{1-4}$alkil)SO2R^{c4}, -NHC(O)R^{c4} dhe
-N(C$_{1-4}$alkil)C(O)R^{c4};

secili $\mathbf{R^{c4}}$ në mënyrë të pavarur njëri nga tjetri paraqesin hidrogjen ose një grup, opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë, $\mathbf{R^{d4}}$ dhe/ose $\mathbf{R^{e4}}$ identikë ose të ndryshëm**,** të përzgjedhur nga mesi i C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;
secili $\mathbf{R^{d4}}$ është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i $-OR^{e4}$, $-NR^{e4}R^{e4}$, halogjen, -CN, $-C(O)R^{e4}$, $-C(O)OR^{e4}$, $-C(O)NR^{e4}R^{e4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{e4}$, $-S(O)_2R^{e4}$, $-S(O)_2NR^{e4}R^{e4}$, $-NHC(O)R^{e4}$ dhe $-N(C_{1-4}alkil)C(O)R^{e4}$;
secili $\mathbf{R^{e4}}$ në mënyrë të nga njëri-tjetri paraqet hidrogjen ose një grup, opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë, $\mathbf{R^{f4}}$ dhe/ose $\mathbf{R^{g4}}$ identikë ose të ndryshëm**,** të përzgjedhur nga mesi i C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;
secili $\mathbf{R^{f4}}$ është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i $-OR^{g4}$, $-NR^{g4}R^{g4}$, halogjen, -CN, $-C(O)R^{g4}$, $-C(O)OR^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}R^{g4}$, $-C(O)NR^{g4}OR^{g4}$, $-S(O)_2R^{g4}$, $-S(O)_2NR^{g4}R^{g4}$, $-NHC(O)R^{g4}$ dhe $-N(C_{1-4}alkil)C(O)R^{g4}$;
secili $\mathbf{R^{g4}}$ është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i hidrogjen, C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;

r paraqet numrin 0, 1, 2 ose 3;
--
n paraqet numrin 1 ose 2;
--
secili $\mathbf{R^7}$ është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i halogjenit, C_{1-4}alkilit, -CN, C_{1-4}haloalkilit, $-OC_{1-4}$alkilit dhe $-OC_{1-4}$haloalkilit;
q paraqet numrin 0, 1, 2 ose 3;
--
W, X dhe **Y** janë -CH= me kushtin që hidrogjeni në secilin -CH= mund të zëvendësohet nga një zëvendësues $\mathbf{R^7}$ nëse është i pranishëm;
--
V është oksigjen ose squfur;
--
D është azot, **E** është karbon dhe **F** është karbon; ose
D është karbon, **E** është azot dhe **F** është karbon; ose
D është karbon, **E** është karbon dhe **F** është azot;

ose një kripë e tij.

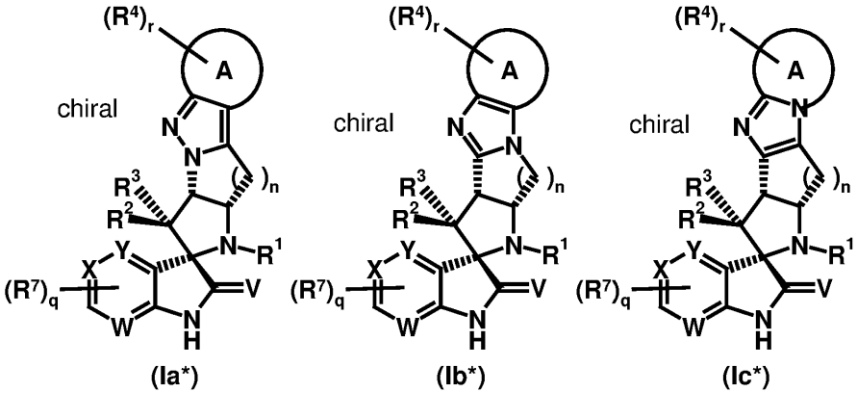
2. Komponimi sipas pretendimit 1 të formulës **(Ia)** ose **(b)** ose **(Ic)**



(Ia) (Ib) (Ic)

ose një kripë e tij.

3. Komponimi sipas pretendimit 2 të formulës (**Ia***) ose (**Ib***) ose (**Ic***)



(Ia*) (Ib*) (Ic*)

ose një kripë e tij.

4. Komponimi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku

R^1 është një grup, opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë, **R^{b1}** dhe/ose **R^{c1}** identikë ose të ndryshëm, të përzgjedhur nga mesi i C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;

secili **R^{b1}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, halogjen, -CN, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)2R^{c1}$, $-S(O)2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$ dhe $-N(C_{1-4}alkil)C(O)R^{c1}$;

secili **R^{c1}** në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri paraqesin hidrogjen ose një grup, opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë, **R^{d1}** dhe/ose **R^{e1}** identikë ose të ndryshëm, të përzgjedhur nga mesi i C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;

secili **R^{d1}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, halogjen, -CN, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)2R^{e1}$, $-S(O)2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$ dhe $-N(C_{1-4}alkil)C(O)R^{e1}$;

secili **R^{e1}** në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri paraqesin hidrogjen ose një grup, opsionalisht të zëvendësuar nga një ose më shumë, **R^{f1}** dhe/ose **R^{g1}** identikë ose të ndryshëm**,** të përzgjedhur nga mesi i C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;

secili **R^{f1}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i $-OR^{g1}$, $-NR^{g1}R^{g1}$, halogjen, -CN, $-C(O)R^{g1}$, $-C(O)OR^{g1}$, $-C(O)NR^{g1}R^{g1}$, $-S(O)_2R^{g1}$, $-S(O)_2NR^{g1}R^{g1}$, $-NHC(O)R^{g1}$ dhe $-N(C_{1-4}alkil)C(O)R^{g1}$;

secili **R^{g1}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;

ose një kripë e tij.

5. Komponimi sipas pretendimit 1, ku

njëri prej **R^2** dhe **R^3** është hidrogjen dhe tjetri është përzgjedhur nga mesi i fenilit dhe heteroarilit 5-6 elementësh, ku fenili dhe heteroarili 5-6 elementësh i permendur është opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë, zëvendësuesa identikë ose të ndryshëm të përzgjedhur nga mesi i $-OC_{1-6}$alkilit, halogjenit, C_{1-6}alkilit dhe C_{1-6}haloalkilit;

ose një kripë e tij.

6. Komponimi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku
R^{3} është hidrogjen;
ose një kripë e tij.

7. Komponimi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku

A është përzgjedhur nga mesi i fenilit dhe heteroarilit 5-6 elementësh nëse **F** është karbon ose **A** është heteroaril që përmban-azot, 5-6 eleemntësh nëse **F** është azot;
secili **R^{4}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i **R^{a4}** dhe **R^{b4}**;

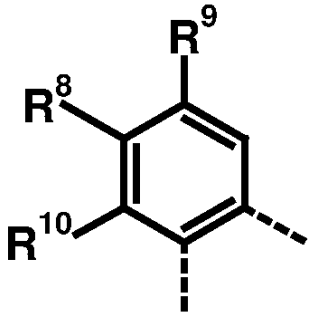
secili **R^{a4}** në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri është një grup, opsionalisht i zëvendësuar nga një ose më shumë, **R^{b4}** dhe/ose **R^{c4}** identikë ose të ndryshëm, të përzgjedhur nga mesi i C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkenil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-7}cikloalkil, C_{4-7}cikloalkenil, C_{6-10}aril, heteroaril 5-10 elementësh dhe heterociklil 3-10 elementësh;
secili **R^{b4}** është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga mesi i -OR^{c4}, -NR^{c4}R^{c4}, halogjen, -CN, -C(O)R^{c4}, -C(O)OR^{c4}, -C(O)NR^{c4}R^{c4}, -C(O)NHOR^{c4}, -S(O)$_2$R^{c4}, -S(O)$_2$NR^{c4}R^{c4}, -NHSO$_2$R^{c4}, -N(C_{1-4}alkil)SO$_2$R^{c4}, -NHC(O)R^{c4} dhe -N(C_{1-4}alkil)C(O)R^{c4};
secili **R^{c4}** në mënyrë të pavarur nga njëri-tjetri është përzgjedhur nga mesi i hidrogjenit C_{1-6}alkilit, C_{2-6}alkenilit, C_{2-6}alkinilit, C_{1-6}haloalkilit, C_{3-7}cikloalkilit, C_{4-7}cikloalkenilit, C_{6-10}arilit, heteroarilit 5-10 elementësh dhe heterociklilit 3-10 elementësh;

r paraqet numrin 0, 1, 2 ose 3;

ose një kripë të tij.

8. Komponimi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku

A sëbashku me zëvendësuesit **r** të **R^{4}** është



;

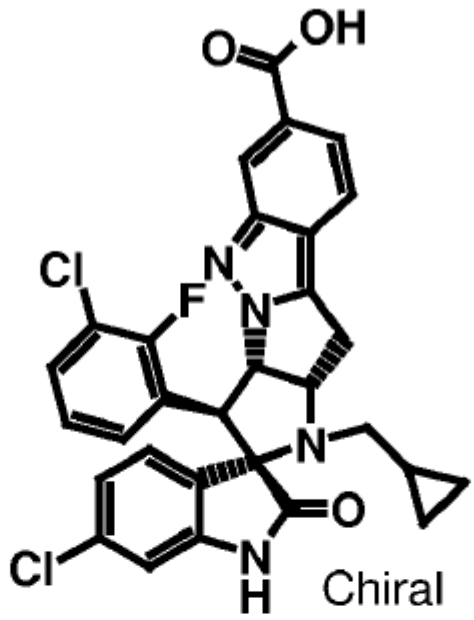
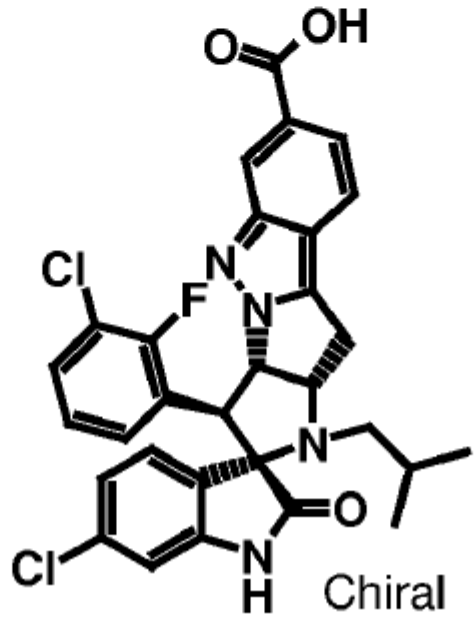
R^{8} është përzgjedhur nga mesi i hidrogjenit, C_{1-6}alkilit, -OC_{1-6}alkilit, halogjenit, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkil, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHC_{1-6}alkilit, -C(O)N(C_{1-6}alkilit)$_2$ dhe -S(O)$_2$$C_{1-6}$alkilit;
R^{9} është përzgjedhur nga mesi i hidrogjenit, C_{1-6}alkilit, -OC_{1-6}alkilit, halogenit, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkilit, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHC_{1-6}alkilit, -C(O)N(C_{1-6}alkilit)$_2$ dhe -S(O)$_2$$C_{1-6}$alkilit;
R^{10} është përzgjedhur nga mesi i hidrogjenit, C_{1-6}alkilit, -OC_{1-6}alkilit, halogjenit, -CN, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}alkilit, -C(O)NH$_2$, -C(O)NHC_{1-6}alkilit, -C(O)N(C_{1-6}alkilit)$_2$ dhe -S(O)$_2$$C_{1-6}$alkilit;

me kushtin që të paktën njëri prej $\mathbf{R^8}$ deri në $\mathbf{R^{10}}$ por jo të gjithë nga $\mathbf{R^8}$ deri në $\mathbf{R^{10}}$ është/janë hidorgjen;

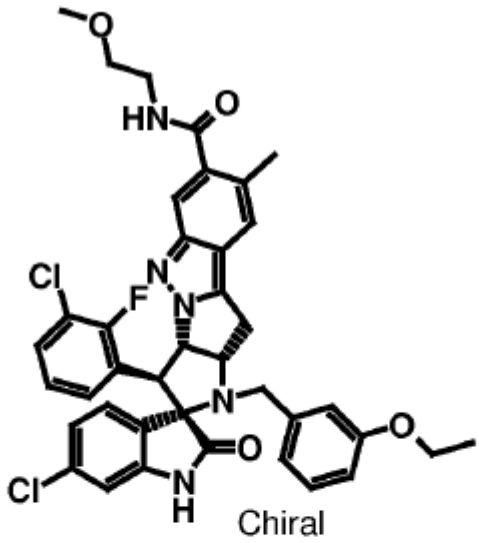
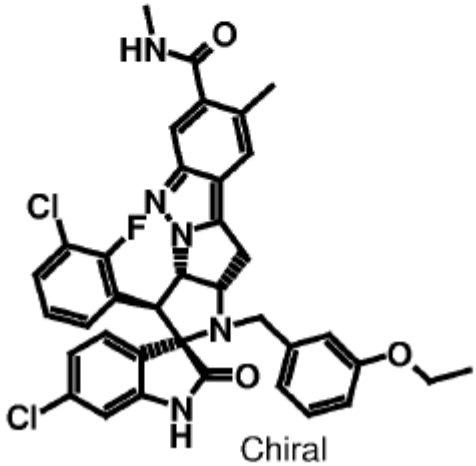
ose një kripë e tij.

9. Komponimi sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku
ku secili $\mathbf{R^7}$ në mënyrë të pavarur është halogjen ose -CN dhe **q** është 1 ose 2;
ose një kripë e tij.

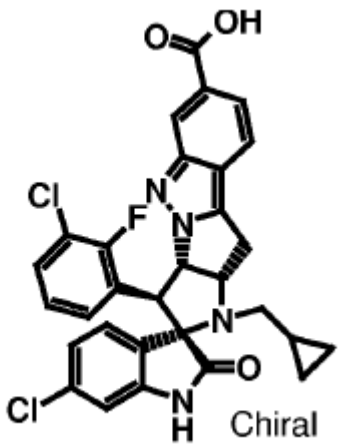
10. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme të përzgjedhur ndërmjet

Ia-25	 Chiral ,
Ia-27	 Chiral ,

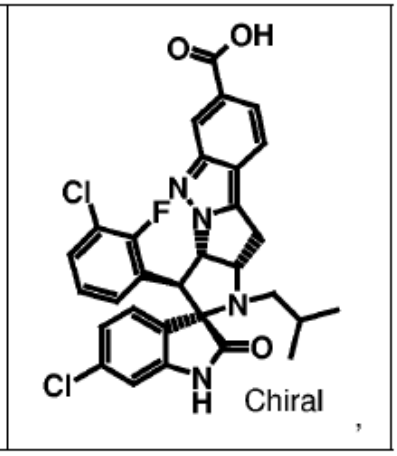
(vazhdon)

Ia-55	 Chiral and
Ia-56	 Chiral ;

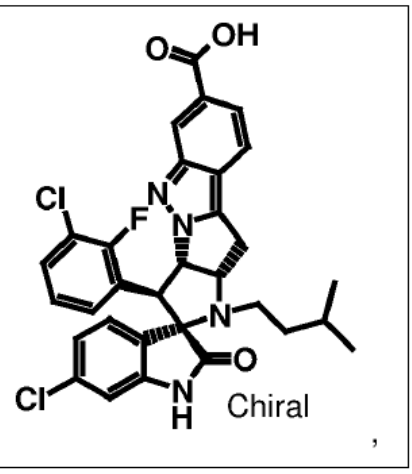
11. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-25	 Chiral ,

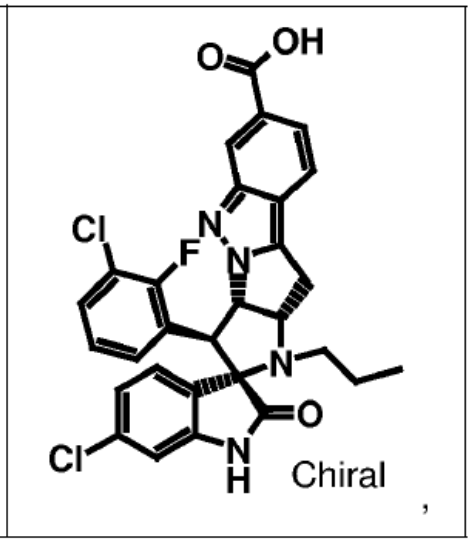
12. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-27	

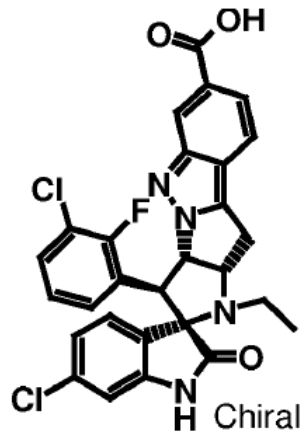
13. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-28	

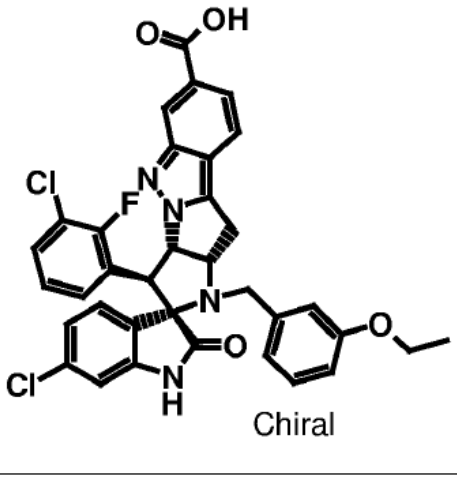
14. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-29	

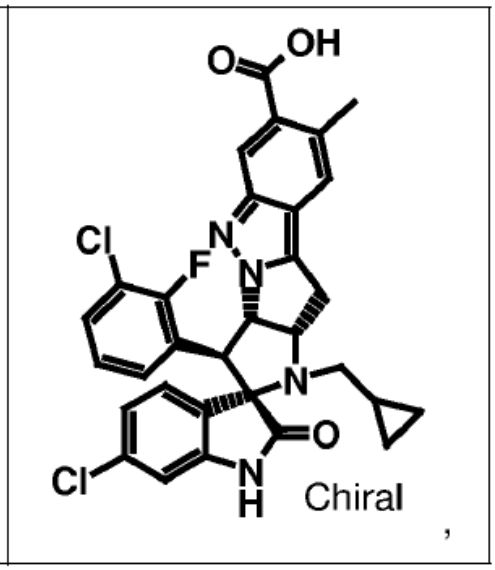
15. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-30	

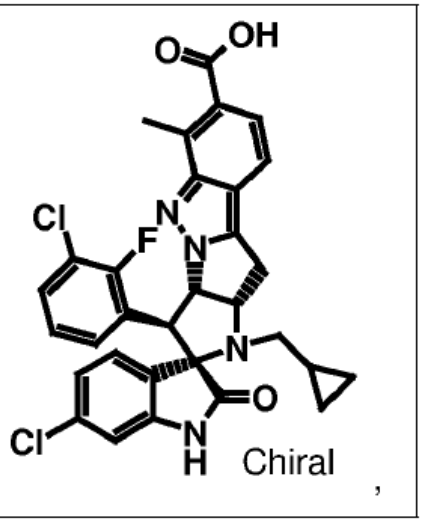
16. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-32	

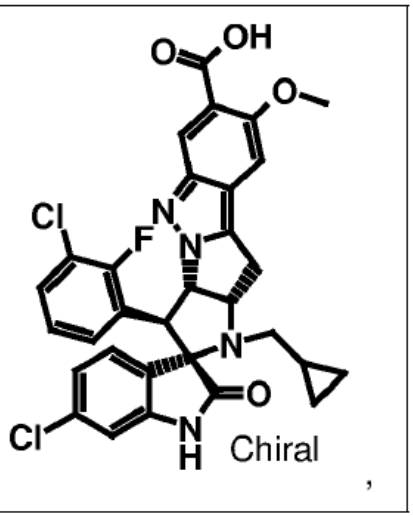
17. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-33	

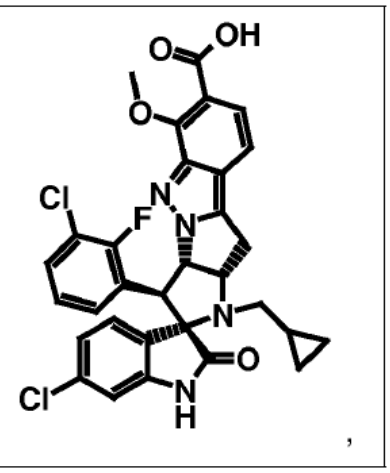
18. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-34	

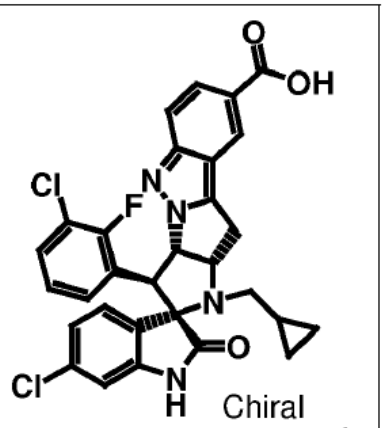
19. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-35	

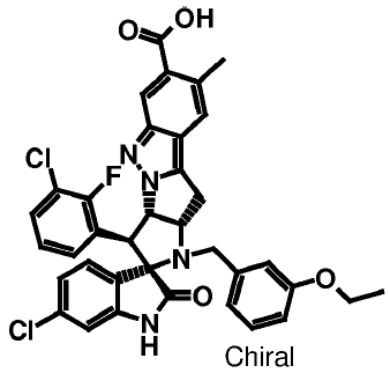
20. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-36	

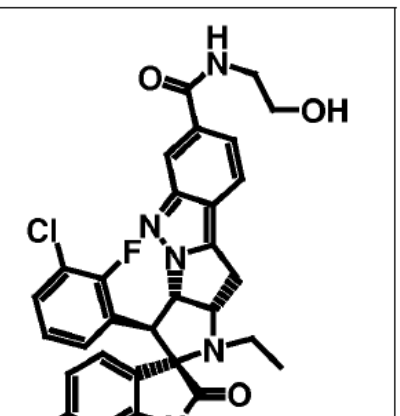
21. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-38	

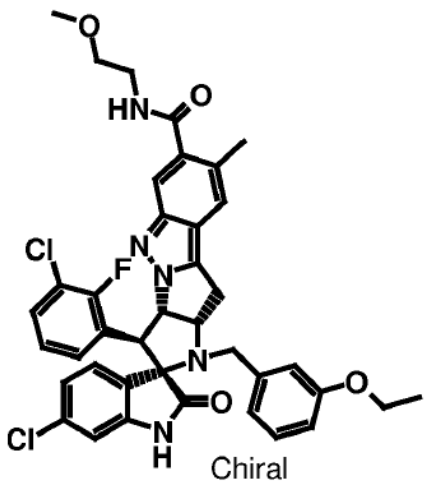
22. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-40	

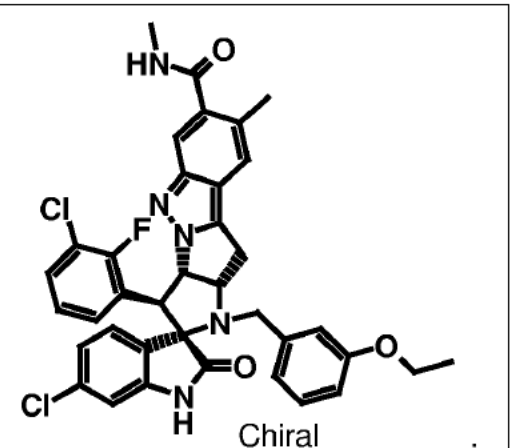
23. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-50	

24. Një komponim sipas pretendimit 10 të Formulës

Ia-55	 Chiral and

25. Një komponim sipas pretendimti 10 të Formulës

Ia-56	 Chiral ;

26. Një kripë farmaceutikisht e pranueshme e secilit prej komponimeve sipas secilit prej pretendimeve 11 deri në 25.

27. Një komponimm sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 25 - ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme - për tu përdorur si një medikament.

28. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 25 - ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme - për tu përdorur në trajtimin dhe/ose parandalimin e një sëmundjeje dhe/ose gjendjeje të përzgjedhur nga
infeksionet virale (psh HIV dhe sarkoma Kaposi); sëmundjet inflamatore dhe autoimune (psh koliti, artriti, sëmundja Alzheimer, glomerulonefriti dhe shërimi i plagëve); infeksionet bakteriale, kërpudhore dhe/ose parazitike; leuçemitë, limfomat dhe tumoret e ngurtë (psh karcinomat dhe sarkomat), sëmundjet e lëkurës (psh psoriasis); sëmundjet e bazuara në hiperplazi të cilat **karakterizohen nga** një shtim në numrin e qelizave (psh fibroblaste, hepatocite, qelizat e kockave dhe të palcës së kockave, qelizat e kartilazheve ose të muskujve të butë ose qelizat epiteliale (psh hiperplazia endometriale); sëmundjet e kockave dhe sëmundjet kardiovaskulare (psh restenoza dhe hipertrofia). Ata janë gjithashtu të përshtatshëm për të mbrojtur qelizat shumuese (psh qelizat e flokut, të zorrëve, të gjakut dhe burimore) nga dëmtimi i ADN-së i shkaktuar nga rrezatimi, trajtimi UV dhe/ose trajtimi citostatik; tumoret e trurit të tillë si për shembull neurinoma akustike,

astrocitomat të tilla si astrocitomat pilocitike, astrocytoma fibrilare, astrocitoma protoplazmike, astrocitoma gemistocitare, astrocitoma anaplastike dhe glioblastoma, glioma, limfomat e trurit, metastazat e trurit, tumor hipofizeal i tillë si prolaktinoma, HGH (hormoni njerëzor i rritjes) që prodhon tumor dhe ACTH që prodhon tumor (hormoni adrenokortikotropik), kraniofaringiomat, meduloblastomat, meningeomat dhe oligodendrogliomat; tumoret e nervave (neoplazmat) të tilla si për shembull tumoret e sistemit nervor vegjetativ të tillë si neuroblastoma sympathicum, ganglioneuroma, paraganglioma (feokromocitoma, kromafinoma) dhe tumori glomus-karotikum, tumore në sistemin nervor periferik të tillë si neuroma e
amputimit, neurofibroma, neurinoma (neurilemoma, Schwannoma) dhe Schwannoma malinje, si dhe tumoret e sistemit nervor qendror të tilla si tumoret e trurit dhe të palcës kurrizore; kanceri i zorrëve i tillë si për shembull karcinoma e rektumit, karcinoma e kolonit, karcinoma kolorektale, karcinoma anale, karcinoma e zorrës së trashë, tumoret e zorrëve të holla dhe të duodenumit; tumoret e kapakut të syrit të tilla si basalioma ose karcinoma e qelizave bazike; kanceri pankreatik ose karcinoma e pankreasit; kanceri i fshikëzës së urinës ose karcinoma e fshikëzës së urinës dhe kancere të tjerë uroteliale; kanceri i mushkërisë (karcinoma bronkiale) e tillë si për shembull karcinomat bronkiale me qeliza të vogla (karcinomat e qelizave tërshërë) dhe karcinomat bronkiale me qeliza jo të vogla (NSCLC) të tilla si karcinomat epiteliale të sheshta, adenokarcinomat dhe karcinomat bronkiale me qeliza të mëdha; kanceri i gjirit i tillë si për shembull karcinoma mamare e tillë si karcinoma duktale infiltruese, karcinoma koloide, karcinoma invazive lobulare, karcinoma tubulare, karcinoma adenocistike dhe karcinoma papilare, kanceri i gjirit me receptor hormonal pozitiv (kanceri i gjirit me receptor pozitiv estrogjeni, kanceri i gjirit me receptor pozitiv progesteroni), kanceri i gjirit pozitiv Her2, kanceri i gjirit negativ triple; limfomat jo-Hodgkin's (NHL) të tilla si për shembull limfoma Burkitt, limfomat jo-Hodgkin's me natyrë malinje të ulët (NHL) dhe fungoidet e mukozës; kanceri i mitrës ose karcinoma endometriale ose karcinoma corpus; sindroma CUP syndrome (Kanceri i Parësorit të Panjohur); kanceri i vezoreve ose karcinoma e vezoreve e tillë si mukozat, kanceri endometrial ose kanceri seroz; kanceri i fshikëzës së tëmthit; kanceri i duktit të tëmthit i tillë si për shembull tumori Klatskin; kanceri i testikujve i tillë si përshembull seminomat dhe jo-seminomat; limfoma (limfosarkoma) e tillë si për shembull limfoma malinje, sëmundja Hodgkin, limfomat jo-Hodgkin (NHL) të tilla si leuçemia limfatike kronike, retikuloendotelioza leuçemike, imunocitoma, plazmocitoma, mieloma e shumëfishtë (MM), imunoblastoma, limfoma Burkitt, fungoidet mukoze të zonës-T, limfoblastoma anaplastike me qeliza të mëdha dhe limfoblastoma; kanceri i laringut i tillë si për shembull tumoret e kordave vokale, tumoret e mbi glotës, të glotës dhe tumoret e laringut të nën glotës; kanceri i kockës i tillë si për shembull osteokondroma, kondroma, kondroblastoma, fibroma kondromiksoide, osteoma, osteoma osteoide, osteoblastoma, granuloma eozinofilike, tumori i qelizave gjigande, kondrosarkoma, osteosarkoma, sarkoma Ewing, retikulo-sarkoma, sarkoma e indit të butë, liposarkoma, plazmocitoma, displazia fibroze, cistet juvenile të kockës dhe cistet aneurizmatike të kockës; tumoret e kokës dhe të qafës të tilla si për shembull tumoret e buzës, gjuhës, dyshemesë së gojës, kavitetit oral, mishrave të dhëmbëve, harqeve palatine, gjendrave të pështymës, fytit, kavitetit nazal, sinuseve paranazale, laringut dhe veshit të mesëm; kanceri i mëlçisë i tillë si për shembull karcinoma ose karcinoma hepatoqelizore e qelizave të mëlçisë (HCC); leuçemitë, të tilla si për shembull leuçemitë akute të tillë si leuçemia limfatike/limfoblastike akute (ALL), leuçemia mieloide akute (AML); leuçemitë kronike të tilla si leuçemia limfatike kronike (CLL), leuçemia mieloide kronike (CML); sindromat mielodisplastike (MDS); kanceri i stomakut ose karcinoma gastrike të tilla si për shembull adenocarcinoma papilare, tubulare dhe mukoze, karcinoma e qelizave unazore të shenjuara, karcinoma adenoskuamoze, karcinoma e qelizave të vogla dhe karcinoma e padiferencuar; melanomat të tilla si për shembull melanoma që përhapet në sipërfaqe, nodulare, lentigo-maligna dhe akral-lentiginoz; kanceri renal i till si për shembull karcinoma e qelizave të veshkës ose hipernefroma ose tumori i Grawitz; kanceri i ezofagut ose karcinoma e ezofagut; kanceri penil; kanceri i prostatës (p.sh. kanceri i prostatës rezistues ndaj kastrimit); kanceri i fytit ose karcinomat e faringut të tilla si për shembull karcinomat e nazofaringut,

karcinomat e orofaringut dhe karcinomat e hipofaringut; retinoblastoma, kanceri vaginal kancer ose karcinoma vaginale, mezotelioma; karcinomat epiteliale të sheshta, adenokarcinomat , karcinomat in situ, melanomat malinje dhe sarkoma; karcinomat tiroide të tilla si për shembull karcinoma papilare, folikulare dhe karcinoma tiroide medulare, si dhe karcinomat anaplastike; spinalioma, karcinoma epidormoide dhe karcinoma epiteliale e sheshtë e lëkurës; timomat, kanceri i uretrës, kanceri i qafës së mitrës, karcinoma cistike adenoide (AdCC), karcinoma adrenokortikale dhe kanceri i vulvës.

29. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 28 në trajtimin dhe/ose parandalimin e një kanceri të mushkërisë të përzgjedhur nga grupi që konsiston në karcinomat bronkiale me qeliza të vogla dhe karcinomat bronkiale me qeliza jo të vogla (NSCLC) të tilla si karcinomat epiteliale të sheshta, adenokarcinomat dhe karcinomat bronkiale me qeliza të mëdhaja.

30. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 28 në trajtimin dhe/ose parandalimin e një sëmundjeje ose gjendjeje të përzgjedhur nga grupi që konsiston në sarkomën e indit të butë dhe liposarkomë.

31. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 28 në trajtimin dhe/ose parandalimin e një tumori të trurit të përzgjedhur nga grupi që konsiston në neurinomë akustike, astrocitoma, glioblastomë, gliomë, limfomat e trurit, metastazat e trurit, tumori hipofizeal i tillë si prolaktinoma, HGH që prodhon tumor dhe ACTH që prodhon tumor, kraniofaringioma, meduloblastoma, meningeoma dhe oligodendroglioma.

32. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 25 - ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme - për tu përdorur në trajtimin dhe/ose parandalimin e kancerit, infeksioneve, inflamacioneve ose sëmundjeve autoimune.

33. Një komponim - ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme - për tu përdorur sipas pretendimit 28 në trajtimin e kancerit.

34. Një përbërje farmaceutike që përmban të paktën një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 25 - ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme - dhe një transportues farmaceutikisht i pranueshëm.

35. Një preparat farmaceutik që përmban një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 25 - ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme - dhe të paktën një substancë aktive tjetër citostatike dhe/ose citotoksike.

36. Një komponim sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 25 - ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme - për tu përdorur në trajtimin dhe/ose parandalimin e kancerit, infeksioneve, inflamacioneve ose sëmundjeve autoimune ku komponimi i përmendur administrohet përpara, pas ose sëbashku me të paktën një substancë aktive tjetër citostatike dhe/ose citotoksike.

NDRYSHIMI I ADRESËS SË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 10190
(21) AL/P/ 2021/378
(54) SISTEME DHE METODA PËR LARGIMIN E NXEHTËSISË NGA QENDRA E TË DHËNAVE
(97) EP3241418 / 12/05/2021
(73) Lefebvre, Dale and Choi, Kenneth
6795 Estate Smith Bay, St. Thomas, VI 00802, US ;3509 Willet Place Santa Clara, CA 95051, US
(74) Ela SHOMO PANIDHA
Euromarkpat Albania LTD , Rr. Pjeter BOGDANI, P.20/4, Ap.7/5, Tirane, 100

SKADIM I PATENTËS PËR MOSPAGESËN E RIPËRTËRITJES

(11) **5129**
(97) /
(96) /
(21) AL/P/ 2014/81
(22) 18/03/2014
(54) Mozaik të periudhave të ndryshme në miniaturë me pika në gur, dru, dhe qeramikë për kategorin " Vepra të arteve të bukura ".
(73) Pjeter Perkeqi
Sëndëlli Xarrë Sarandë, AL
(74) Pjetër Përkaqi
Sëndëlli Xarrë Sarandë