



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 34/2021

Tiranë më, 08 Nentor 2021

Kodet e përdorura në gazette.....	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve.....	4
States codes	
Patenta të lëshuara.....	9
Granted Patents	
Transferim i pronesisë	103
Change of Ownership	
Ndryshimi i emrit të pronarit/aplikantit.....	105
Change of name	
Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit.....	107
Change of address	

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

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

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

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

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

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **10441**

(97) EP3406142 / 23/12/2020

(96) 18160667.4 / 15/11/2010

(22) 16/03/2021

(21) AL/P/ 2021/189

(54) MODULATORËT E RECEPTORIT TË SFINGOSIN -1-FOSFATIT PËRZGJEDHËS DHE METODAT E SINTEZËS KIRAL

03/11/2021

(30) 261301 P 13/11/2009 US and 262474 P 18/11/2009 US

(71) Celgene International II Sàrl

2108 Couvet, CH

(72) Martinborough, Esther (11128 Portobelo Drive, San Diego, CA 92104); Boehm, Marcus F. (2811 Maple Street, San Diego, CA 92104); Yeager, Adam Richard (3468 Copley Avenue, San Diego, CA 92116); Tamiya, Junko (258 Argus Way, Oceanside, CA 92057); Huang, Liming (12788 Adolphia Court, San Diego, CA 62129); Brahmachary, Enugurthi (11795 Spruce Run Dr. No., San Diego, CA 92131); Moorjani, Manisha (8389 Reagan Glen, San Diego, CA 92127); Timony, Gregg Alan (2064 Glasgow Avenue, Cardiff By The Sea, CA 92007); Brooks, Jennifer L. (1352 Ahlrich Avenue, Encinitas, CA 92024); Peach, Robert (3415 6th Avenue, 1400, San Diego, CA 92103); Scott, Fiona Lorraine (1072 Diamond St No. B, San Diego, CA 92109); Hanson, Michael Allen (1359 Avenida Pantera, San Marcos, CA 92069)

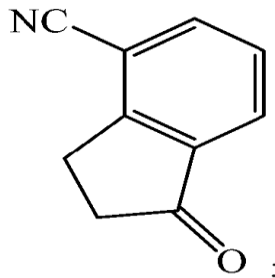
(74) Irma Cami

Rr. "Besim Alla", Pall. "Dilo' shk.2, Ap.25, Yzberisht, Tiranë

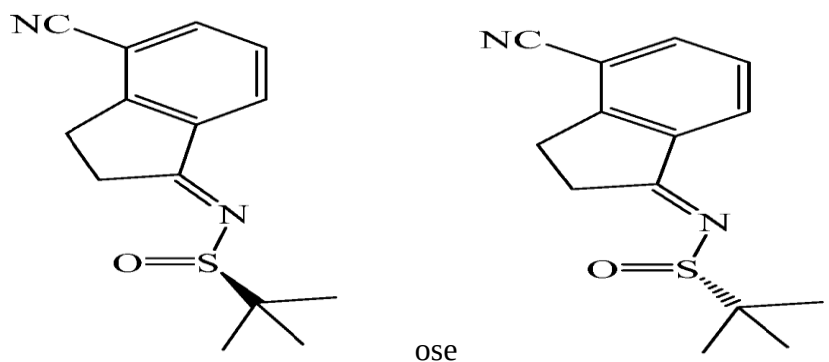
(57)

1. Një metodë për sintezën e një përzjerjeje që përfshin një pjesë indane që ka një karbon kirale në unazën pesë-anëtarëshe të një pjesë indane ku përbërja është e pasuruar në mënyrë enantiomerike përsa i përket karbonit kirale, metoda përfshin hapat:

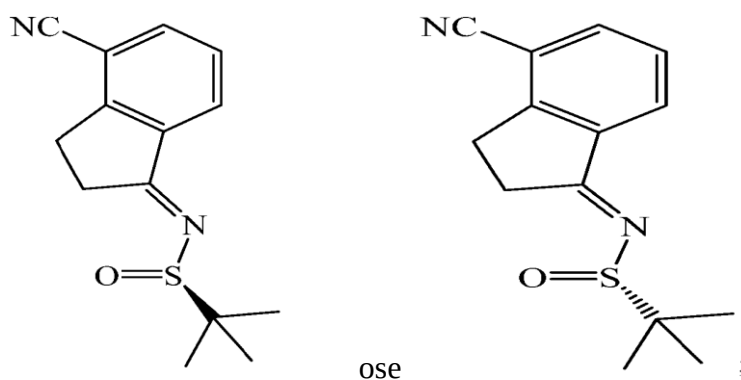
(i) sigurimi i një pjesë indane ku unaza e karbonit e unazës pesë-anëtarëshe e një pjesë indane ku zëvendësuesi i kirale-it i dëshiruar është okso i zëvendësuar nga karboni i tillë, përbërja ka strukturën e mëposhtme:



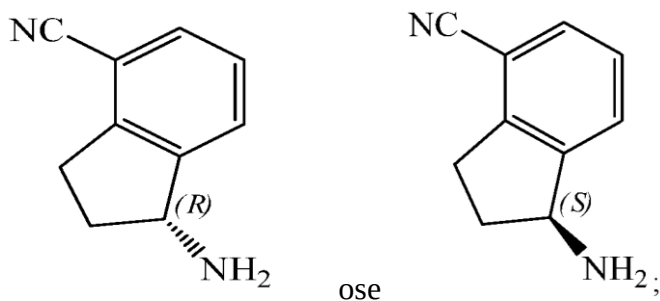
(ii) reagimi i përbërjes së haptit (i) me një reagent kirale, ku reagenti kirale është t-Bu-S(=O)NH₂, në këtë mënyrë formohet një përbërje prej njërës nga strukturat e mëposhtme:



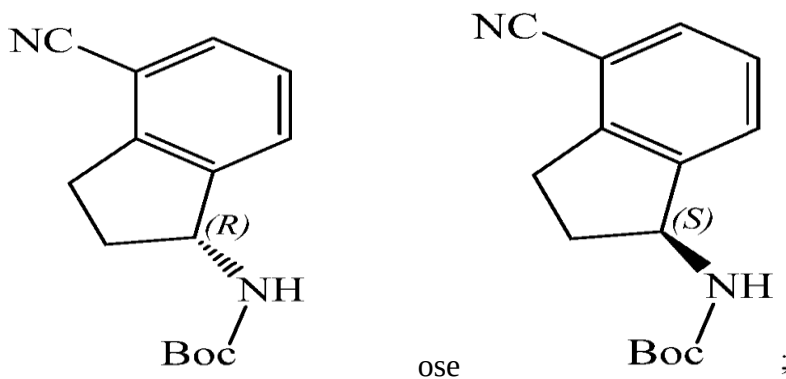
(iii) formimi i një qendër kiral në karbonin e një pjesë indane i lidhur më parë te grupi oksid nga reagimi i përbërjes së hapit (ii) me një agjent reduktues, në këtë mënyrë formohet një përbërje prej njërës nga strukturat e mëposhtme:



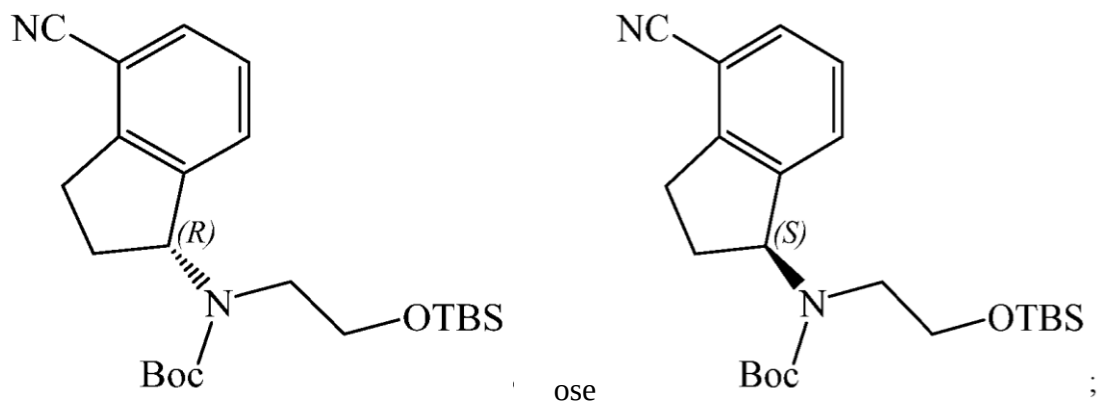
(iv) konvertimin e përbërësit të hapit (iii) në një amin kiral, në këtë mënyrë formohet një përbërje prej njërës nga strukturat e mëposhtme:



(v) konvertimin e përbërësit të hapit (iv) në një amin kiral të mbrojtur, në këtë mënyrë formohet një përbërje prej njërës nga strukturat e mëposhtme:



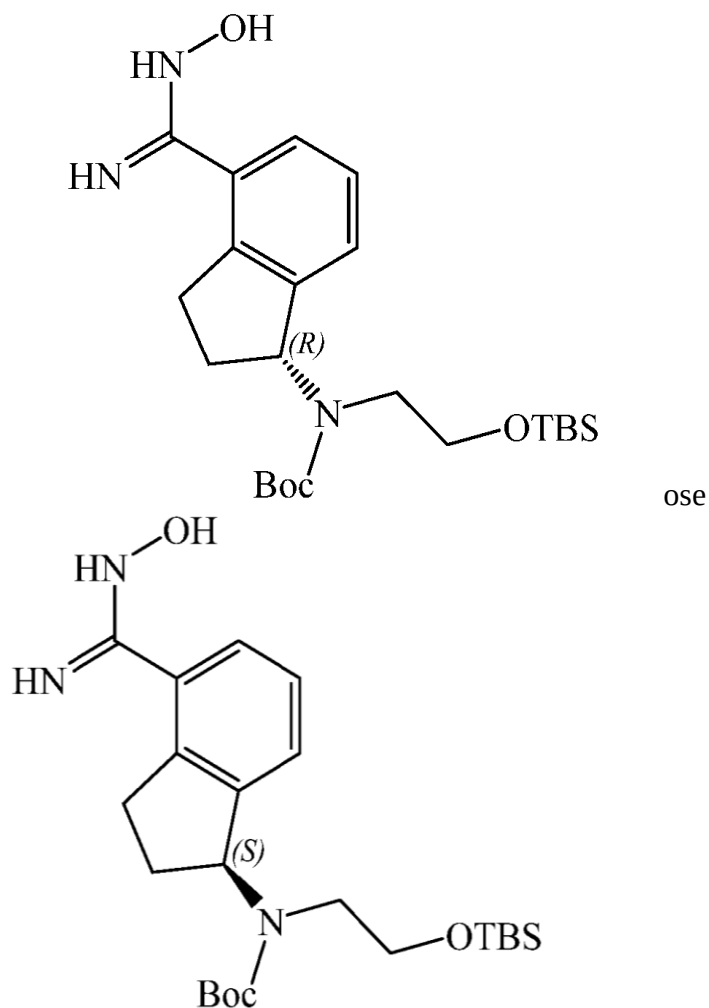
(vi) reagimi i përbërësit të hapit (v) me R"-halid ku R" është -CH₂CH₂OTBS, në këtë mënyrë formohet një përbërje prej njërës nga strukturat e mëposhtme:



dhe

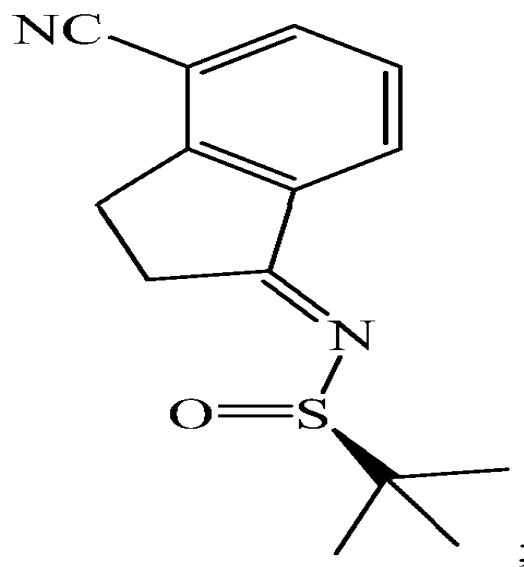
(vii) trajtimi i përbërjes të hapit (vi) me një hidroksilamin ose një hidroksilamin hidroklorur për të konvertuar

ciano-n zëvendësues në një hidroksiamidin në 4-pjesë të një pjesë indane, në këtë mënyrë formohet një përbërje prej njërës nga strukturat e mëposhtme:

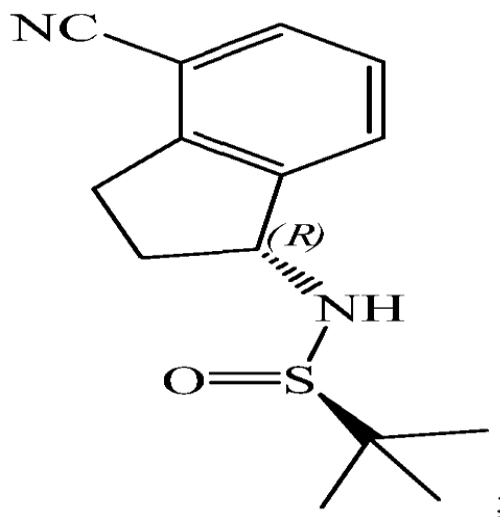


2. Metoda e pretendimit 1 ku:

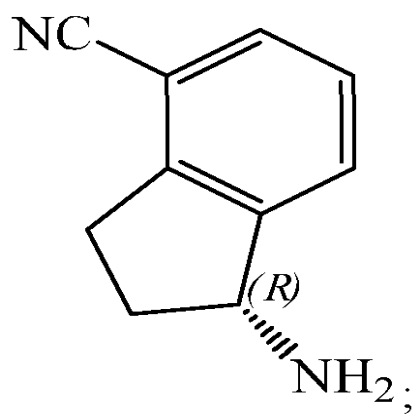
Përbërja e formuar në hapin (ii) është:



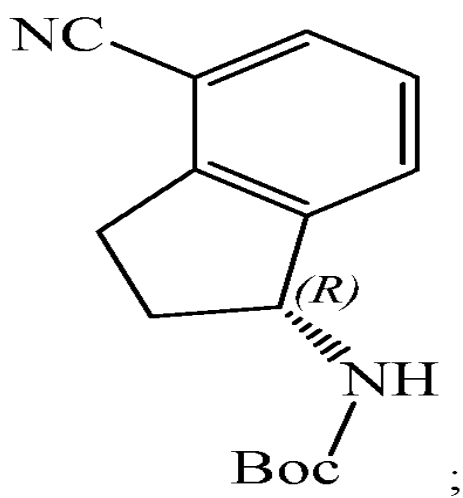
përbërja e formuar në hapin (iii) është:



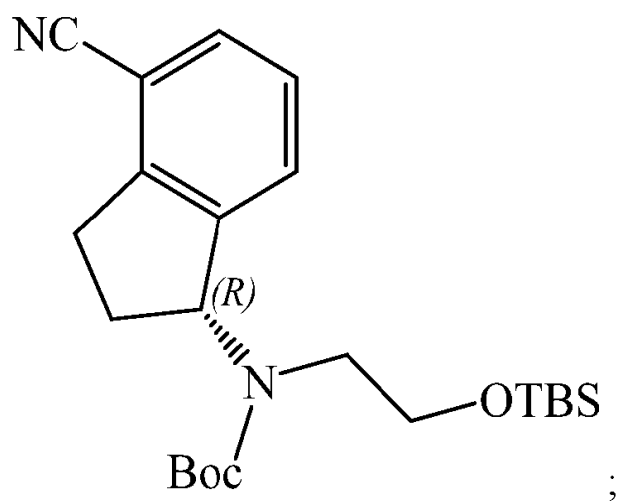
përbërja e formuar në hapin (iv) është:



përbërja e formuar në hapin (v) është:

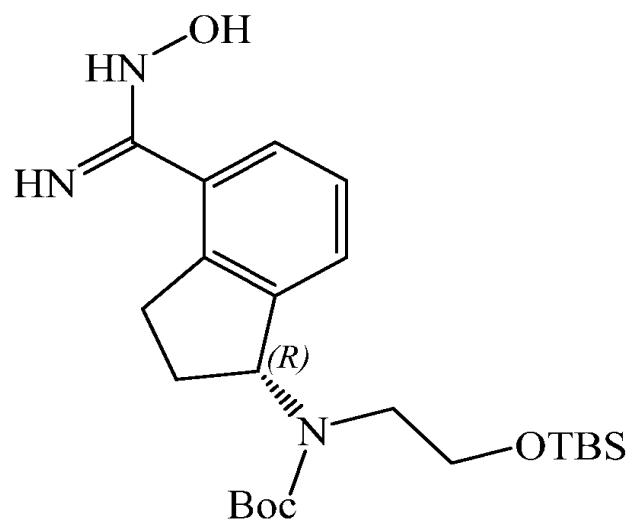


përbërja e formuar në hapin (vi) është:



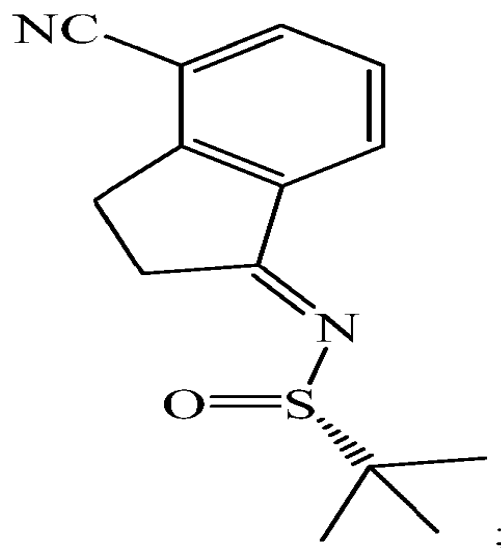
dhe

përbërja e formuar në hapin (vii) është:

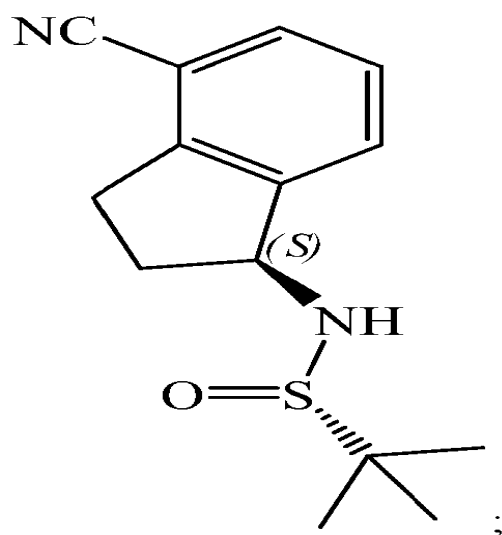


3. Metoda e pretendimit 1 ku

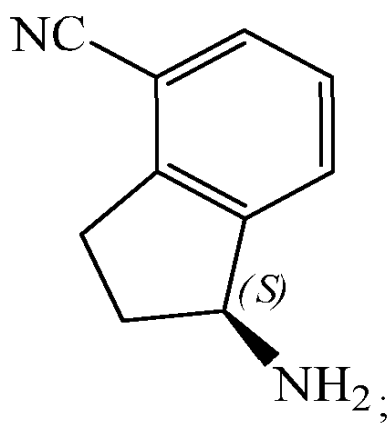
përbërja e formuar në hapin (ii) është:



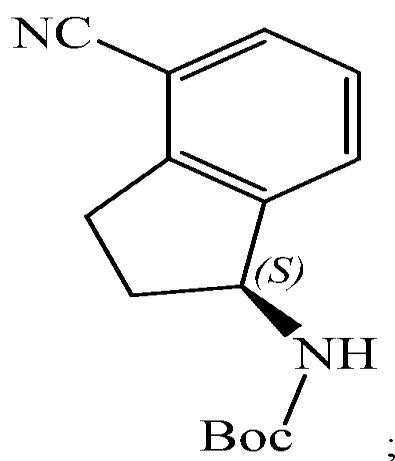
përbërja e formuar në hapin (iii) është:



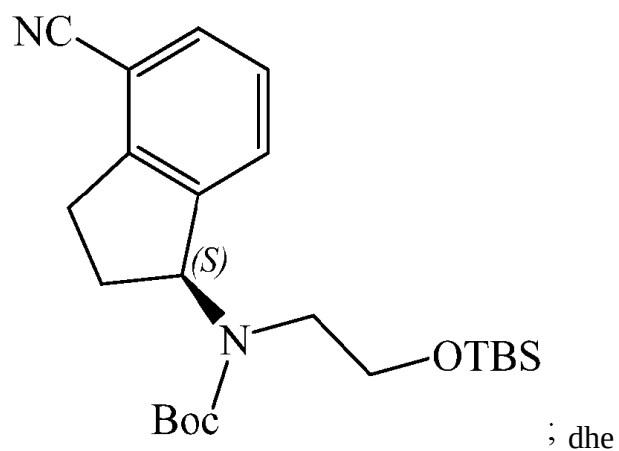
përbërja e formuar në hapin (iv) është:



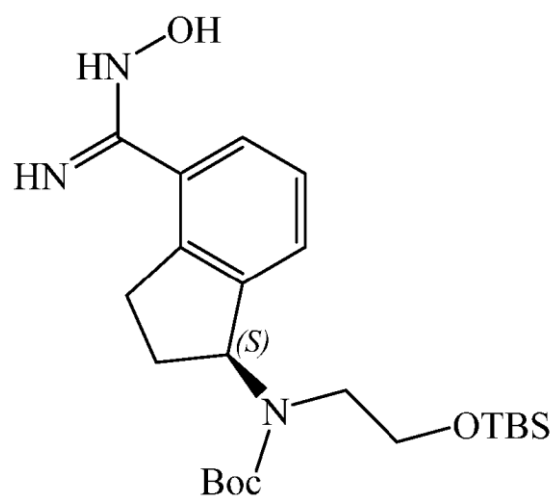
përbërja e formuar në hapin (v) është:



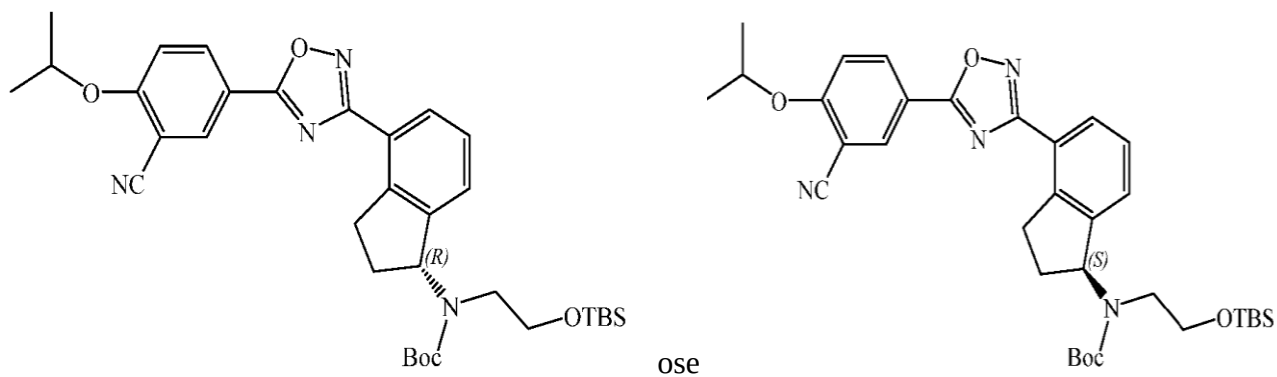
përbërja e formuar në hapin (vi) është:



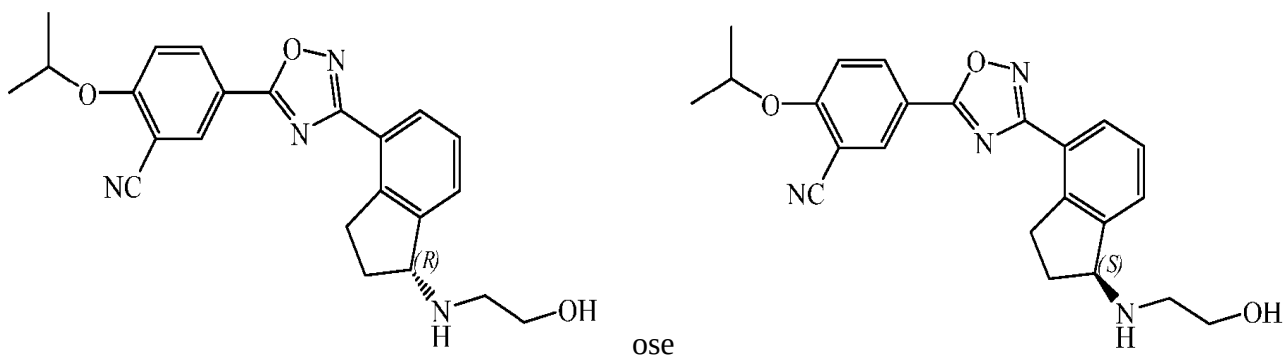
përbërja e formuar në hapin (vii) është:



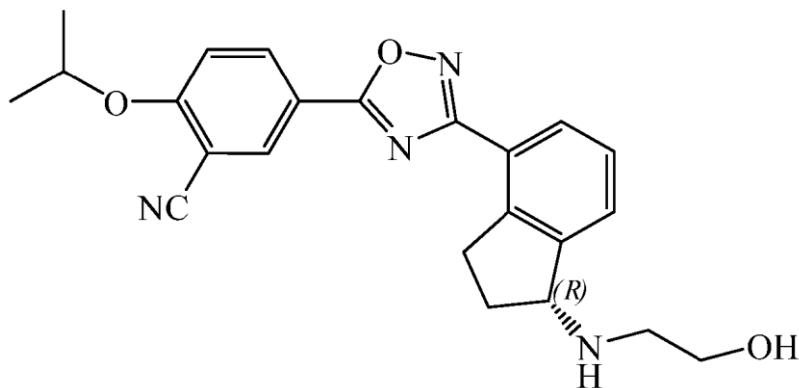
4. Metoda e pretendimit 1 ku hapi (vii) bëhet në prani të një baze.
5. Metoda e pretendimit 1 ku metoda më tej përfshin hapat:
(viii) bashkimin e përbërësit të hapit (vii) me një acid benzoik të zëvendësueshëm dhe një reagent bashkues që të formohet një përbërje prej njëres nga strukturat e mëposhtme:



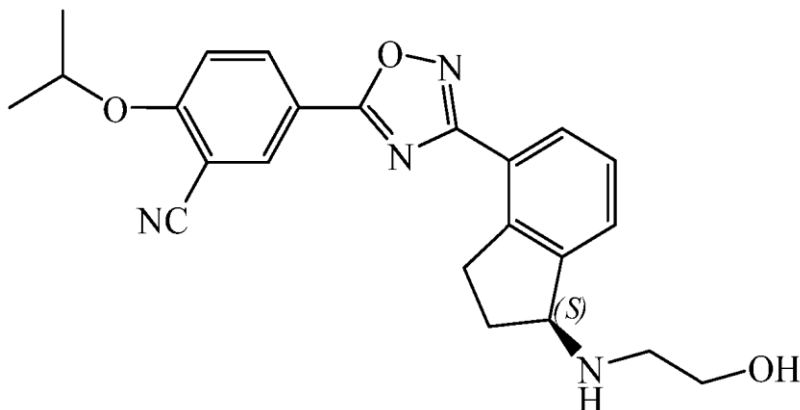
6. Metoda e pretendimit 5 ku agjenti bashkues është një përzjerje që përfshin hidroksibenzotriazol (HOBt) dhe 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid (EDC).
7. Metoda e pretendimit 1 ku përbërja e hapit (vii) është pasuruar në mënyrë enantiomerike në të paktën 90%, në të paktën 95%, në të paktën 98%, ose në të paktën 99%.
8. Metoda e pretendimit 5 ku metoda më tej përfshin hapat:
(ix) shpërbërja e përbërjes të hapit (viii) për të formuar një përbërje prej njëres nga strukturat e mëposhtme:



9. Metoda e pretendimit 8 ku përbërja e hapit (ix) është:

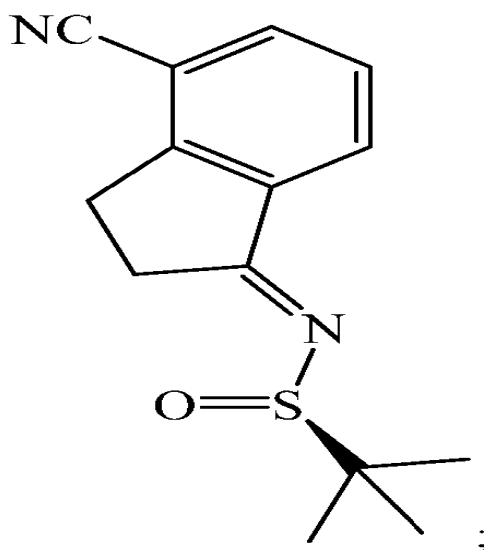


10. Metoda e pretendimit 8 ku përbërja e hapit (ix) është:

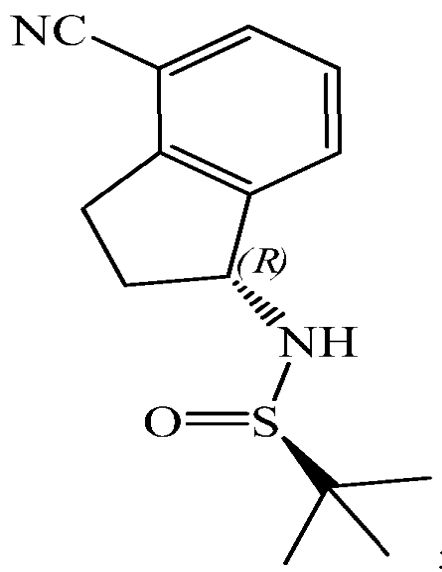


11. Metoda e pretendimit 1, ku:

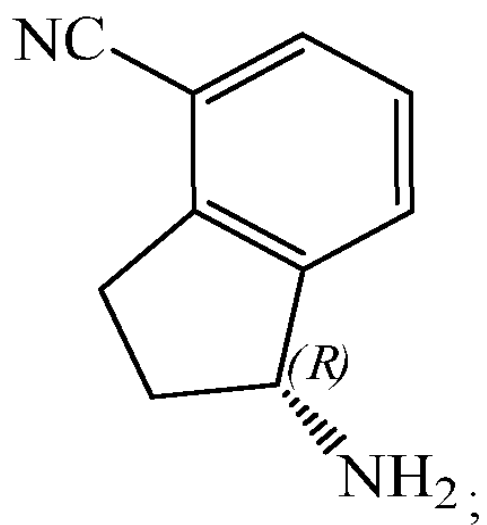
përbërja e formuar në hapin (ii) është:



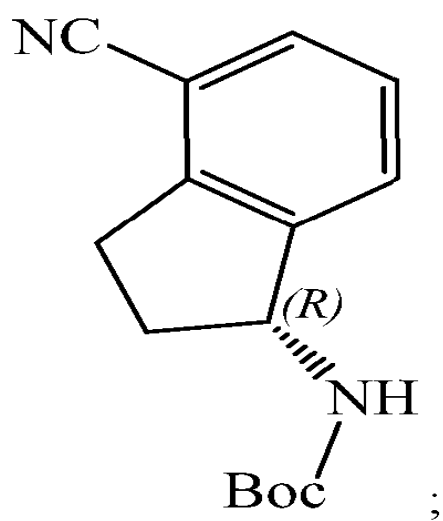
përbërja e formuar në hapin (iii) është:



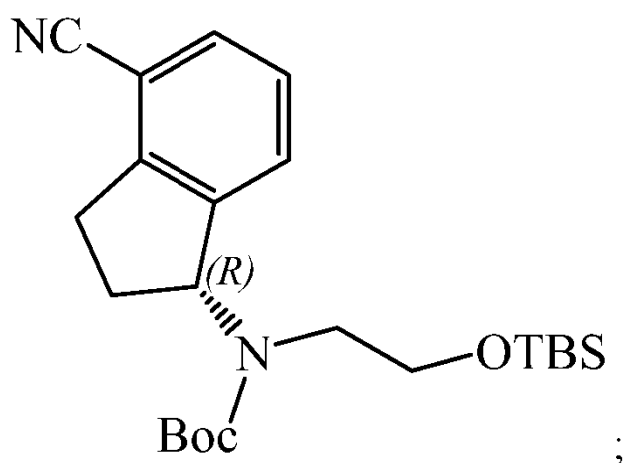
përbërja e formuar në hapin (iv) është:



përbërja e formuar në hapin (v) është:

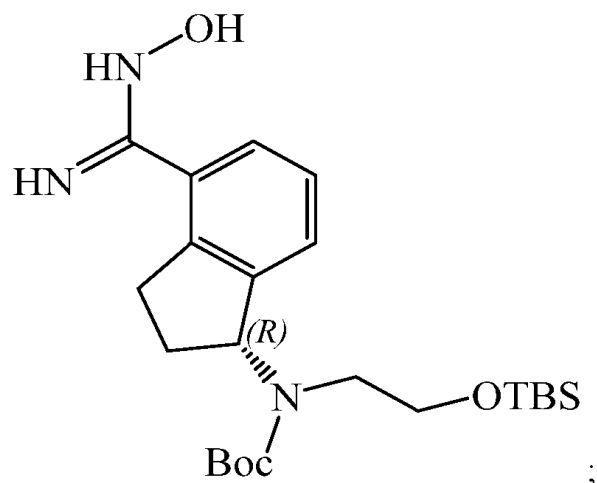


përbërja e formuar në hapin (vi) është:



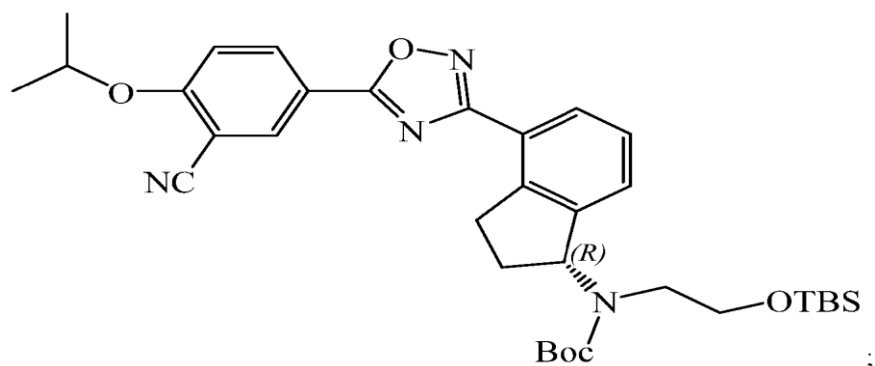
ku R''-halid është (2-bromoetoksi)(tert-butil)dimetilsilan;

përbërja e formuar në hapin (vii) është:



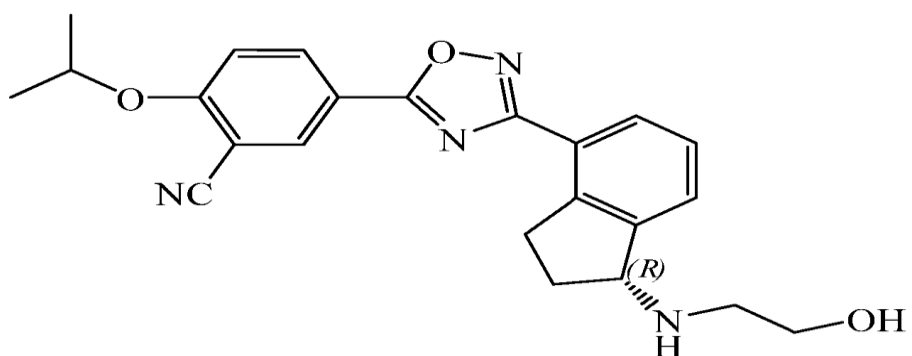
ku metoda më tej përfshin hapat:

(viii) bashkimi i përbërjes të hapit (vii) me një acid benzoik i zëvendësueshëm dhe një reagent bashkues për të formuar një përbërje të strukturës të mëposhtme:



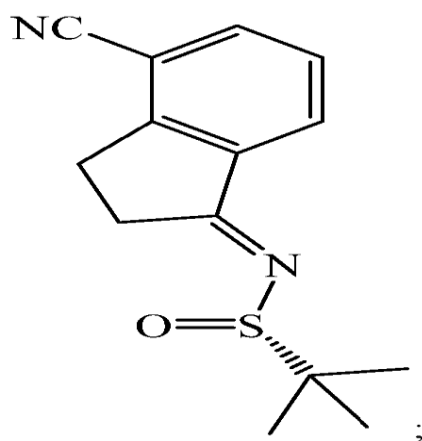
dhe

(ix) shpërbërjen e përbërësit të hapit (viii) për të formuar një përbërje të strukturës të mëposhtme:

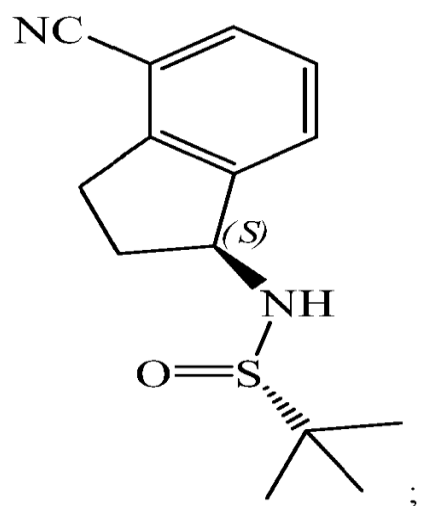


12. Metoda sipas pretendimit 1, ku:

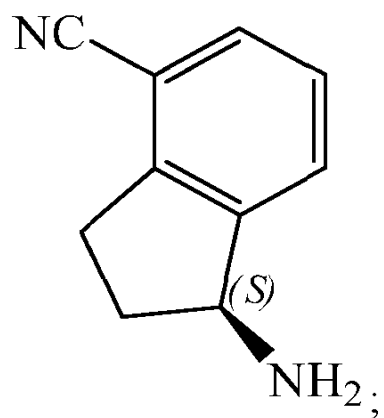
përbërja e formuar në hapin (ii) është:



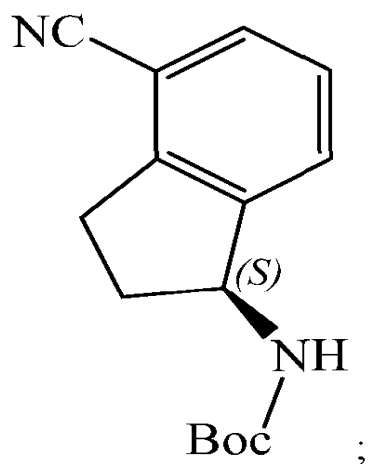
përbërja e formuar në hapin (iii) është:



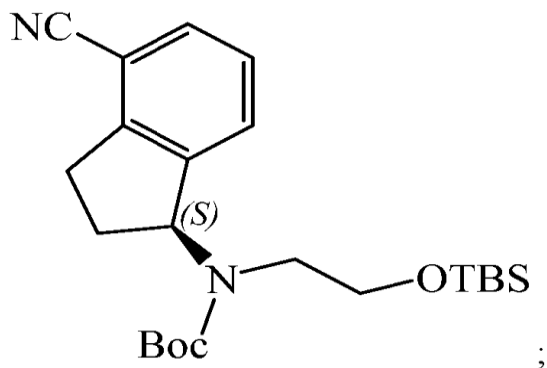
përbërja e formuar në hapin (iv) është:



përbërja e formuar në hapin (v) është:

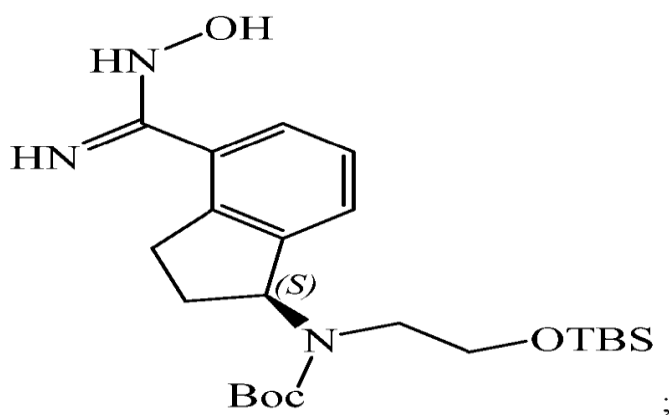


përbërja e formuar në hapin (vi) është:



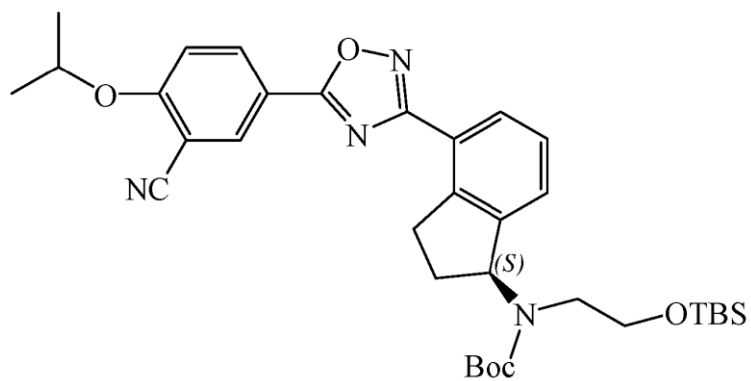
ku R"-halid është (2-bromoetoksi)(tert-butil)dimetilsilan;

përbërja e formuar në hapin (vii) është:



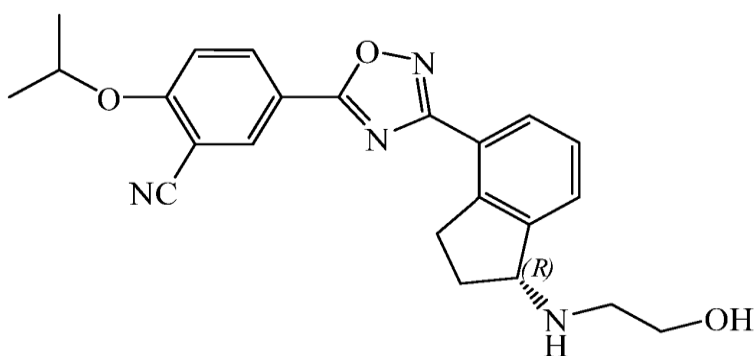
ku metoda më tej përfshin hapat:

(viii) bashkimi i përbërjes të hapit (vii) me një acid benzoik të zëvendësueshëm dhe një reagent bashkues për të formuar një përbërje të strukturës të mëposhtme:



dhe

(ix) shpërbërjen e përbërjes të hapi (viii) për të formuar një përbërje të strukturës të mëposhtme:



13. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku hapi (ii) është kryer në prani të $\text{Ti}(\text{OEt})_4$.
14. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku agjenti reduktues (iii) është borohidrid natriumi.
15. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku hapi (iv) realizohet në praninë e acidit klorhidrik.
16. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku hapi (v) realizohet nga shtimi i dikarbonat di-tert-butil (Boc_2O).
17. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku hapi (vi) realizohet në praninë e hidrid natriumi.
18. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku hapi (vii) realizohet në prani të hidroklor hidroksilamin dhe trietilamin.
19. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku reagenti bashkues i hapi (viii) është një përzjerje që përfshin hidroksibenzotriazol (HOBt) dhe 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid (EDC).
20. Metoda e pretendimit 19 ku aplikohet nxehtësi e ndjekur nga shtimi i agjentit bashkues.
21. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku hapi (ix) realizohet në prani të acidit hidroklorik.

22. Metoda e njërës prej pretendimeve 11 dhe 12 ku përbërja e hapit (viii) është pasuruar në mënyrë enantiomerike në të paktën 90%, në të paktën 95%, në të paktën 98%, ose në të paktën 99%.
23. Metoda e pretendimit 1 ku R"-halid është (2-Bromoetoksi)-tert-butildimetilsilan.
24. Metoda e njërës prej pretendimeve 1, 11 ose 12 ku në hapin (vii) përbërja e hapit (vi) trajtohet me hidroklorid hidroksilamin.

(11) **10445**

(97) EP3347484 / 17/03/2021

(96) 16770222.4 / 09/09/2016

(22) 16/06/2021

(21) AL/P/ 2021/463

(54) **NJË METODË E KULTIVIMIT TË SPECIEVE HAEMATOCOCCUS PËR PRODHIMIN E ASTAKSANTINËS**

04/11/2021

(30) 15184899 11/09/2015 EP

(71) Ad Astra ehf

Kaldalind 2, 201 Kopavogur , IS

(72) PODOLA, Björn (Hermühlheimer Str. 74, 50969 Cologne); MELKONIAN, Michael (Jexmühle 10, 53797 Lohmar); COSTA KIPERSTOK, Alice (Weyerstraßerweg 6, 50969 Cologne) ;SEBESTYEN, Petra (B. Tóth Ferenc utca 10, 2750 Nagyköros)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë e kultivimit të specieve *Haematococcus* për prodhimin e astaksantinës që përfshin hapat e:

- sigurimit të një substrati,
- rregullimit të specieve *Haematococcus* në sipërfaqen e substratit,
- ekspozimit të specieve *Haematococcus* të rregulluara në intensitete të larta të dritës prej të paktën 200 $\mu\text{mol fotone m}^{-2}\text{s}^{-1}$ nga fillimi i një procesi kultivimi dhe shmangies së një procesi kultivimi me dy hapa të specieve *Haematococcus* me një hap të parë i cili është një kultivim fillestar që zhvillohet nga ekspozimi i specieve *Haematococcus* te energjia e ulët e dritës ku energjia e ulët e dritës në hapin e parë është 50 $\mu\text{mol fotone m}^{-2}\text{s}^{-1}$ deri në më pak se 200 $\mu\text{mol fotone m}^{-2}\text{s}^{-1}$, i ndjekur nga një hap i dytë i kultivimit pasues të specieve *Haematococcus* nëpërmjet ekspozimit të specieve *Haematococcus* ndaj energjisë më të lartë të dritës sesa ajo e aplikuar në hapin e parë për të induktuar formimin e astaksantinës, ku energjia më e lartë e dritës në hapin e dytë është të paktën 200 $\mu\text{mol fotone m}^{-2}\text{s}^{-1}$, dhe në mënyrë opsionale
- vjeljes së specieve të kultivuara *Haematococcus* dhe/ose
- izolimit të astaksantinës.

2. Metoda e pretendimit 1 ku astaksantina është izoluar nga speciet e vjelura *Haematococcus*.

3. Metoda e pretendimit 1 ose 2 ku specia *Haematococcus* është *Haematococcus pluvialis*.

4. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3 ku substrati është një material si fletë.

5. Metoda e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4 ku substrati është një fletë poroze.

6. Metoda e pretendimit 4 ose 5 ku materiali si fletë është zgjedhur nga grupi i përbërë prej letrës, esterit të celulozës, në veçanti acetatit të celulozës, esterit të celulozës së përzierë, celulozës, nitratit të celulozës, poliamideve, poliestereve dhe/ose poliolefinave.

(11) **10439**

(97) EP3350220 / 19/05/2021

(96) 16774748.4 / 15/09/2016

(22) 08/07/2021

(21) AL/P/ 2021/508

(54) **ANTITRUPAT E MIOSTATINËS-LATENTE/PRO-KUNDËR**

03/11/2021

(30) 201562219094 P 15/09/2015 US

(71) Scholar Rock, Inc.

301 Binney Street, 3rd Floor, Cambridge, MA 02142, US

(72) DONOVAN, Adriana (36 Maxfield Street, West Roxbury, MA 02132); STRAUB, Michelle (346 Hillside Street, Yarmouth, ME 04096); CARVEN, Gregory, J. (89 Brooks Street, Maynard, MA 01754); TURNER, Katherine, Jane (4 Hazelnut Street, Acton, MA 01720)

(74) Irma Cami

Rr. "Besim Alla", Pall. "Dilo" shk.2, Ap.25, Yzberisht, Tiranë

(57)

1. Një antitrup i izoluar përmabn një rajon variabël të zinxhirit të rënd që përmban një sekuencë të amino acidit SEQ ID NO:25 dhe një rajon variabël të zinxhirit të lehtë që përmban një sekuencë të amino acidit SEQ ID NO:31, ku antitrupi lidhet specifikisht te miostatina-latente/pro.
2. Antitrupi i izoluar i pretendimit 1, ku antitrupi përfshin një zinxhir të rënd që përmban një sekuencë të amino acidit SEQ ID NO:50 dhe/ose një zinxhir të lehtë që përmban një sekuencë të amino acidit SEQ ID NO:51.
3. Antitrupi i izoluar i pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku antitrupi është një antitrup njerëzor.
4. Antitrupi i izoluar i ndonjë prej pretendimeve nga 1-3, ku antitrupi përfshin një zonë konstante IgG4.
5. Antitrupi i izoluar i ndonjë prej pretendimeve nga 1-4, ku antitrupi përfshin një zonë konstante IgG4 që ka një zëvendësim të shtyllës kurrizore nga Ser në Pro që prodhon një faktor përcaktues të ngjashëm me IgG1 dhe lejon formimin e lidhjeve disulfite midis zinxhirit.
6. Antitrupi i izoluar i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ku antitrupi frenon formimin proteolitik të miostatinës të maturuar nga proteaza tolloide.
7. Antitrupi i izoluar i pretendimit 6, ku antitrupi frenon formimin proteolitik të miostatinës të maturuar nga proteaza tolloide me një IC50 më pak se 1 μ M, dhe/ose është ndër-reaktive me miostatinën-latente/pro njerëzore dhe të brejtësve.
8. Metoda në kushte laboratorike (invitro) për të zvogëluar aktivizimit e receptorit të miostatinës në qelizat e pranishme në një ambient të përbër nga miostatina latente/pro, metoda përfshin dërgimin në

- ambientin të një antitrupi të ndonjë prej pretendimeve nga 1-7 në një sasi të mjaftueshme për të frenuar aktivizimin proteolitik të miostatinës latente/pro.
9. Antitrupi i ndonjë prej pretendimeve nga 1-7 për përdorim në një metodë për trajtimin e një subjekti që ka një miopati, metoda në fjalë përfshin administrimin te subjekti të një sasive efektive të antitrupit në fjalë.
 10. Përbërja farmaceutike përmban antitrupin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-7 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
 11. Përbërja farmaceutike e pretendimit 10, ku përbërja është : (i) një përbërje e liofilizuar, (ii) një përbërje e lëngëshme, ose (iii) e ngrirë.
 12. Përbërja farmaceutike e pretendimit 11(iii), ku përbërja ngrihet në një temperaturë më të ulët ose të barabartë se -65°C.
 13. Një shiringë që përmban përbërjen farmaceutike të ndonjë prej pretendimeve nga 10-12.
 14. Një acid nukleik i izoluar kodifikon një antitrup që përmban një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të rënd që përfshin një sekuencë të acidit nukleik SEQ ID NO:39 dhe një rajon të ndryshueshëm të zinxhirit të lehtë që përfshin një sekuencë të acidit nukleik SEQ ID NO:45.
 15. Një qelizë e izoluar që përmban acidin nukleik të izoluar të pretendimit 14.

(11) **10438**

(97) EP3359241 / 14/04/2021

(96) 16854524.2 / 08/10/2016

(22) 14/07/2021

(21) AL/P/ 2021/518

(54) **FORMULIMET E ANALOGËVE PTHRP,FASHAT NGJITËSE TRANSDERMALE TË TYRE,DHE PËRDORIMET E TYRE**

03/11/2021

(30) 201562239773 P 09/10/2015 US; 201562239774 P 09/10/2015 US; 201562239801 P 09/10/2015 US; 201662324336 P 18/04/2016 US; 201662353249 P 22/06/2016 US and 201662396196 P 18/09/2016 US

(71) Radius Health, Inc. and Kindeva Drug Delivery L.P.

950 Winter Street, Waltham, MA 02451, US ;42 Water Street, Building 75, St. Paul, MN 55170, US

(72) ZHANG, Ying (8660 Summer Wind Alcove, Woodbury, MN 55125); HATTERSLEY, Gary (14 Woodman Drive, Stow, MA 01775); HARRIS, Alan (205 East 85th Street, Apt. 4C, New York City, NY 10028); SAEH, Jamal (72 Watson Road, Belmont, MA 02478); HAMED, Ehab (15 Sylvia Street, Lexington, MA 02421); BROWN, Kenneth (P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427); DOHMEIER, Daniel (P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427); DICK, Lisa (P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427); MOSEMAN, Joan (P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427)

(74) Irma Cami

Rr. "Besim Alla", Pall. "Dilo' shk.2, Ap.25, Yzberisht,Tiranë

(57)

1. Një përgatitje e formulimit të përshtatshëm për të shtresuar një fashë ngjitëse transdermale ku përgatitja e formulimit në fjalë përmban abaloparatid dhe një ekscipient që përmban $ZnCl_2$.
2. Një fashë ngjitëse transdermale përfshin një mori mikroinjeksionesh ku të paktën një mikroinjeksion në një veshje sigurohet të paktën pjesërisht nga një shtresë, shtresa në fjalë përmban abaloparatid dhe një ekscipient që përmban $ZnCl_2$.
3. Fasha transdermale e pretendimit 2, ku mikroinjeksionet janë mikrogjelpëra.
4. Përgatitja e formulimit sipas pretendimit 1 ose fasha transdermale sipas pretendimit 2 ose pretendimit 3, ku:
 - (i) raporti molar i ekscipientit në fjalë ndaj abaloparatidit është 0.1 deri në 2.0;
 - (ii) raporti molar i ekscipientit në fjalë ndaj abaloparatidit është 0.2 deri në 1.5; dhe/ose
 - (iii) raporti molar i ekscipientit në fjalë ndaj abaloparatidit është 0.25 deri në 1.0.
5. Fasha transdermale sipas ndonjë prej pretendimeve nga 2 në 4 ku abaloparatidi në fjalë është i pranishëm te veshja në fjalë në një sasi midis 90-110 μg , 140-160 μg , 185-220 μg , 225-275 μg ose rreth 100 μg , rreth 150 μg , rreth 200 μg ose rreth 250 μg .
6. Fasha transdermale sipas ndonjë prej pretendimeve nga 4-5 për përdorim në trajtimin e një gjendjeje të zgjedhur nga grupi i përbër nga osteoporoza, osteopenia, artroza, dhe fraktura e kockës në një subjekt.
7. Fasha transdermale sipas ndonjë prej pretendimeve nga 4-5 për përdorim në parandalimin e frakturave osteoporotike të mëdha dhe klinike, vertebrale, jo vertebrale.
8. Një fashë ngjitëse transdermale e ndonjë prej pretendimeve nga 4-5, për përdorim në përmirësimin e densitetit mineral të kockave (BMD), përmirësimin e rezultatit të kockave trabekulare (TBS), dhe/ose zvogëlimin e frakturave kockore në një subjekt.
9. Një fashë ngjitëse transdermale e ndonjë prej pretendimeve nga 6-8 ku:
 - (i) fasha ngjitëse në fjalë përmban midis 300-750 mikroprojeksione;
 - (ii) administrimi në fjalë përfshin aplikimin e një force në fashë ngjitëse transdermale të mjaftueshme për të drejtuar një ose më shumë mikroprojeksione përmes shtresës së kornemës të pacientit; dhe/ose
 - (iii) vendi i administrimit është barku ose kofsha.

(11) **10422**

(97) EP3481846 / 12/05/2021

(96) 17742595.6 / 07/07/2017

(22) 05/08/2021

(21) AL/P/ 2021/582

(54) **24-HIDROKSISTEROLE TË 11-ZËVENDËSUARA PËR PËRDORIM NË TRAJTIMIN E GJENDJEVE TË LIDHURA ME NMDA**

01/11/2021

(30) 201662359532 P 07/07/2016 US

(71) Sage Therapeutics, Inc.

215 First Street, Cambridge, MA 02142, US

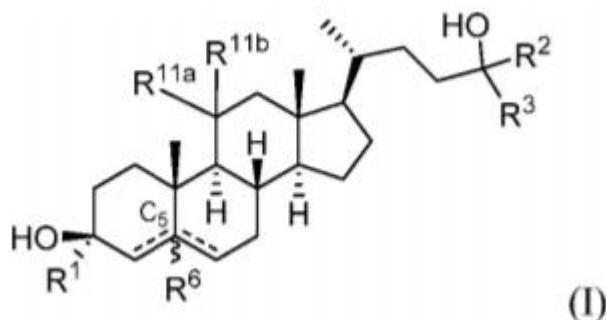
(72) GRIFFIN, Andrew (232 Rue Barette, L'île Bizard, Quebec H9C2Y); SALITURO, Francesco, G. (25 Baker Drive, Marlborough, MA 01752); ROBICHAUD, Albert, Jean (2 Earhart Street 915, Cambridge, MA 02141); MARTINEZ BOTELLA, Gabriel (17 Parmenter Road, Wayland, MA 01778); HARRISON, Boyd, L. (9 Wheatston Court, Princeton Junction, NJ 08550) ;LA, Daniel (c/o Sage Therapeutics Inc.215 First Street, Cambridge, MA 02142)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e Formulës (I):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

R^1 është hidrogjen ose C_1 - C_6 alkil;

secili prej R^2 dhe R^3 është në mënyrë të pavarur hidrogjen, C_1 - C_6 alkil, ose karbociklil, ose R^2 dhe R^3 , bashkë me atomin karbon të cili ata janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 3-8 elementë;

R^6 mungon ose është hidrogjen;

R^{11a} është hidrogjen ose C_1 - C_6 alkil dhe R^{11b} është -OH, ose C_1 - C_6 alkil, ose R^{11a} dhe R^{11b} janë bashkuar bashkë për të formuar okso; dhe

----- përfaqëson një lidhje njëfishe ose dyfishe, ku kur një ----- është një lidhje dyfishe, tjetra ----- është një lidhje njëfishe;

dhe kur një prej ----- është një lidhje dyfishe, R^6 mungon;

ku grupet alkil ose karbociklil janë opsionalisht të zëvendësuar.

2. Përbërja e pretendimit 1, ku

a) R^1 është C_{1-6} alkil;

b) R^1 është hidrogjen, metil ose etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, ose -CH₂OCH₂CH₃; ose

c) R^1 është i pazëvendësuar C_{1-6} alkil.

3. Përbërja e pretendimit 1, ku

a) secili prej R^2 dhe R^3 është në mënyrë të pavarur hidrogjen, metil, etil, propil, isopropil, ciklopropil, butil, -CF₃, ose -CH₂CF₃;

b) secili prej R^2 dhe R^3 është në mënyrë të pavarur metil, isopropil, ose tert-butil;

c) R^2 është hidrogjen, metil, etil, ose -CF₃; dhe/ose

d) R^3 është metil, etil, propil, isopropil, ciklopropil, butil, -CF₃, ose -CH₂CF₃.

4. Përbërja e pretendimit 1, ku

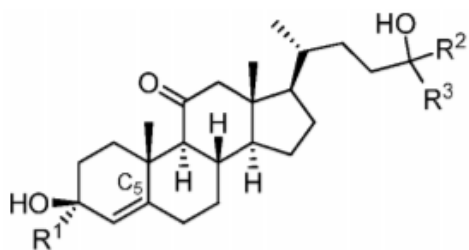
a) R^{11a} është hidrogjen dhe R^{11b} është -OH;

b) R^{11a} është C_1 - C_6 alkil dhe R^{11b} është -OH; ose

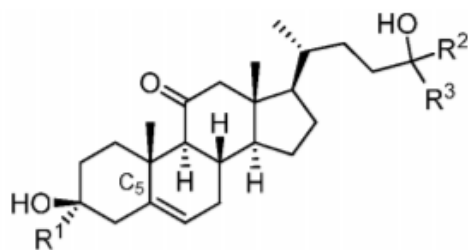
c) R^{11a} dhe R^{11b} janë bashkuar bashkë për të formuar okso.

5. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku secili prej ----- është një lidhje njëfishe.

6. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja e Formulës (I) është një përbërje e Formulës (I-A) ose Formula (I-B):



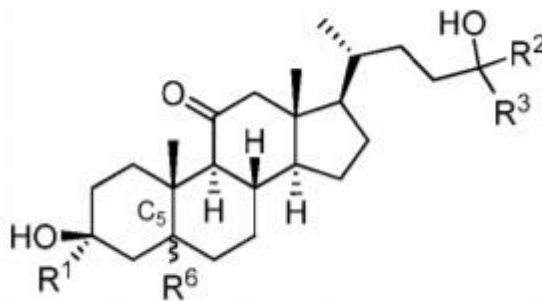
(I-A)



(I-B),

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

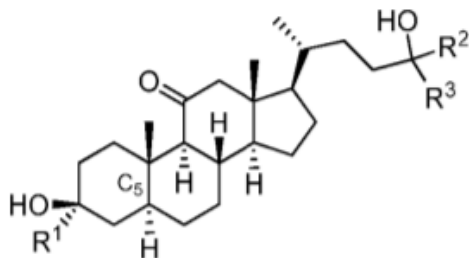
7. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja e Formulës (I) është një përbërje e Formulës (II):



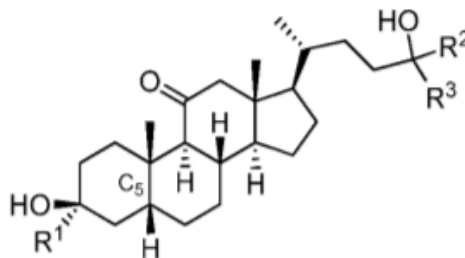
(II),

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj; për shembull

ku përbërja e Formulës (II) është një përbërje e Formulës (II-A) ose Formula (II-B):



(II-A)



(II-B),

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

8. Përbërja e pretendimit 7, ku

a) R^1 është C_{1-6} alkil; ose

b) R^1 është hidrogjen, metil, etil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, ose $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

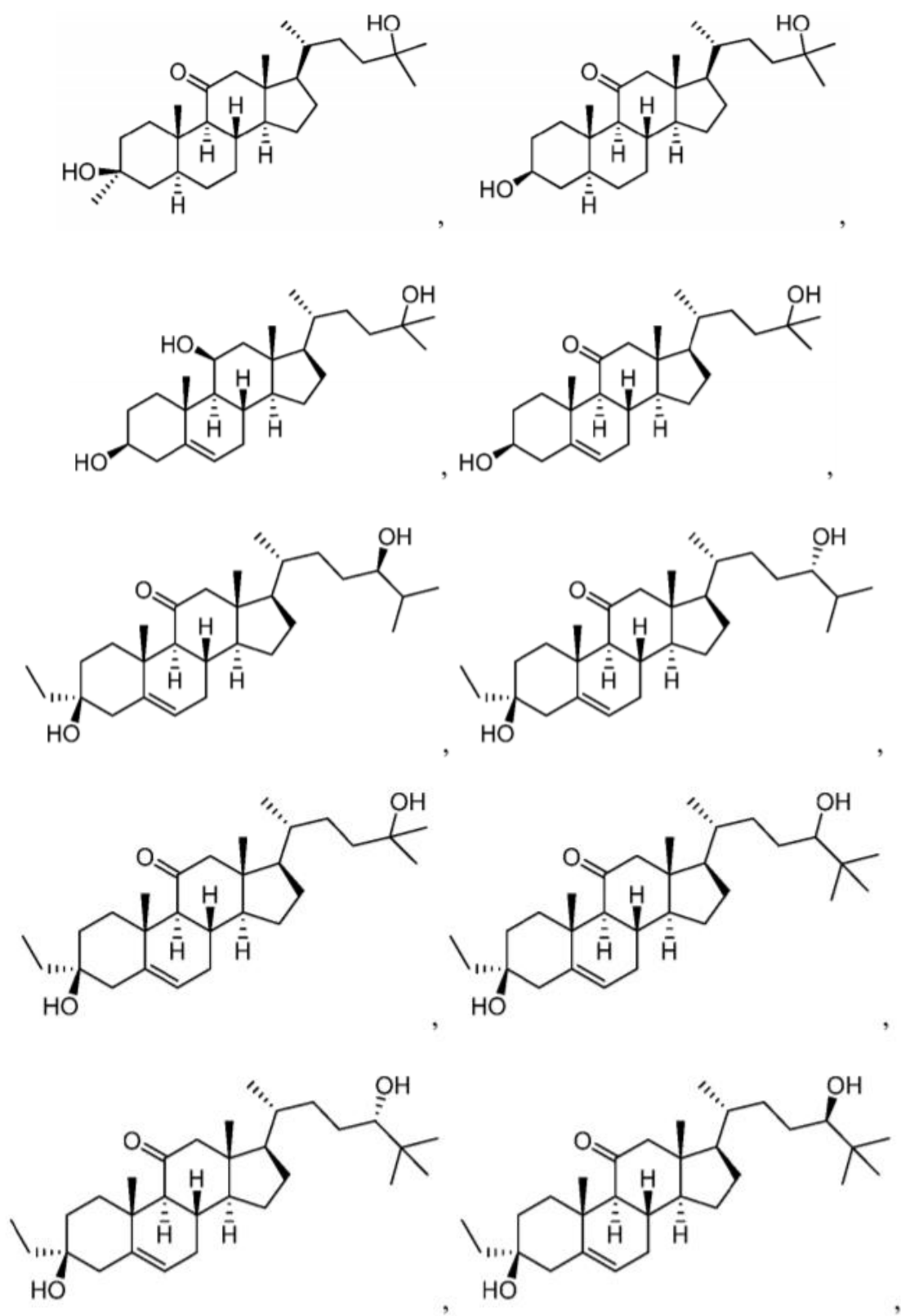
9. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 7-8, ku

a) secili prej R^2 dhe R^3 është në mënyrë të pavarur hidrogjen, metil, etil, propil, isopropil, ciklopropil, butil, $-\text{CF}_3$, ose $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;

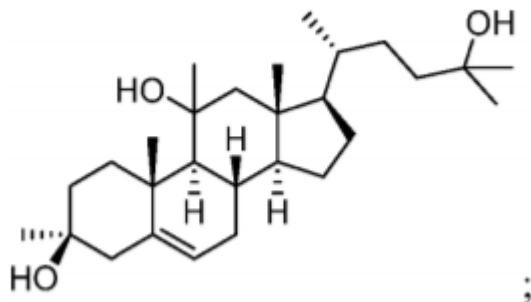
b) R^2 është hidrogjen, metil, etil, ose $-\text{CF}_3$; dhe/ose

c) R^3 është metil, etil, propil, isopropil, ciklopropil, butil, $-\text{CF}_3$, ose $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

10. Një përbërje siç pretendohet në pretendimin 1, e zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

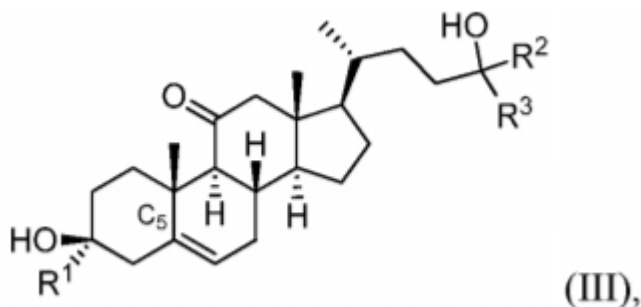


dhe



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

11. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja e Formulës (I) është një përbërje e Formulës (III):



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

12. Përbërja e pretendimit 11, ku

- a) R¹ është C₁₋₆ alkil;
- b) R¹ është hidrogjen;
- c) R¹ është -CH₂CH₃; ose
- d) R¹ është hidrogjen, metil, etil, -CHF₂, -CF₃, -CH₂OCH₃, ose -CH₂OCH₂CH₃.

13. Përbërja e pretendimit 11, ku

- a) secili prej R² dhe R³ është në mënyrë të pavarur hidrogjen, metil, etil, propil, isopropil, ciklopropil, butil, -CF₃, ose -CH₂CF₃;
- b) R² është hidrogjen, metil, etil, ose -CF₃; dhe/ose
- c) R³ është metil, etil, propil, isopropil, ciklopropil, butil, -CF₃, ose -CH₂CF₃.

14. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ose kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 14, për përdorim në një metodë të induktimit të sedatimit ose anestezisë në një subjekt.

16. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 14, për përdorim në një metodë për trajtimin ose parandalimin e një çrregullimi në një subjekt, ku çrregullimi është zgjedhur nga:

- gjendje të lidhura me SNQ,
- çrregullime të përshtatjes,
- çrregullime të ankthit, që inkludojnë çrregullimin obsesiv-kompulsiv, çrregullimin e stresit posttraumatik,
- fobia sociale, çrregullimi i ankthit i përgjithësuar,

çrregullime njohëse, që inkludojnë sëmundjen e Alzheimerit dhe forma të tjera të demencës, që
 inkludojnë demencën kortiko-bazale – paralizën progresive supranukleare, demencën frontale-
 temorale, afazia parësore progresive, sëmundjen e Parkinsonit
 demenca, dhe demnca e Trupit Lewy,
 çrregullime disociative,
 çrregullime të ngrënies,
 çrregullime të humorit, që inkludojnë depresionin e tillë si depresioni pas lindjes, çrregullimin
 bipolar,
 çrregullimi distimik, vetëvrasja,
 skizofrenia ose çrregullime të tjera psikotike, që inkludojnë çrregullimin skizoafektiv;
 çrregullime të gjumit, që inkludojnë pagjumësinë,
 çrregullime të lidhura me abuzimin e substancave,
 çrregullime të personalitetit, që inkludojnë çrregullimin obsesiv- kompulsiv të personalitetit,
 çrregullime të spektrit të autizmit, që inkludojnë ato që përbëjnë mutacione te grupi Shank i
 proteinave i tillë si Shank3,
 çrregullime neurozhvilluese, që inkludojnë sindromën Rett,
 skleroza e shumëfishtë,
 çrregullime të sintezës së sterolit,
 sindroma Smith-Lemli-Optiz, dhimbja, që inkludon dhimbjen akute, dhimbjen kronike, dhe
 dhimbjen neuropatike,
 çrregullime të krizave, që inkludojnë statusin epileptik dhe forma monogjenike të epilepsisë të tilla
 si sëmundja Dravet,
 Kompleksi I Sklerozës Tuberose (TSC), dhe spazmat infantile, x
 goditja në tru,
 hemorragjia subaraknoide,
 hemorragjia intracerebrale,
 ishemia cerebrale,
 dëmtimi traumatik i trurit,
 çrregullime të lëvizjes, që inkludojnë sëmundjen Huntington dhe sëmundjen Parkinson çrregullimin
 e mungesës së vëmendjes,
 çrregullimi hiperaktiv i mungesës së vëmendjes,
 encelopati metabolike, që inkludojnë fenilketonurinë,
 psikoza pas lindjes,
 sindroma të lidhura me titra të lartë antitropave të receptorit anti-NMDA, që inkludojnë encefalitin e
 receptorit anti-NMDA,
 çrregullime neurodegeneruese,
 neuroinflamacioni,
 lupusi neuropsikiatrik,
 çrregullimi Niemann-Pick C, dhe
 tinitus;
 kancer;
 diabeti;
 një çrregullim i sintezës së sterolit;
 një çrregullim gastrointestinal (GI) i tillë si konstipacioni,
 sindroma e zorrës së irrituar (IBS),
 sëmundja inflamatore e zorrës (IBD) e tillë si koliti ulçerativ, sëmundja Crohn,
 çrregullime strukturore që ndikojnë në GI,
 çrregullime anale të tillë si hemorroide, hemorroide të brendshme, hemorroide të jashtme, fisura
 anale,
 abscese perianale, fistula anale,
 polipe të zorrës së trashë,

kancer,
ose kolit.

17. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ose krija farmaceutikisht e pranueshme e saj, ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 14, për përdorim në një metodë të pretendimit 16, ku çrregullimi është një çrregullim gastrointestinal (GI), sindroma e zorrës së irrituar (IBS), sëmundja inflamatore e zorrës (IBD), çrregullime strukturore që ndikojnë në GI, çrregullime anale, polipe të zorrës së trashë, kancer, ose koliti;

kancer, diabet, ose një çrregullim i sintezës së sterolit;

një çrregullim i përshtatjes, çrregullim i ankthit, çrregullimi njohës, çrregullimi disociativ, çrregullimi i ngrënies, çrregullimi i humorit, skizofrenia ose çrregullime të tjera psikotike, çrregullimi i gjumit, çrregullimi i lidhur me substancat, çrregullimi i personalitetit, çrregullime të spektrit të autizmit, çrregullimi neurozhvillues, skleroza e shumëfishtë, çrregullime të sintezës së sterolit, dhimbja, encefalopatia dytësore ndaj një gjendje mjekësore, çrregullimi i krizave, goditja në tru, dëmtimi traumatik i trurit, çrregullimi i lëvizjes, dëmtimi i shikimit, humbja e dëgjimit, ose tiniti.

(11) **10421**

(97) EP3226843 / 26/05/2021

(96) 15820351.3 / 03/12/2015

(22) 18/08/2021

(21) AL/P/ 2021/608

(54) **KOMPOZIME ANTIKANCER**

29/10/2021

(30) 14196605 05/12/2014 EP

(71) Aragon Pharmaceuticals, Inc.

10990 Wilshire Blvd. Suite 440, Los Angeles, CA 90024, US

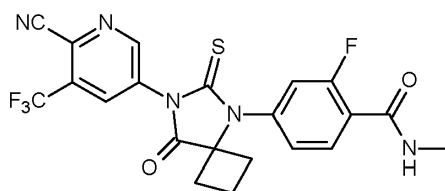
(72) VERRECK, Geert (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një shpërndarje e ngurtë që përfshin



(ARN- 509),

një kopolimer poli(met)akrilat dhe hidroksipropil metilcelulozë acetat suksinat (HPMCAS).

2. Shpërndarja e ngurtë sipas pretendimit 1 ku shpërndarja përbëhet prej ARN-509, një kopolimeri poli(met)akrilat dhe HPMCAS.

3. Shpërndarja e ngurtë sipas pretendimit 1 ose 2 ku raporti peshë-nga-pesha i ARN-509 : (kopolimer poli(met)akrilat dhe HPMCAS) në shpërndarjen e ngurtë është në intervalin nga 1 : 1 deri në 1 : 5.

- 4.** Shpërndarja e ngurtë sipas pretendimit 3 ku raporti peshë-nga-pesha i ARN-509 : (kopolimer poli(met)acrilat dhe HPMCAS) në shpërndarjen e ngurtë është 1:3.
- 5.** Shpërndarja e ngurtë sipas pretendimit 3 ku raporti peshë-nga-pesha i ARN-509 : (kopolimer poli(met)acrilat dhe HPMCAS) në shpërndarjen e ngurtë është 1:2.
- 6.** Shpërndarja e ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku raporti peshë-nga-pesha i kopolimerit poli(met)acrilat ndaj HPMCAS në shpërndarjen e ngurtë varion nga 5:95 deri në 95:5.
- 7.** Shpërndarja e ngurtë sipas pretendimit 6 ku raporti peshë-nga-pesha i kopolimerit poli(met)acrilat ndaj HPMCAS në shpërndarjen e ngurtë varion nga 25:75 deri në 75:25.
- 8.** Shpërndarja e ngurtë sipas pretendimit 7 ku raporti peshë-nga-pesha i kopolimerit poli(met)acrilat ndaj HPMCAS në shpërndarjen e ngurtë është 50:50.
- 9.** Shpërndarja e ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku ARN-509 është i pranishëm në formë amorge.
- 10.** Shpërndarja e ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku shpërndarja është një tretësirë e ngurtë.
- 11.** Shpërndarja e ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku kopolimeri poli(met)acrilat është poli(metakrilik acid-co-etil acrilat) 1:1.
- 12.** Shpërndarja e ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme ku HPMCAS është HPMCAS LG (kategori e grimcuar).
- 13.** Shpërndarja e ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme e përfutueshme nga tharja me llak.
- 14.** Shpërndarja e ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12 e përfutueshme nga nxjerrja e shkrirjes së nxehtë.

- 15.** Një grimcë që përbëhet prej një shpërndarje të ngurtë siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve të mësipërme.
- 16.** Një grimcë që përfshin një shpërndarje të ngurtë siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 14.
- 17.** Një formulim farmaceutik që përfshin një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm dhe një shpërndarje të ngurtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 14.
- 18.** Një formulim farmaceutik që përfshin një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm dhe një grimcë sipas pretendimit 15 ose 16.
- 19.** Formulimi sipas pretendimit 17 ose 18 ku formulimi përfshin 60 mg të ARN-509.
- 20.** Formulimi sipas pretendimit 17 ose 18 ku formulimi përfshin 120 mg të ARN-509.
- 21.** Formulimi sipas pretendimit 17 ose 18 ku formulimi përfshin 240 mg të ARN-509.
- 22.** Formulimi sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 21 ku pesha e shpërndarjes së ngurtë varion nga 20 deri në 40 % e peshës totale të formulimit.
- 23.** Formulimi sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 22 ku formulimi është një tabletë.
- 24.** Formulimi sipas pretendimit 23 i cili është i përshtatshëm për administrim oral.
- 25.** Një proces për përgatitjen e shpërndarjes së ngurtë sipas pretendimit 13 që përfshin hapat e përzierjen ARN-509, një kopolimer poli(met)akrilat dhe HPMCAS në një tretës të përshtatshëm dhe përzierja e sipërpërmendur e tharjes me llak.
- 26.** Proçesi sipas pretendimit 25 ku tretësi i përshtatshëm është një përzierje e diklorometanit dhe metanolit.
- 27.** Proçesi sipas pretendimit 26 ku raporti peshë: peshë i diklorometanit ndaj metanolit në përzierje është 50:50.

28. Formulimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 24 për përdorim në trajtimin e kancerit të prostatës .
29. Formulimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 28 ku formulimi është për administrim oral.
30. Një kombinim i një formulimi farmaceutik sipas çdo njërit prej pretendimeve 17 deri në 24 dhe agjenti tjetër antikancer.
31. Kombinimi sipas pretendimit 30 ku agjenti tjetër antikancer është një frenues i biosintezës së androgjenit.
32. Kombinimi sipas pretendimit 30 ku agjenti tjetër antikancer është abirateron acetat.
33. Kombinimi sipas çdo njërit prej pretendimeve 30 deri në 32 më tej që përfshin prednizon.

(11) **10424**

(97) EP2531124 / 30/06/2021

(96) 11739478.3 / 03/02/2011

(22) 20/08/2021

(21) AL/P/ 2021/611

(54) **PAJISJE PËR TRAJTIMIN E DËMTIMEVE TË LËKURËS**

01/11/2021

(30) 301709 P 05/02/2010 US and 376537 P 24/08/2010 US

(71) DGI Technologies Inc

400 Candlewood Commons Howell, New Jersey 07731, US

(72) LIND, Zecharia (68 Ravona St., Clifton, New Jersey 07012)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

1. Një pajisje piskatore (2, 70) për aplikimin e lëndës kriogjenike drejtpërsëdrejti në një dëmtim të lëkurës ndërsa mbron indin kolateral të lëkurës nga dëmtimi i lëndës kriogjenike, ku pajisja përmban një trup aplikues të konfiguruar me krahë piskatore të kundërta (4, 5, 72, 74), ku secili krah i piskatores përfshin një element aplikues me lëndë kriogjenike (14, 15, 76, 78) në mënyrë të tillë që krahët e piskatores të kundërta të përmendura janë të mbyllur rreth dëmtimit të lëkurës, ku dëmtimi i lëkurës është kryesisht i mbështjellë nga elementet aplikuese të lëndës kriogjenike të përmendur; **karakterizuar në atë që** secili prej krahëve të piskatores të kundërta të përmendura përfshin një bombol (10a, 10b, 90, 92) që përmban lëndën kriogjenike në mënyrë të tillë që lënda kriogjenike e çliruar nga secila bombol e përmendur aplikohet tek elementi aplikues i përmendur përkatës i lëndës kriogjenike (14, 15, 76, 78).

2. Pajisja piskatore e pretendimit 1, e cila për më tej përfshin të paktën një aktivizues të çlirimit të lëndës kriogjenike (22a, 22b, 80, 82) të konfiguruar për të çliruar lëndën kriogjenike nga bombola e përmendur (10a, 10b, 90, 92).
3. Pajisja piskatore e pretendimit 2, ku ku i përmenduri të paktën i përmenduri një aktivizues i çlirimit të lëndës kriogjenike është konfiguruar si dy aktivizues të çlirimit të lëndës kriogjenike (22a, 22b, 80, 82), ku njëri aktivizues i përmendur i çlirimit të lëndës kriogjenike shoqërohet me secilin prej krahëve të piskatores të kundërta të përmendura.
4. Pajisja piskatore e pretendimit 1, ku secili prej aktivizuesve të çlirimit të lëndës kriogjenike të përmendur (22a, 22b, 80, 82) është konfiguruar për të ndërvepruar me bombolën e përmendur të vendosur brenda krahut të piskatores të kundërt të përmendur me të cilin shoqërohet aktivizuesi i çlirimit të lëndës kriogjenike.
5. Një pajisje (70w) për aplikimin e lëndës kriogjenike drejtpërsëdrejti në një dëmtim të lëkurës, ku pajisja përmban:

një trup aplikues të konfiguruar me një palë krahësh piskatore të kundërta (72,74), ku secili krah piskatore i përmendur përfshin një bombol (90,92) që përmban lëndë kriogjenike; dy aktivizues të çlirimit të lëndës kriogjenike (80, 82), ku një aktivizues i çlirimit të lëndës kriogjenike të përmendur shoqërohet me secilin prej krahëve piskatore të përmendur; një këllëf aplikimi që ka të paktën një element aplikimi të lëndës kriogjenike që zgjatet prej tij që formohet pas hapjes së krahëve piskatore të kundërta të përmendura (72,74); dhe të paktën një vendkalim për transportimin e lëndës kriogjenike (9k8,99) i konfiguruar në secilin krah të përmendur në mënyrë të tillë që të sigurojë komunikimin e lëngjeve ndërmjet secilës bombol të përmendur në secilin krah të përmendur dhe elementin aplikues të lëndës kriogjenike; ku lënda kriogjenike e çliruar nga secila bombol e përmendur transportohet tek elementi aplikues i lëndës kriogjenike i përmendur.

6. Pajisja e pretendimit 5, ku këllëfi i aplikimit i përmendur është vendosur ndërmjet ku- fijve skajor të krahëve të përmendur në mënyrë të tillë që të angazhojë të dy krahët.

(11) **10440**

(97) EP3464249 / 11/08/2021

(96) 17730948.1 / 03/06/2017

(22) 26/08/2021

(21) AL/P/ 2021/621

(54) **DERIVATËT E KARBONUKLEOZID TË ZËVENDËSUAR TË DOBISHËM SI AGJENTË ANTIKANCER**

03/11/2021

(30) 201662346226 P 06/06/2016 US; 201662376856 P 18/08/2016 US; 201662431714 P 08/12/2016 US and 201762506076 P 15/05/2017 US

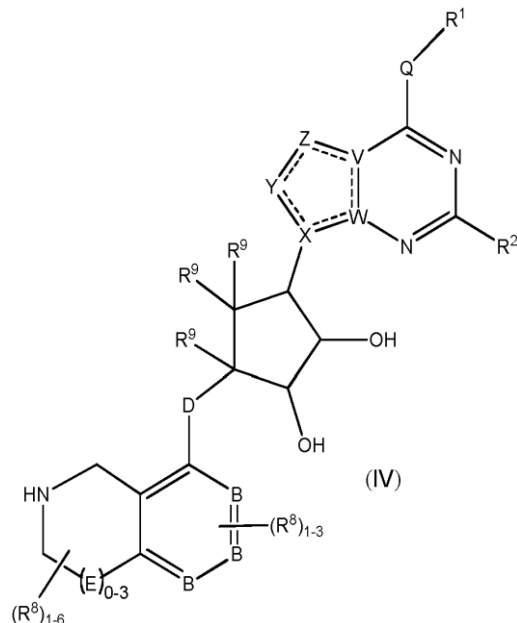
(71) Pfizer Inc.

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

(72) MCALPINE, Indrawan James (7190 Calabria CourtUnit C, San Diego, CA 92122); KUMPF, Robert Arnold (3280 Avenida Anacapa, Carlsbad, CA 92009); RUI, Eugene Yuanjin (11254 Caminito Corriente, San Diego, CA 92128); TATLOCK, John Howard (10220 Camino San Thomas, San Diego, CA 92127); WYTHES, Martin James (756 North Granados Avenue, Solana Beach, CA 92075); MCTIGUE, Michele

Ann (515 Hermes Avenue, Encinitas, CA 92024); PATMAN, Ryan (12229 Carmel Vista Road 253, San Diego, CA 92130) ;TRAN-DUBE, Michelle Bich (525 11th Avenue Unit 1510, San Diego, CA 92101)
(74) Gazmir Isakaj
Rruga "Petro Nini Luarasi", Ndërtesa 22, Hyrja 17, AP 28, Tiranë
(57)

1. Një përbërje e formulës (IV):



ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ku:

secila R^1 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej (C_1-C_8) alkil, (C_1-C_8) haloalkil, hidroksi, (C_1-C_8) alkoksi, (C_5-C_{12}) aril, heteroaril 5-12 elementësh, (C_3-C_{10}) cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh, OR^4 , SR^4 dhe $N(R^4)_2$;

R^2 është hidrogjen, halogjen, (C_1-C_8) alkil, hidroksi, (C_1-C_8) alkoksi ose $N(R^5)_2$, ku secila R^5 është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose (C_1-C_8) alkil, ose dy R^5 bashkohen për të formuar një unazë heterociklike 4-6 elementëshe që përmban 1-3 heteroatome të zgjedhur nga N, O dhe S;

secila R^3 është në mënyrë të pavarur hidrogjen, hidroksi ose NH_2 ; ose kur D është $C(R^3)_2$, R^3 është zgjedhur shtesë nga fluor;

secila R^9 është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose fluorin;

D është $C(R^3)_2$, O, ose $S(O)_{1-2}$;

B është N ose C;

E është NR^1 , CH_2 , $C(R^1)_2$, O ose $-S(O)_2$;

secila R^8 mungon ose është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi që përbëhet prej (C_1-C_8) alkil, (C_1-C_8) haloalkil, hidroksi, (C_1-C_8) alkoksi, (C_5-C_{12}) aril, heteroaril 5-12 elementësh, (C_3-C_{10}) cikloalkil, heterociklil 3-12 elementësh, OR^4 , SR^4 , $N(R^4)_2$, CN, halogjen dhe $CON(R^4)_2$, ku dy R^8 bashkohen jodetyrimisht për të formuar një unazë spiro-cikloalkil 4-6 elementëshe, një unazë cikloalkil të bashkuar, ose një unazë alkilen të lidhur urë, dhe ku R^8 bashkohet jodetyrimisht për të formuar karbonil;

secila R^4 është në mënyrë të pavarur $A-R^{14}$, ku A mungon, (C_1-C_3) alkil, $-C(O)-$ ose $-SO_2-$, dhe R^{14} është hidrogjen, (C_1-C_8) alkil, (C_5-C_{12}) aril, heteroaril 5-12 elementësh, (C_3-C_{10}) cikloalkil ose heterociklil 3-12 elementësh, ose dy R^4 bashkohen për të formuar një unazë heterociklike 4-6 elementëshe që përmban 1-3 heteroatome të zgjedhur nga N, O dhe S;

Q mungon ose është një pjesë divalente e zgjedhur nga O, S, NH dhe (C_1-C_8) alkilen;

V është N ose C, ku nëse V formon një lidhje dyfishe V është karbon;

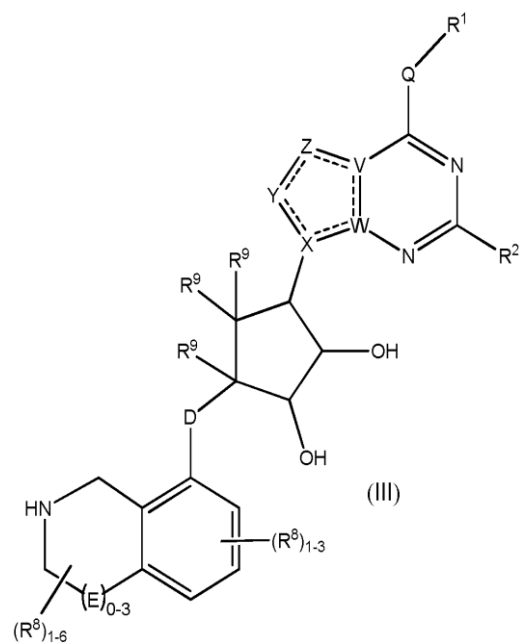
W është N ose C, ku nëse W formon një lidhje dyfishe W është karbon;

X është N ose C, ku nëse X formon një lidhje dyfishe X është karbon;

Y është CR^{10} , N, NR^{10} , O ose S, ku secila R^{10} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, (C_1-C_8) alkil, hidroksi, (C_1-C_8) alkoksi, halogjen, SH, S- (C_1-C_8) alkil dhe $N(R^{11})_2$ nëse Y është CR^{10} , ku Y formon një lidhje dyfishe me një element unaze fqinje kur Y është CR^{10} ose N, dhe ku secila R^{11} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, (C_1-C_8) alkil, (C_5-C_{12}) aril ose heteroaril 5-12 elementësh ose dy R^{11} bashkohen për të formuar një unazë heterociklike 4-6 elementëshe që përmban 1-3 heteroatome të zgjedhur nga N, O dhe S, ose Y është $C(R^{10})_2$ dhe dy R^{10} dhe karboni të cilit ato i janë shoqëruar formojnë një karbonil ose një tiokarbonil;

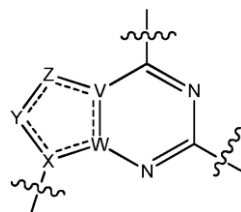
Z është CR^{12} , N, NR^{12} , O ose S, ku secila R^{12} është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjen, (C_1-C_8) alkil, hidroksi, (C_1-C_8) alkoksi, fluor, klor, brom, SH, S- (C_1-C_8) alkil dhe $N(R^{13})_2$, ku Z formon një lidhje dyfishe me një element unaze fqinjë nëse ajo është CR^{12} ose N, ku secila R^{13} është në mënyrë të pavarur hidrogjen, (C_1-C_8) alkil, (C_5-C_{12}) aril ose heteroaril 5-12 elementësh, ose dy R^{13} bashkohen për të formuar një unazë heterociklike 4-6 elementëshe që përmban 1-3 heteroatome të zgjedhur nga N, O dhe S, dhe ku Z nuk është NR^{12} nëse X është N, V është C, W është C dhe Y është CR^{10} , ose Z është $C(R^{12})_2$ dhe dy R^{12} dhe karboni tek i cili atoj janë shoqëruar formojnë një karbonil ose një tiokarbonil; dhe secila ----- është një lidhje facultative, ku jo më shumë se dy, jo fqinjë ----- mund të jenë të pranishëm.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1 e cila është e formulës (III):

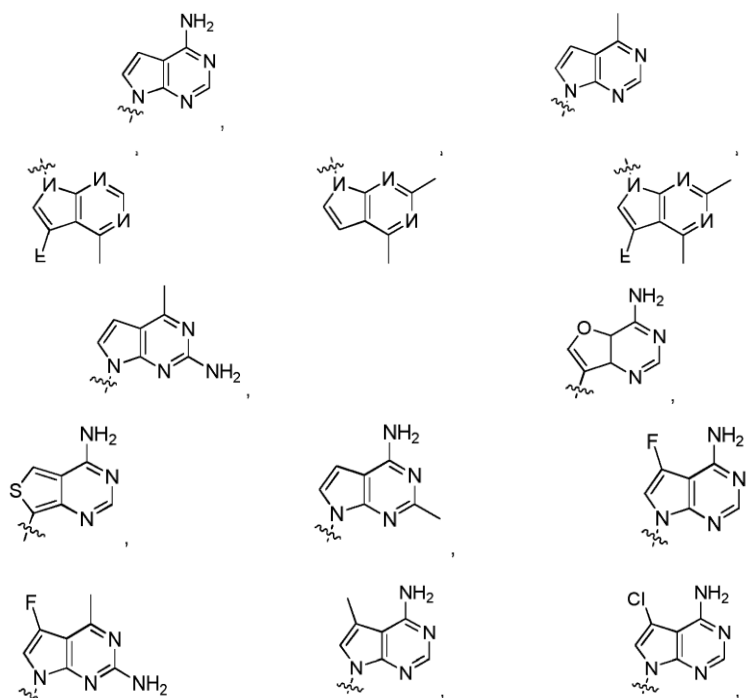


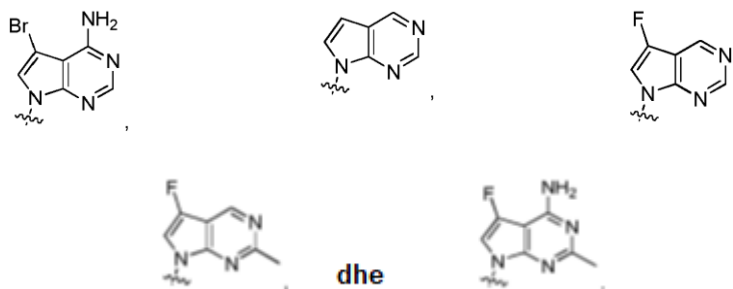
ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

3. Përbërja ose kripa e saj farmaceutikisht e pranueshme e cilido prej pretendimeve 1-2, ku

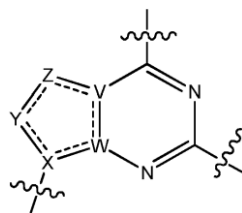


është zgjedhur nga:

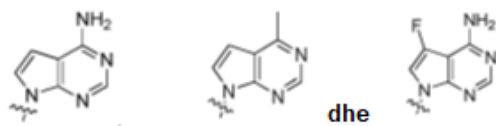




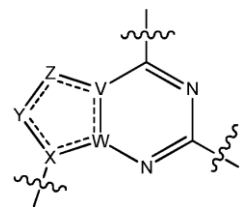
4. Përbërja ose krija e saj farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 3, ku



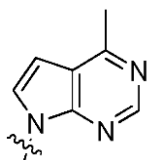
është zgjedhur nga:



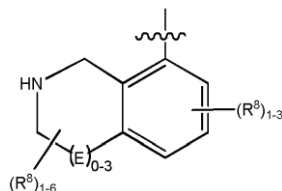
5. Përbërja ose krija e saj farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 4 ku



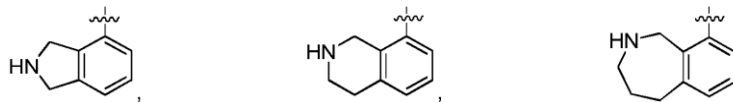
është

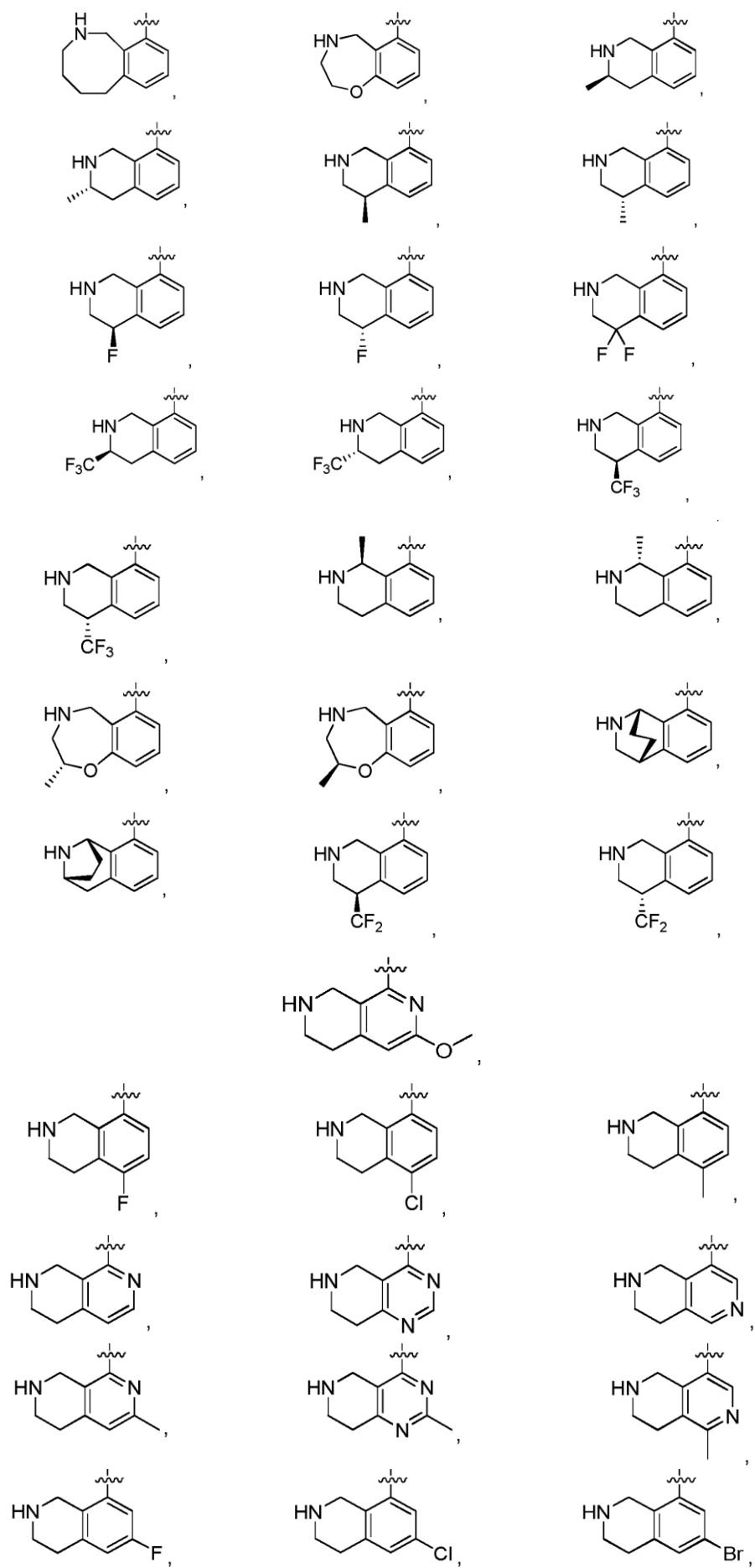


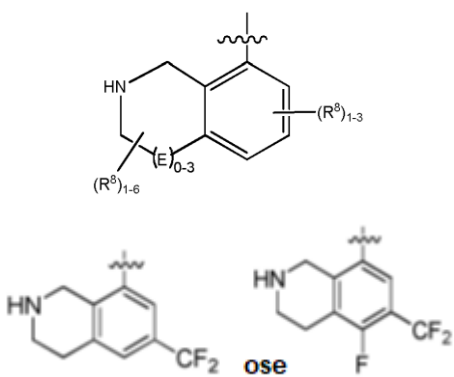
6. Përbërja ose krija e saj farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 2, ku:



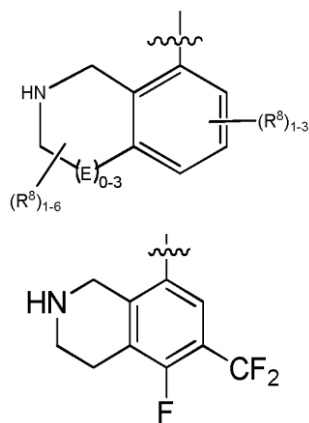
është zgjedhur nga:



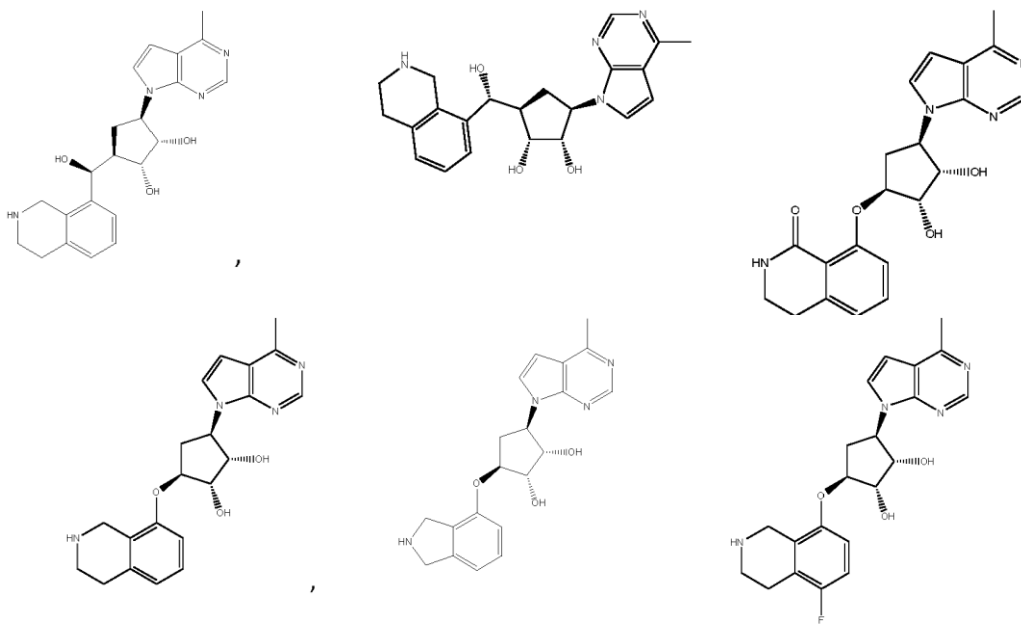


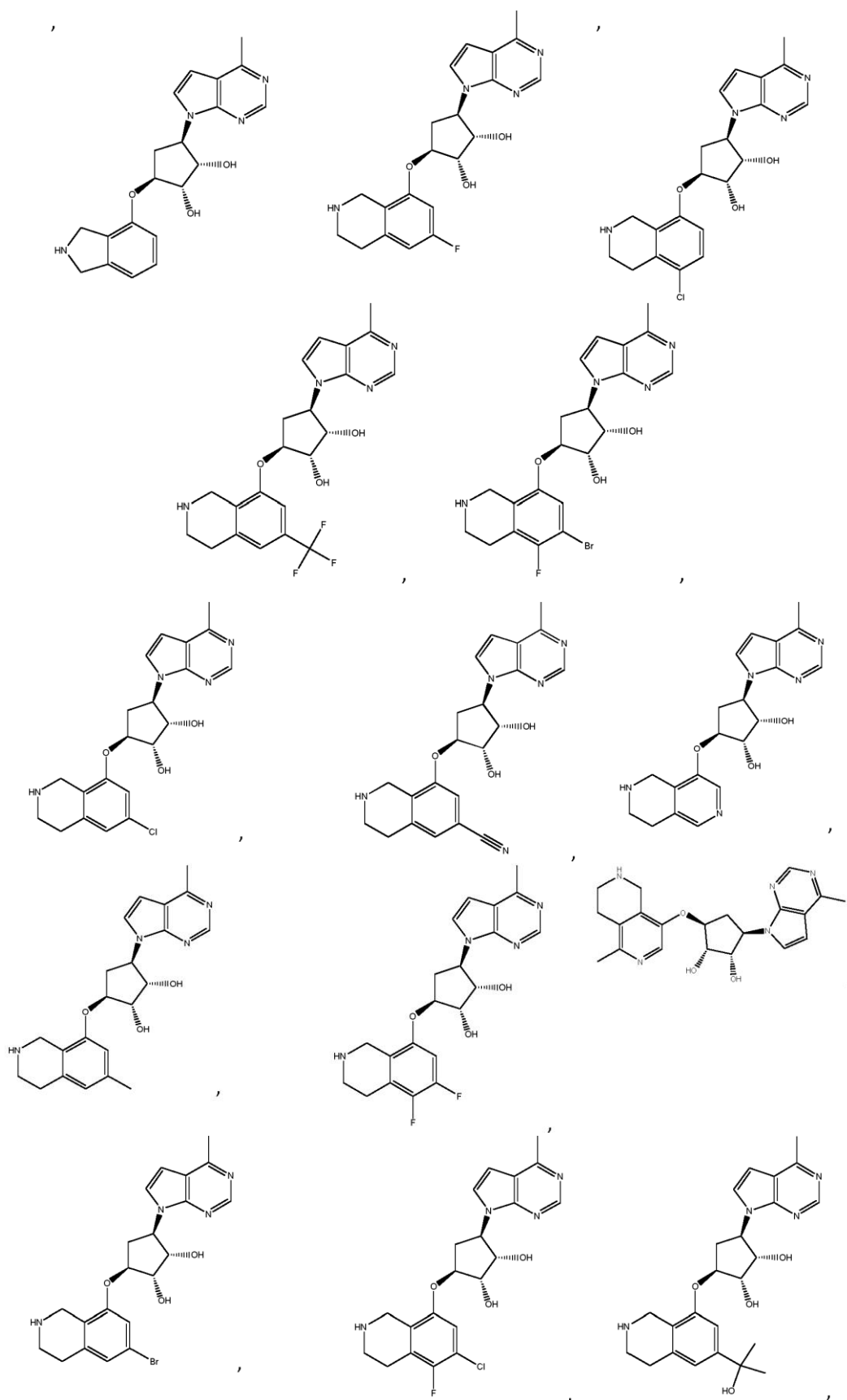


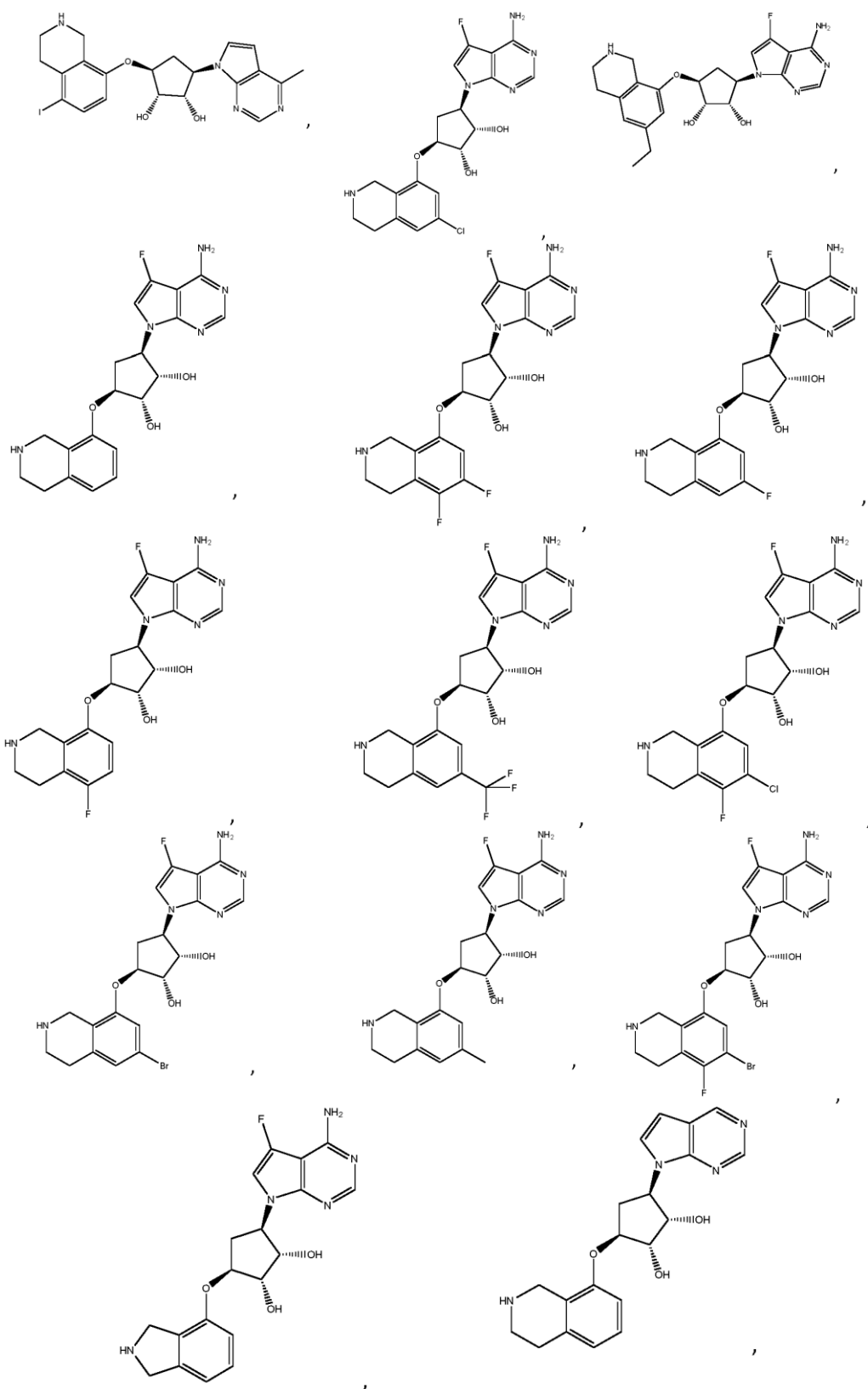
8. Përbërja ose krija e saj farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 7, ku:

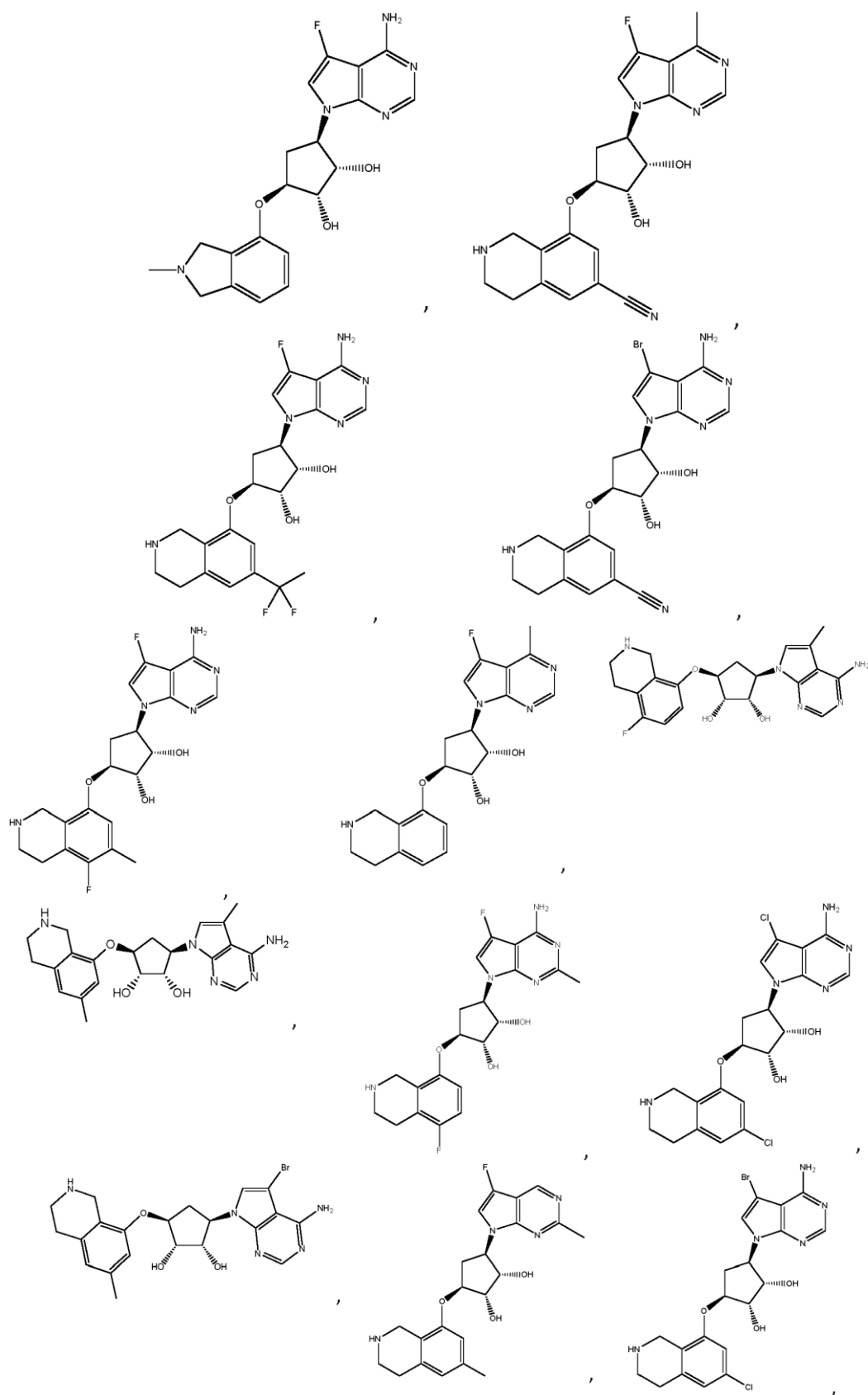


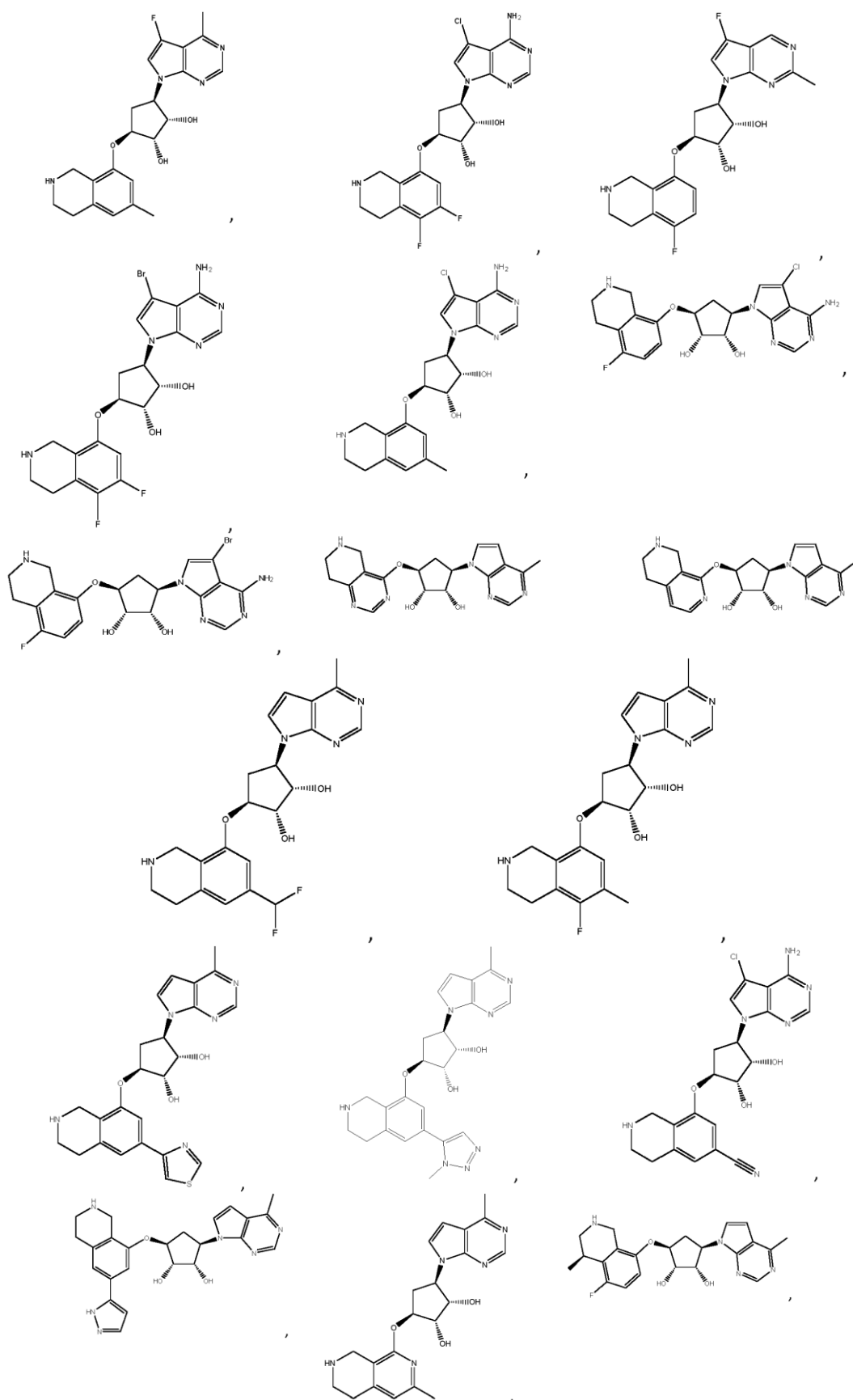
9. Një përbërje sipas pretendimit 1 e cila është zgjedhur nga:

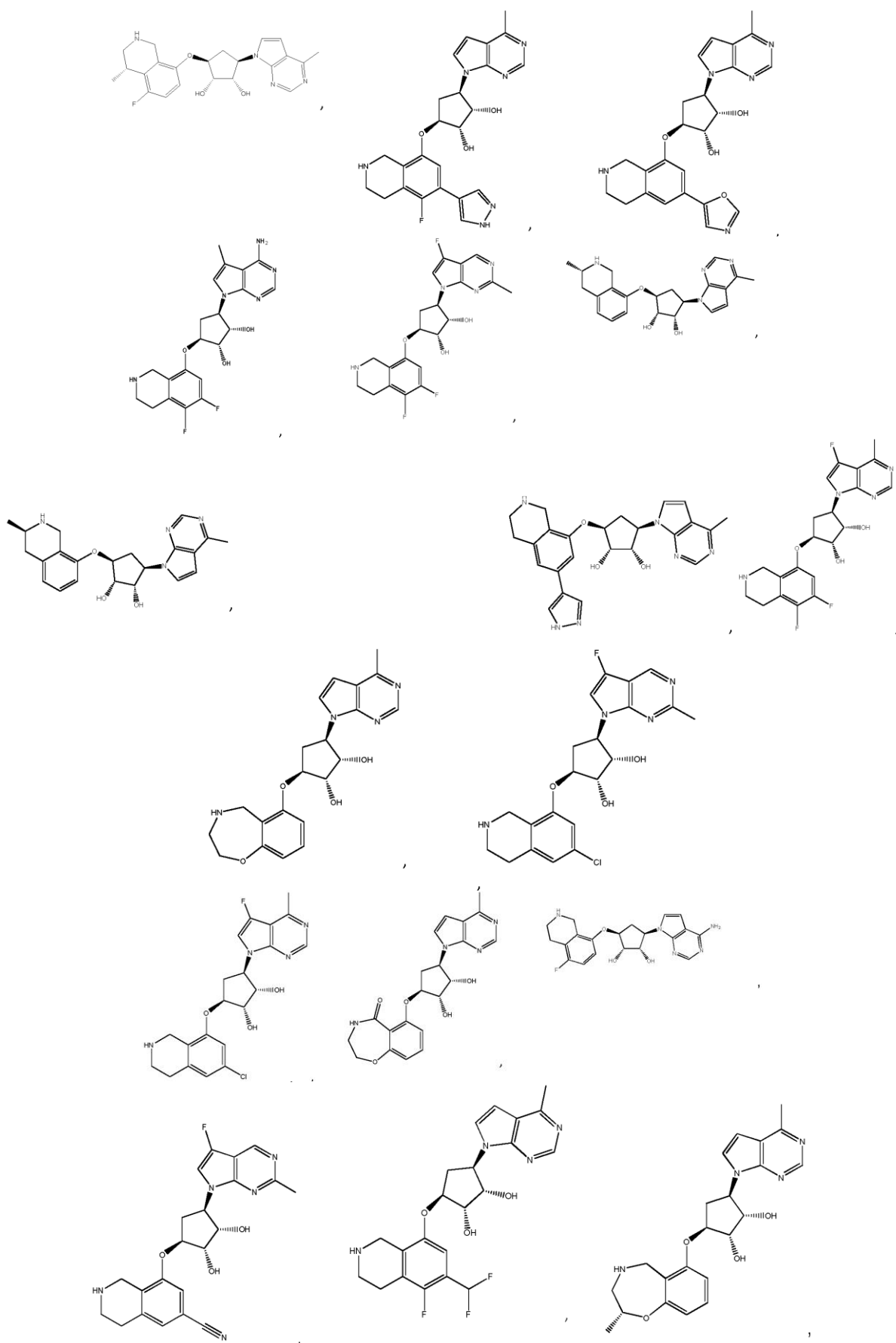


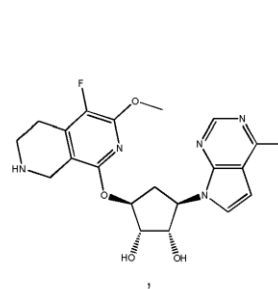
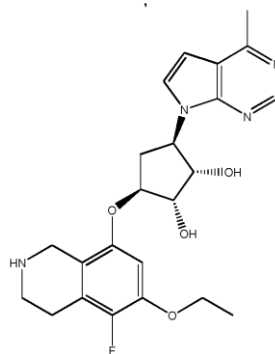
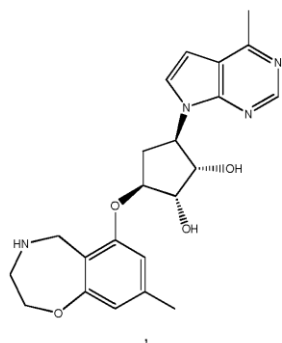
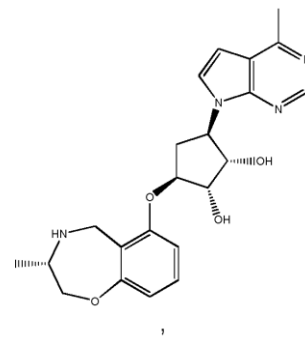
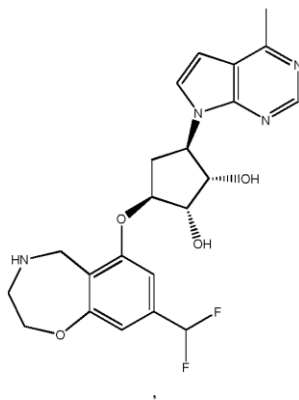
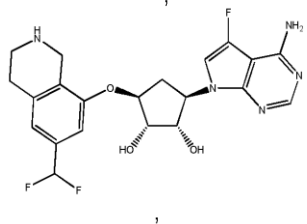
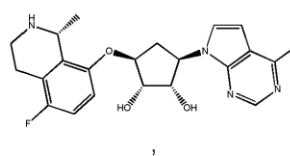
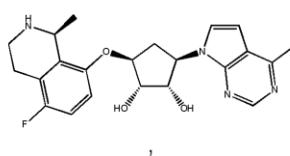
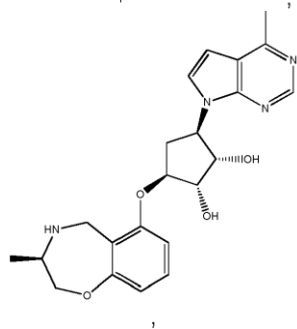
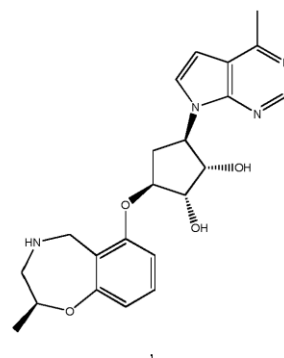
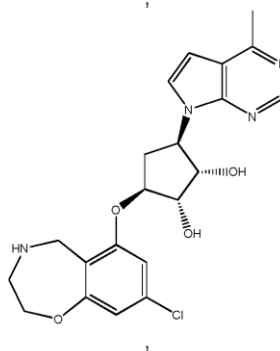
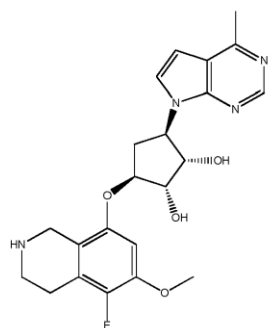
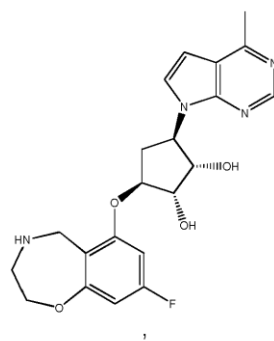
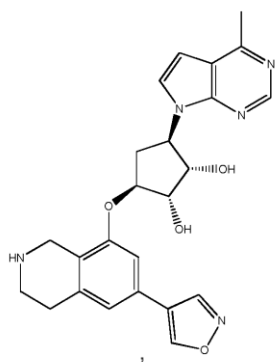
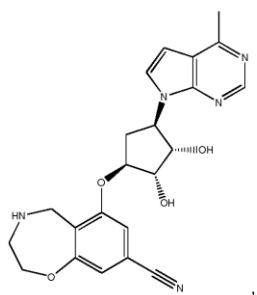


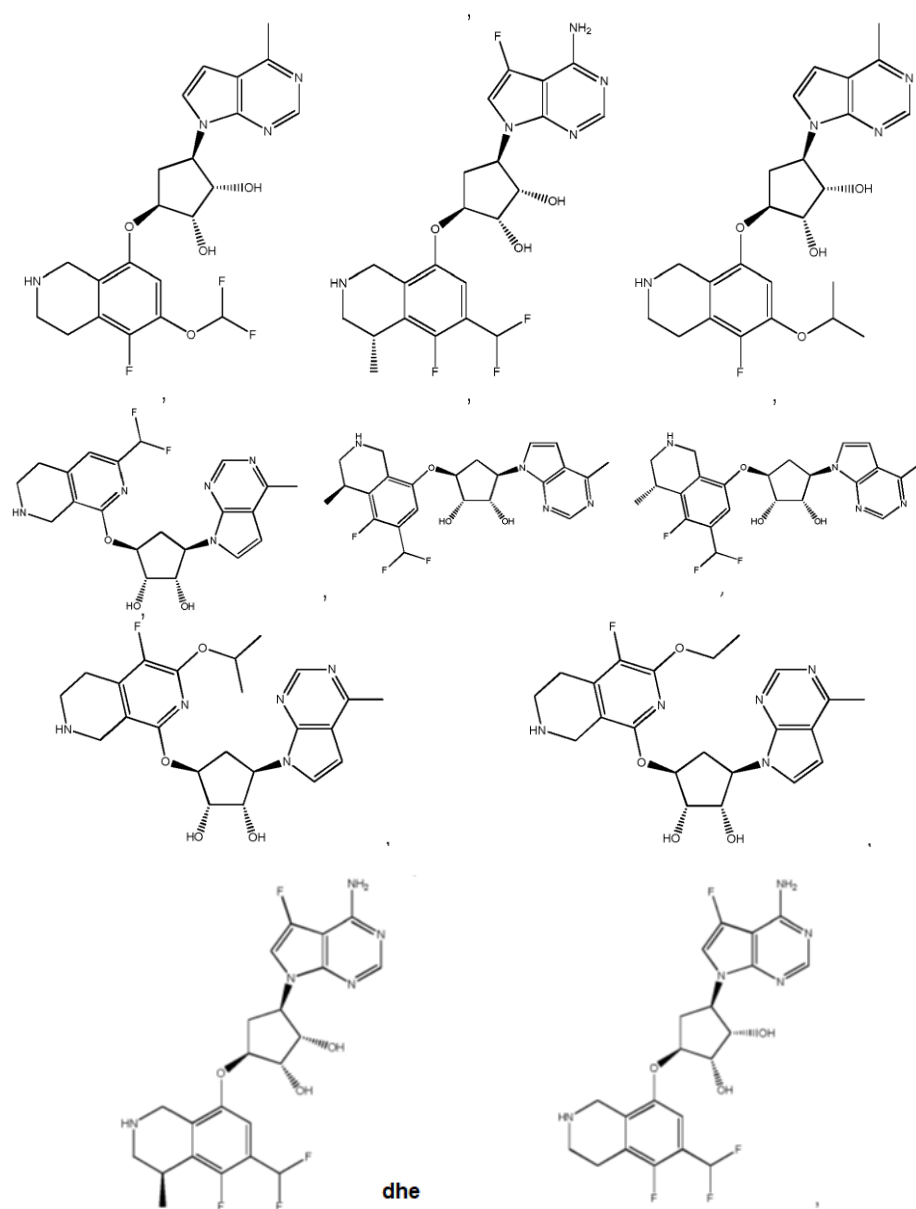






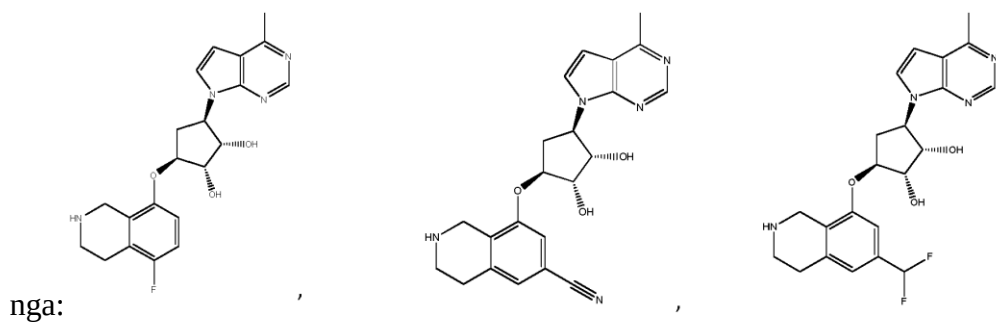


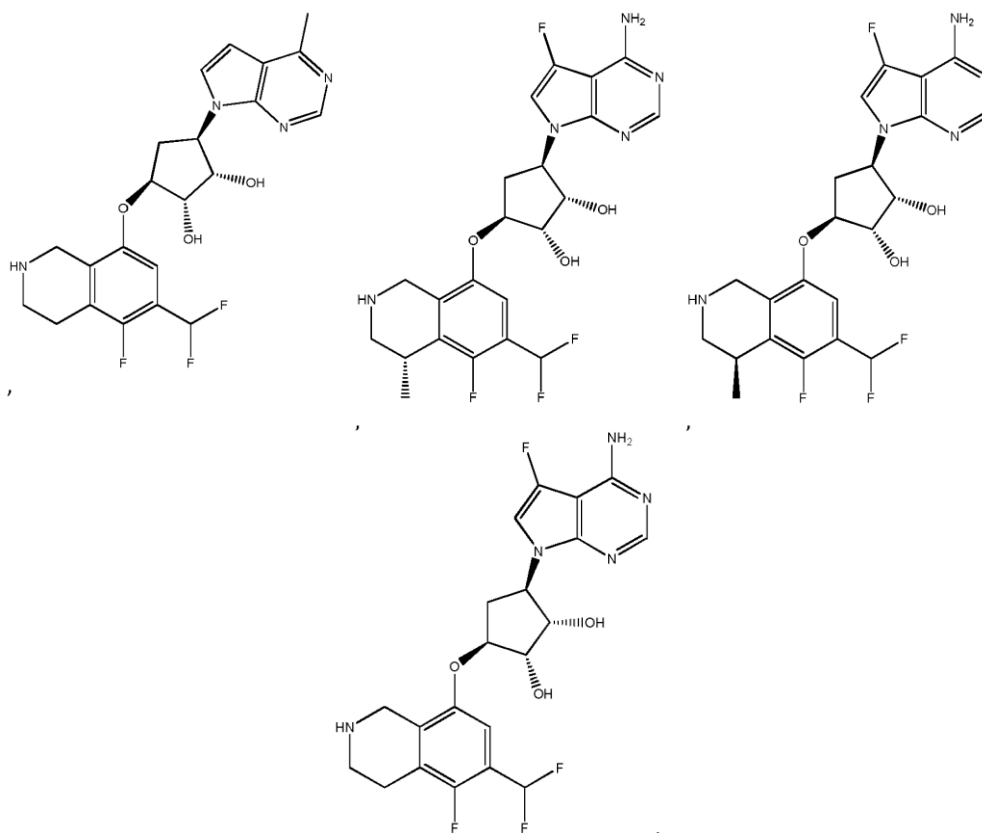




ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

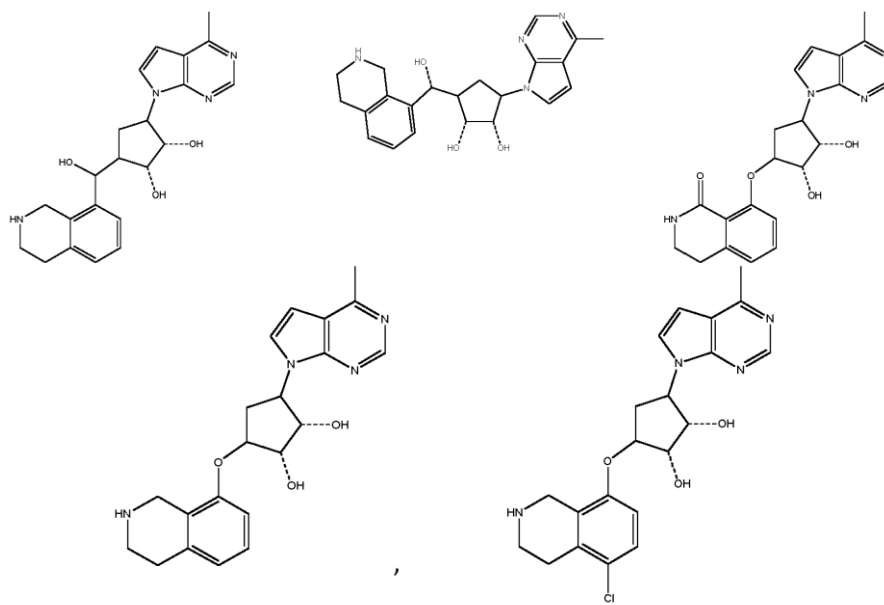
10. Një përbërje sipas pretendimit 1 e zgjedhur

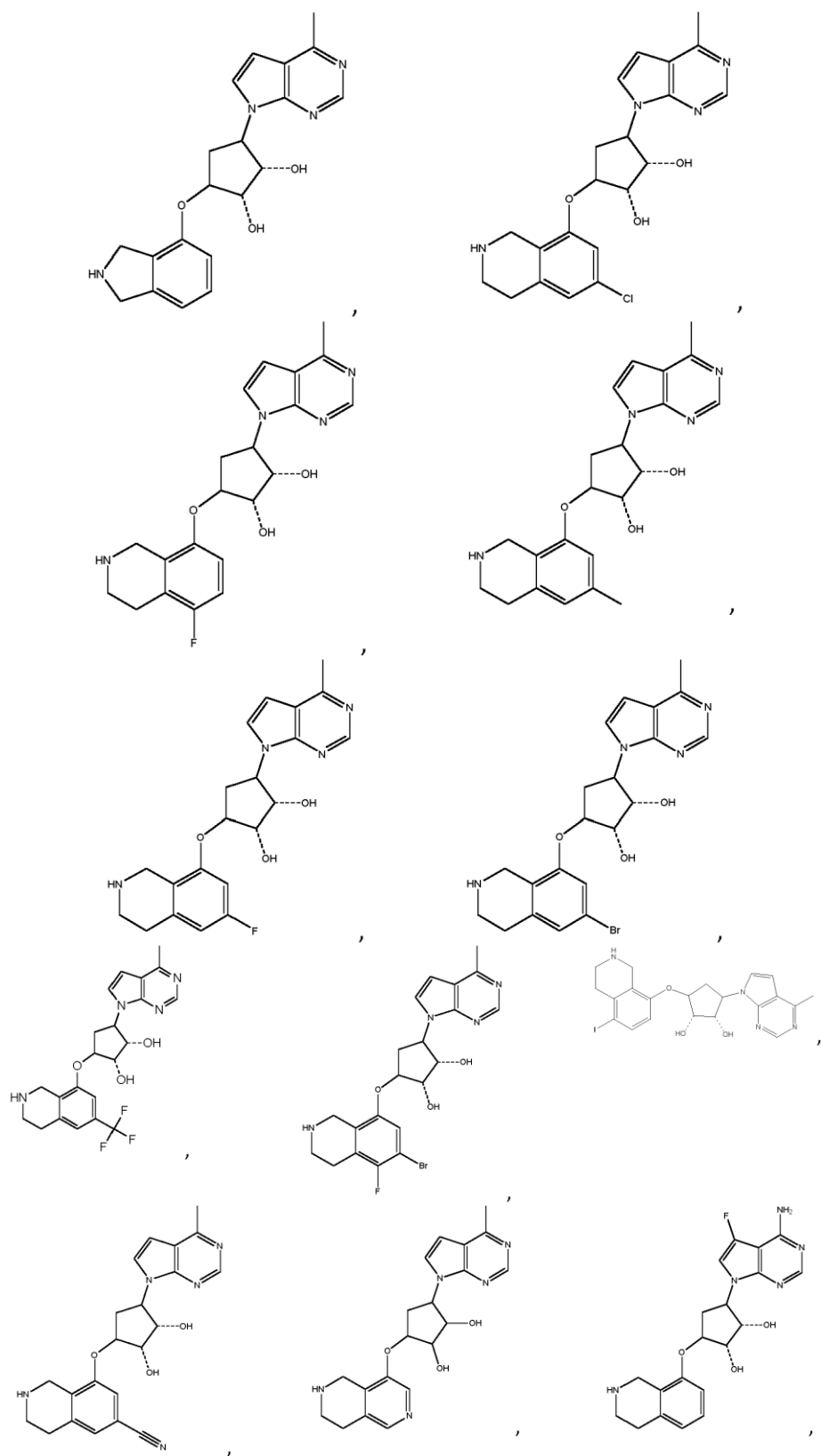


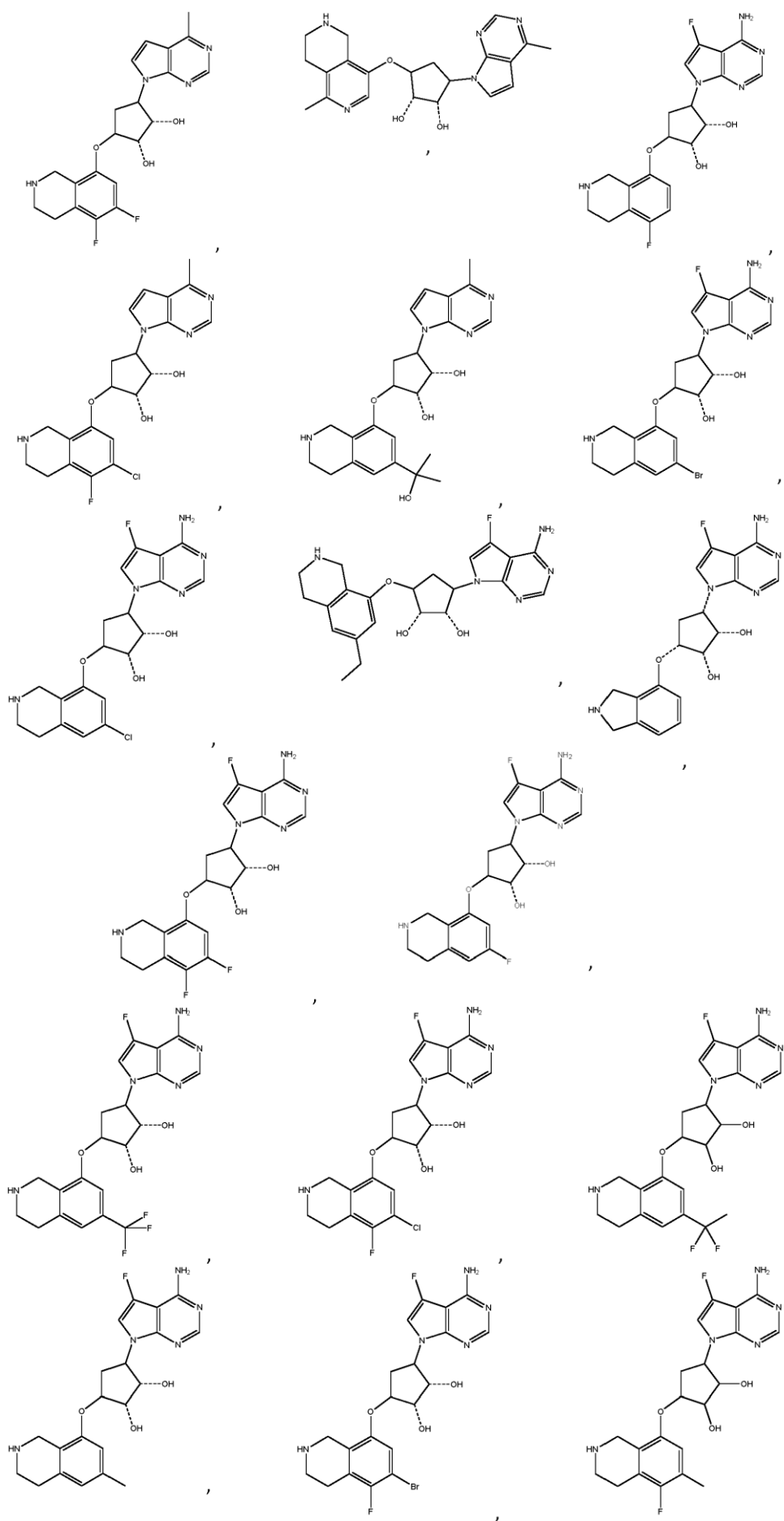


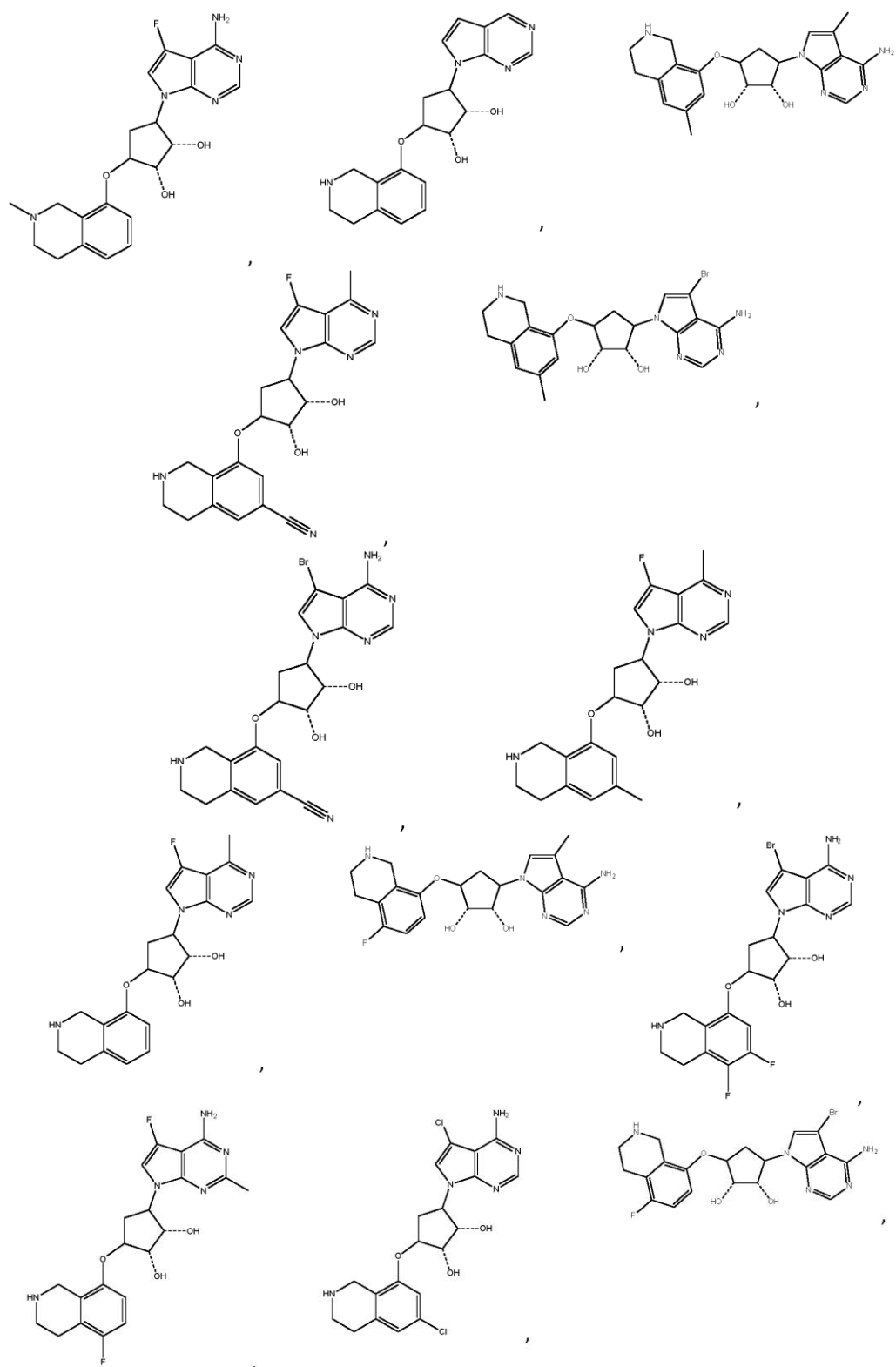
ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

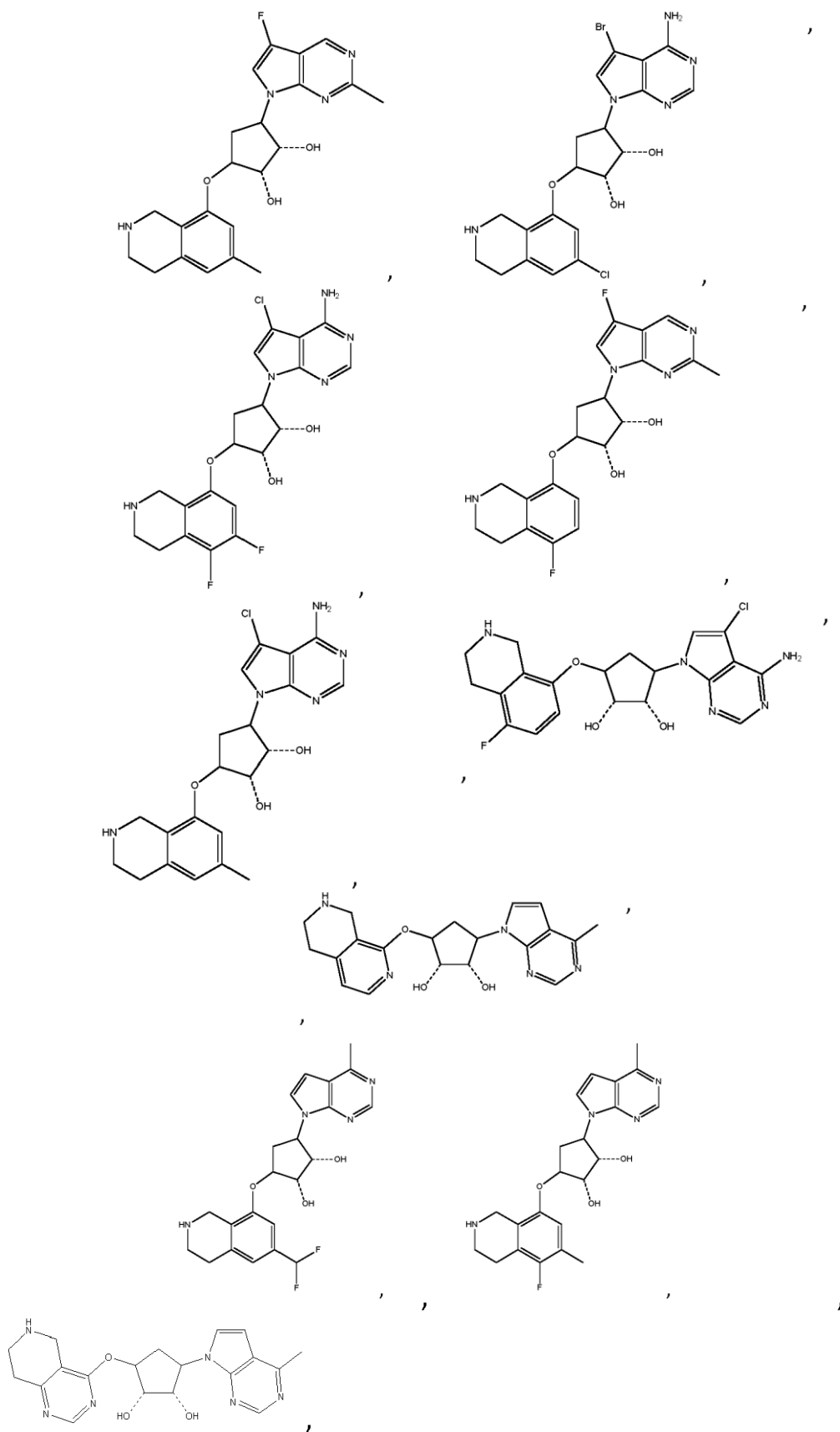
11. Një përbërje sipas pretendimit 1 e zgjedhur nga:

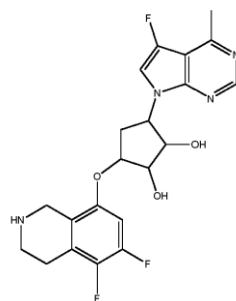
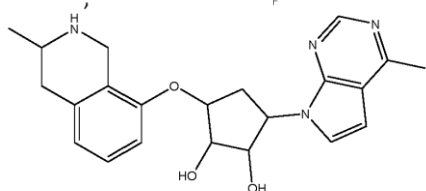
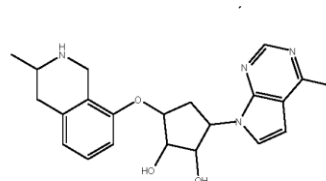
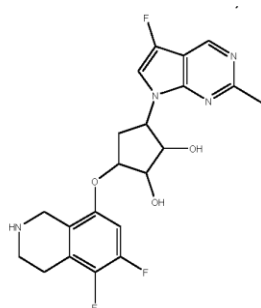
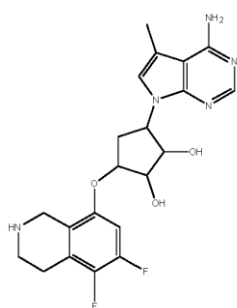
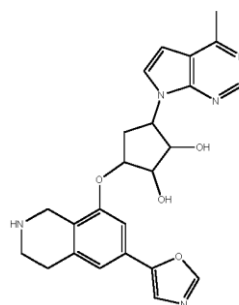
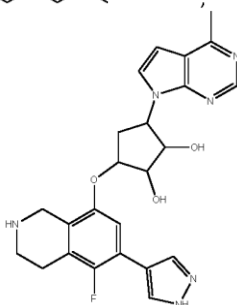
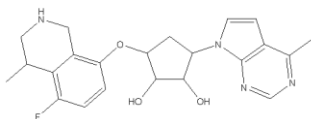
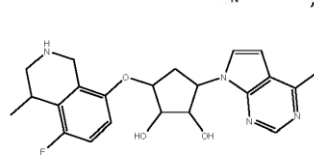
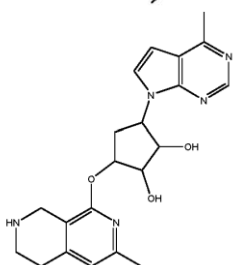
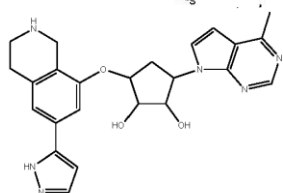
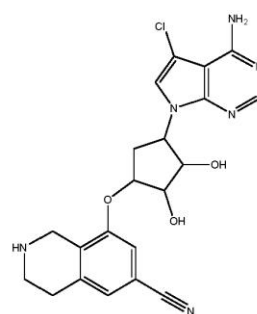
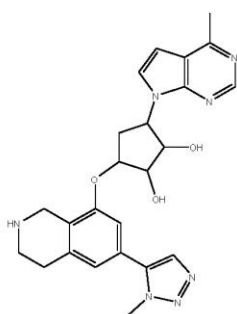
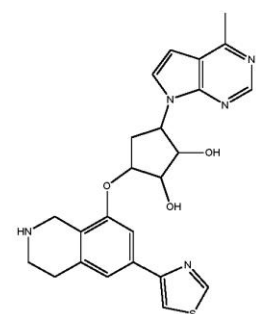


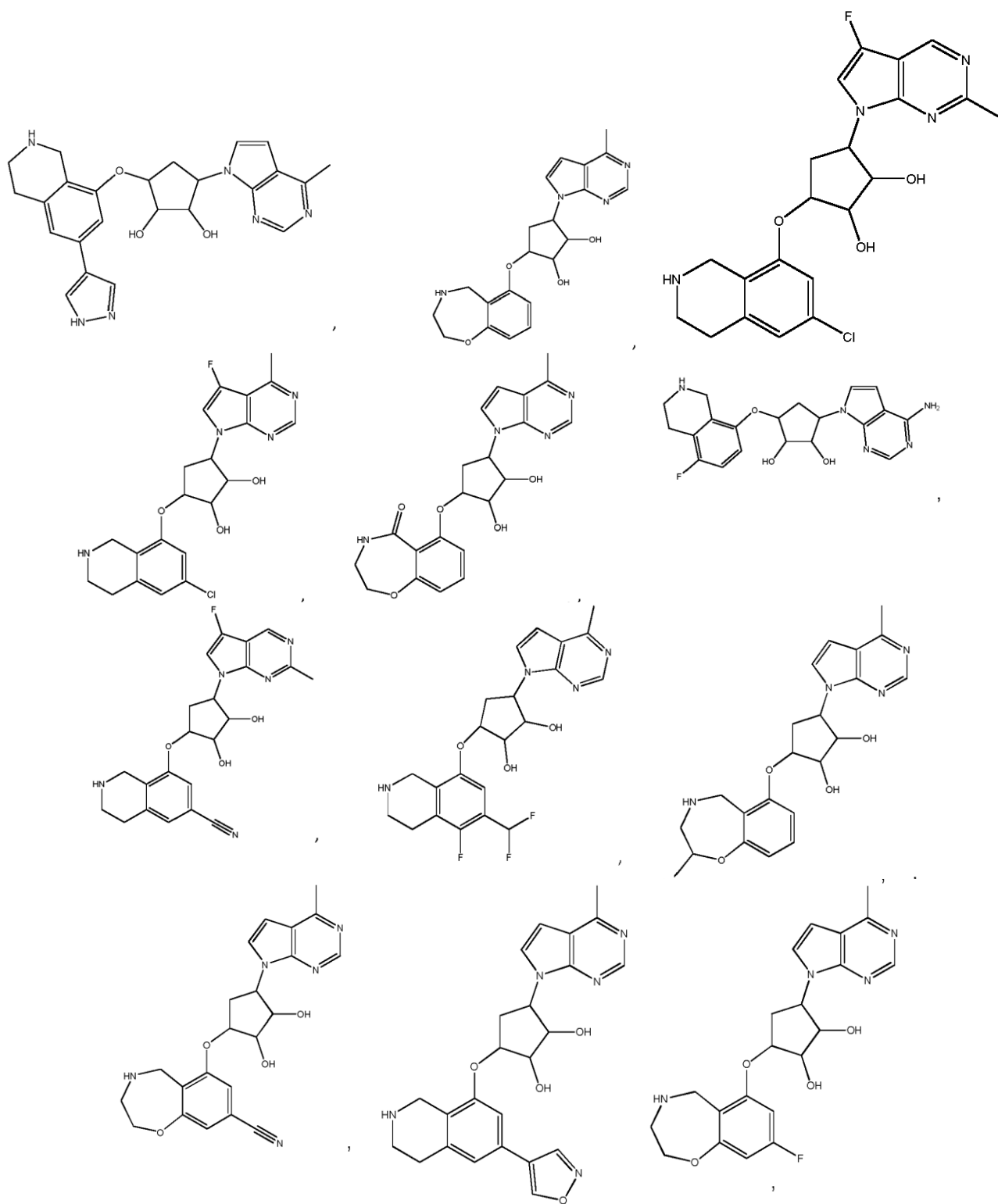


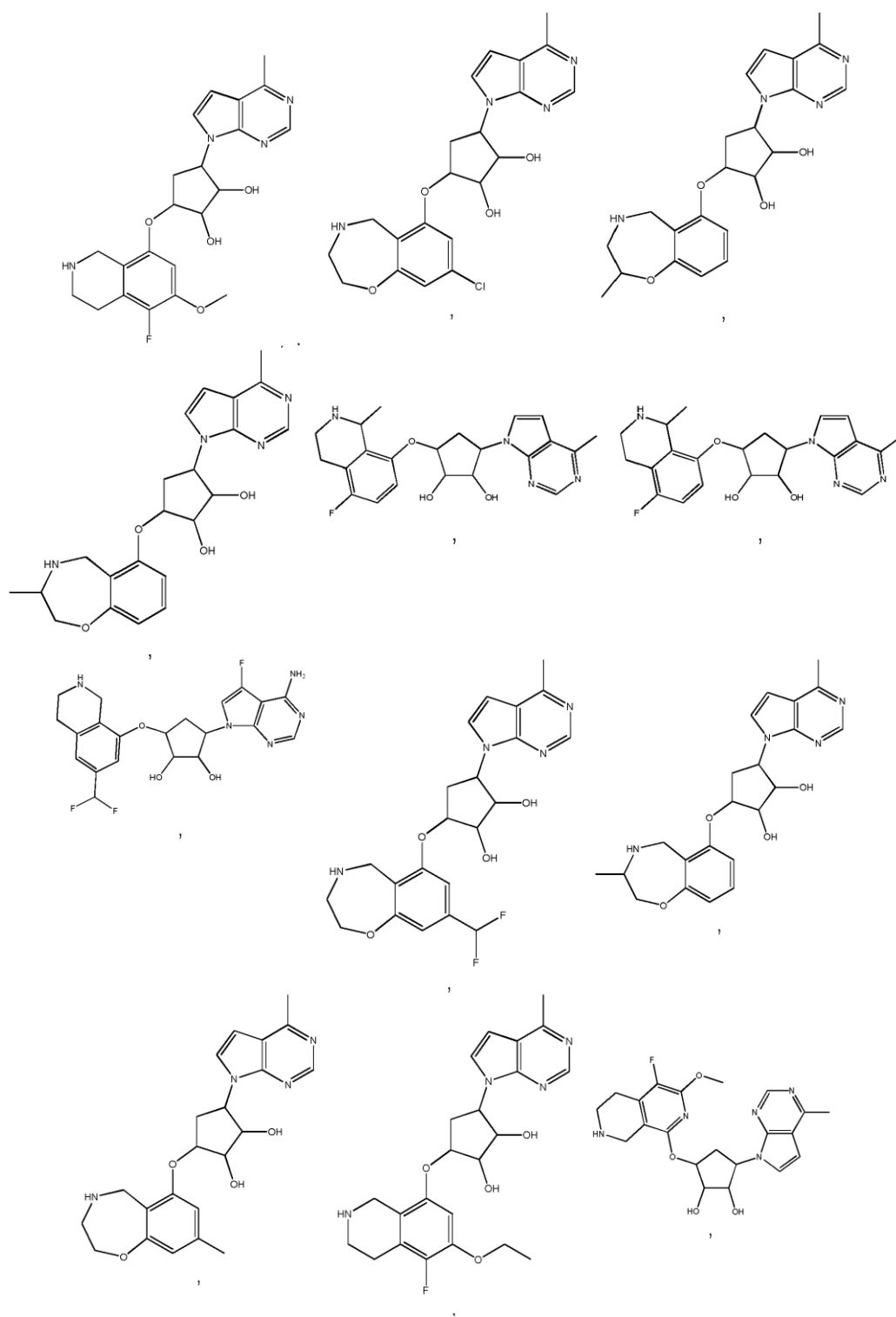


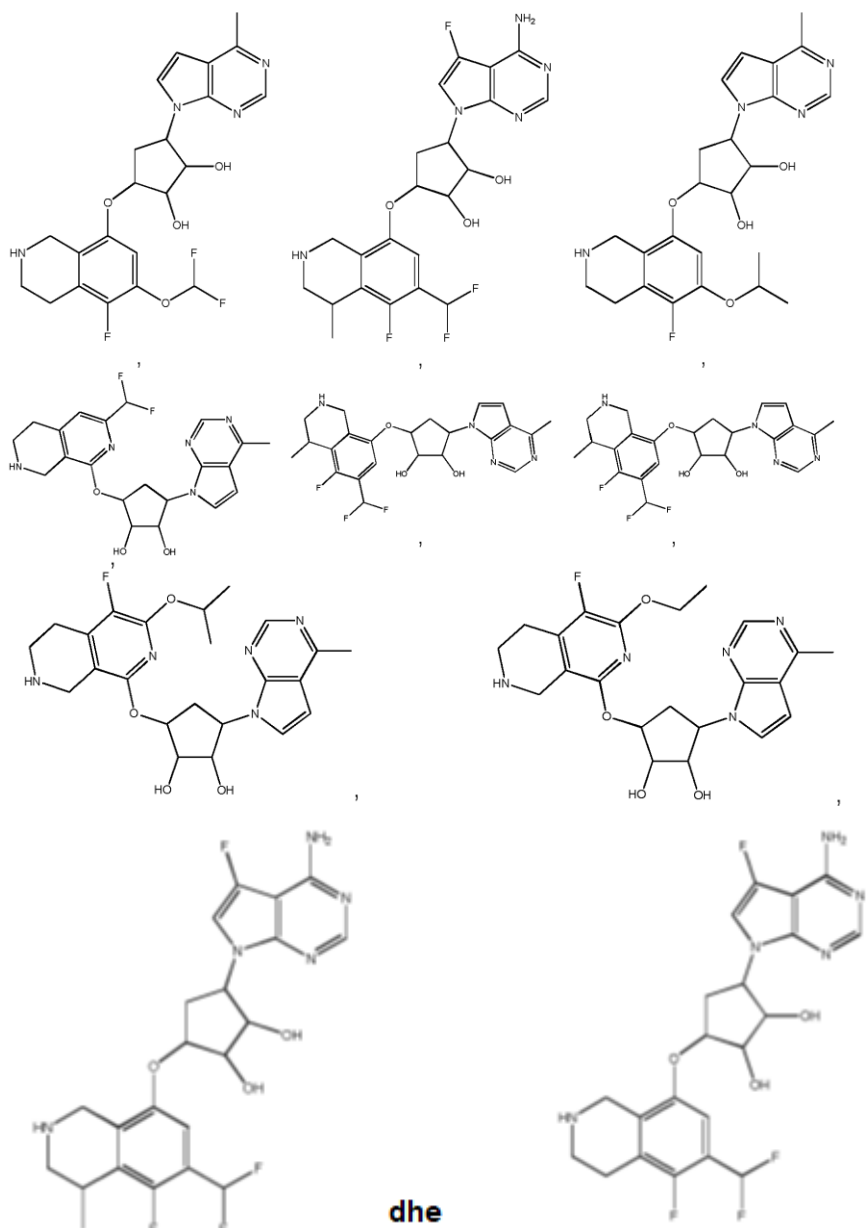








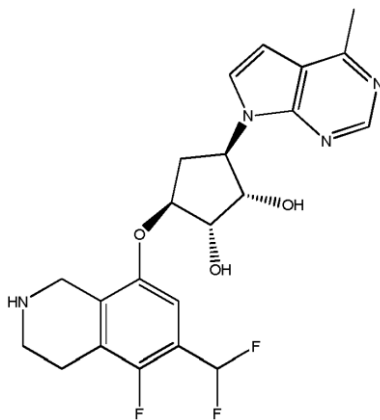




ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

12. Një përbërje e pretendimit 1 e cila është (1S,2S,3S,5R)-3-((6-(difluorometil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroizokuinolin-8-il)oksi)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-yl)ciklopentane-1,2-diol ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme.

13. Një përbërje e pretendimit 1 që ka strukturën:



14. Një përbërje ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme e cilido prej pretendimeve 1-13, ku kripa e përmendur është zgjedhur nga kripërat acetate, aspartate, benzoate, besilate, bikarbonate/karbonate, bisulfate/sulfate, borate, kamsilate, citrate, edisilate, esilate, formate, fumarate, gluceptate, glukonate, glukuronate, heksafluorofosfate, hibenzate, hidroklorure/klorure, hidrobromure/bromure, hidrojodure/jodure, izetionate, laktate, malate, maleate, malonate, mesilate, metilsulfate, naftylate, 2-napsilate, nikotinate, nitrate, orotate, oksalate, palmitate, pamoate, fosfate/ hidrogjen fosfate/dihidrogjen fosfate, saharate, stearate, suksinate, tartrate, tosilate, trifluoroacetate, alumini, argjinine, benzatine, kalciumi, koline, dietilamine, diolamine, glicine, lizine, magnezi, meglumine, olamine, kaliumi, natriumi, trometamine dhe zinku.

15. Një përbërje ose kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 14, ku kripa në fjalë është zgjedhur nga kripërat hidroklorure, tosilate dhe mesilate.

16. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje ose një kripë të saj farmaceutikisht të pranueshme sipas cilido prej pretendimeve 1 deri 15, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

17. Një përbërje ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme sipas cilido prej pretendimeve 1 deri 15 për përdorim në trajtimin rritjes së qelizës jonormale në një sisor.

18. Përbërja ose kripa e saj farmaceutikisht e pranueshme për përdorim të pretendimit 17, ku rritja e qelizës jonormale është kancer.

19. Përbërja ose kripa e saj farmaceutikisht e pranueshme për përdorim të pretendimit 18, ku kanceri është kanceri i mushkërive, kanceri i kockave, kanceri i pankreasit, kanceri i lëkurës, kanceri i kokës ose qafës, melanomë e lëkurorës ose intraokulare, kanceri i mitrës, kanceri i vezoreve, kanceri i rektumit, kanceri i zonës anale, kanceri i stomakut, kanceri i zorrës së trashë, kanceri i gjirit , kanceri i mitrës, karcinoma e tubave të Fallopit, karcinomë e endometriumit, karcinomë e qafës së mitrës, karcinoma e vaginës, karcinomë e vulvës, sëmundja e Hodgkin, kanceri i ezofagut, kanceri i zorrës të vogël, kanceri i sistemit endokrin, kanceri i gjëndrës tiroide, kanceri i gjëndrës paratiroide, kanceri i gjëndrës mbiveshkore, sarkomë e indeve të buta, kanceri i uretrës, kanceri i penisit, kanceri i prostatës, leuçemi kronike ose akute,

limfomë limfocite, kanceri i fshikëzës së urinës, kanceri i veshkës ose ureterit, karcinomë e qelizave renale, karcinoma e legenit renal, neoplazma të sistemit nervor qendror (CNS), limfomë primare e CNS, tumoret e shtyllës kurrizore, gliomë e rrënjës të trurit, ose adenoma e hipofizës.

20. Përbërja ose kripa e saj farmaceutikisht e pranueshme për përdorim të pretendimit 19 ku kanceri është kanceri i mushkërive, kanceri i kokës dhe i qafës, kancer i gjirit, karcinomë e endometriumit, karcinomë e qafës së mitrës, kanceri i ezofagut ose kanceri i fshikëzës së urinës.

21. Përbërja ose kripa e saj farmaceutikisht e pranueshme për përdorim sipas pretendimit 20 ku kanceri është kanceri i mushkërive.

(11) **10423**

(97) EP3350162 / 14/07/2021

(96) 16766010.9 / 15/09/2016

(22) 26/08/2021

(21) AL/P/ 2021/625

(54) **DERIVATE INDOLI TË MONO-OSE-DI-ZËVENDESUAR SI FRENUES TË REPLIKIMIT VIRAL TË ETHES TROPIKALE**

01/11/2021

(30) 15185523 16/09/2015 EP and 16163472 01/04/2016 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

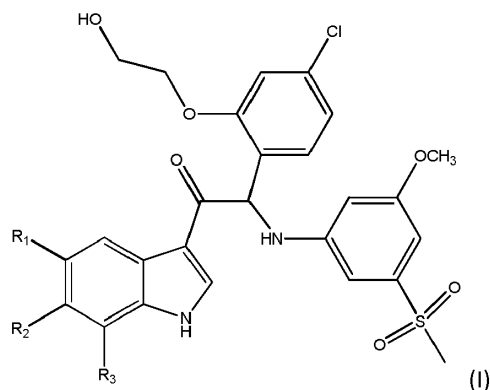
(72) BONFANTI, Jean-François (c/o Janssen-Cilag1 rue Camille Desmoulins TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9); JONCKERS, Tim Hugo Maria (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); RABOISSON, Pierre Jean-Marie Bernard (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); KESTELEYN, Bart Rudolf Romanie (c/o Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); BARDIOT, Dorothée Alice Marie-Eve (c/o Cistim Leuven vzw Gaston Geenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee)); MARCHAND, Arnaud Didier M (c/o Cistim Leuven vzw Gaston Geenslaan 2, 3001 Leuven (Heverlee))

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një përbërje e formulës (I)



një formë stereo-izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj; përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi ku:

R₁ është H, R₂ është F, Cl ose OCH₃ dhe R₃ është H;

R₁ është H, R₂ është F ose Cl dhe R₃ është CH₃;

R₁ është CH₃, R₂ është OCH₃ dhe R₃ është H;

R₁ është F, R₂ është F dhe R₃ është H;

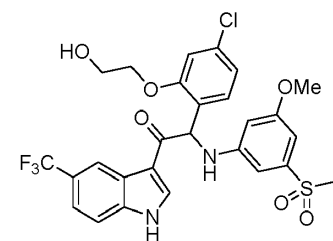
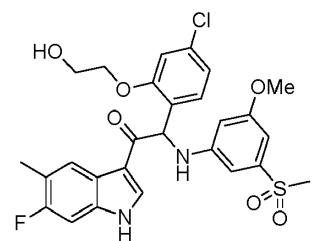
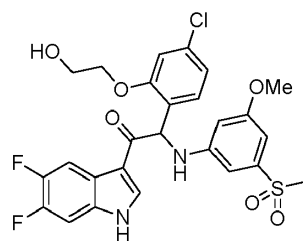
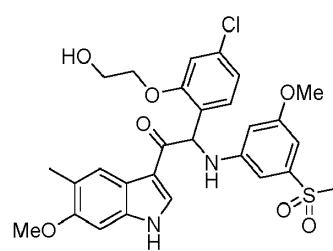
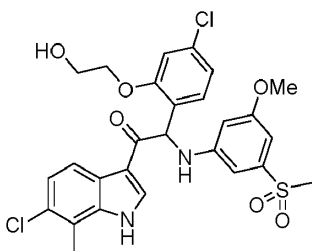
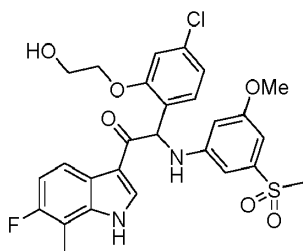
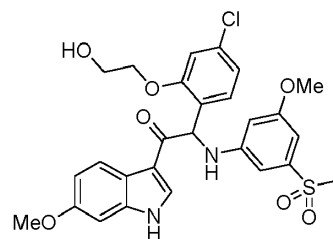
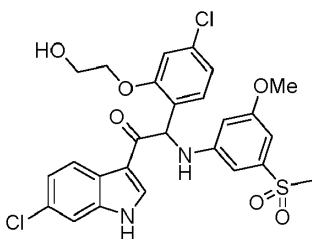
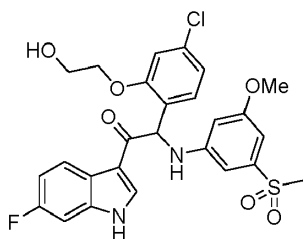
R₁ është CH₃, R₂ është F dhe R₃ është H;

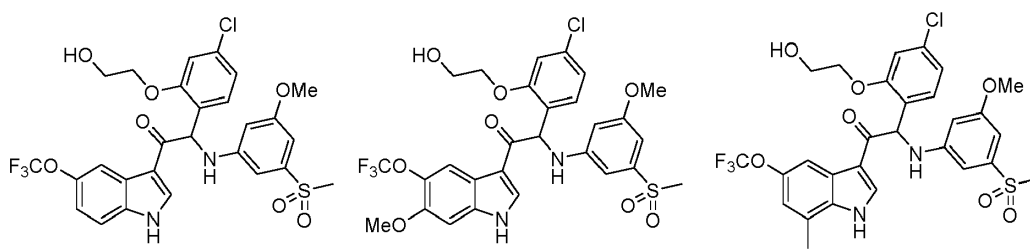
R₁ është CF₃ ose OCF₃ dhe R₂ është H dhe R₃ është H;

R₁ është OCF₃, R₂ është OCH₃ dhe R₃ është H ose

R₁ është OCF₃, R₂ është H dhe R₃ është CH₃.

2. Një përbërje ose forma stereo-izomerike e saj, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj sipas pretendimit 1 ku përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi:



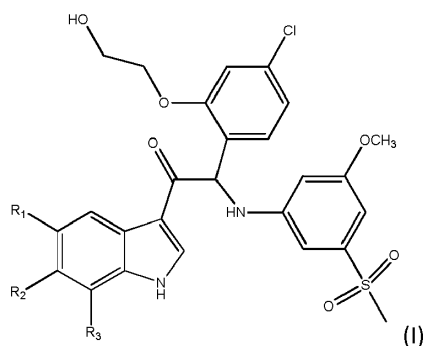


3. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I) ose një formë stereo- izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj sipas pretendimit 1 ose 2 bashkë me një ose më shumë eksipientë, hollues ose mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

4. Një përbërje e formulës (I) ose një formë stereo- izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj sipas pretendimit 1 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 3 për përdorim si një medikament.

5. Një përbërje e formulës (I) ose një formë stereo- izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj sipas pretendimit 1 ose një kompozim farmaceutik sipas pretendimit 3 për përdorim në trajtimin e etes tropikale.

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



një formë stereo-izomerike, një kripë farmaceutikisht e pranueshme, solvat ose polimorf i saj; përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi ku:

R₁ është H, R₂ është F, Cl ose OCH₃ dhe R₃ është H;

R₁ është H, R₂ është F ose Cl dhe R₃ është CH₃;

R₁ është CH₃, R₂ është OCH₃ dhe R₃ është H;

R₁ është F, R₂ është F dhe R₃ është H;

R₁ është CH₃, R₂ është F dhe R₃ është H;

R₁ është CF₃ ose OCF₃ dhe R₂ është H dhe R₃ është H;

R_1 është OCF_3 , R_2 është OCH_3 dhe R_3 është H ose

R_1 është OCF_3 , R_2 është H dhe R_3 është CH_3

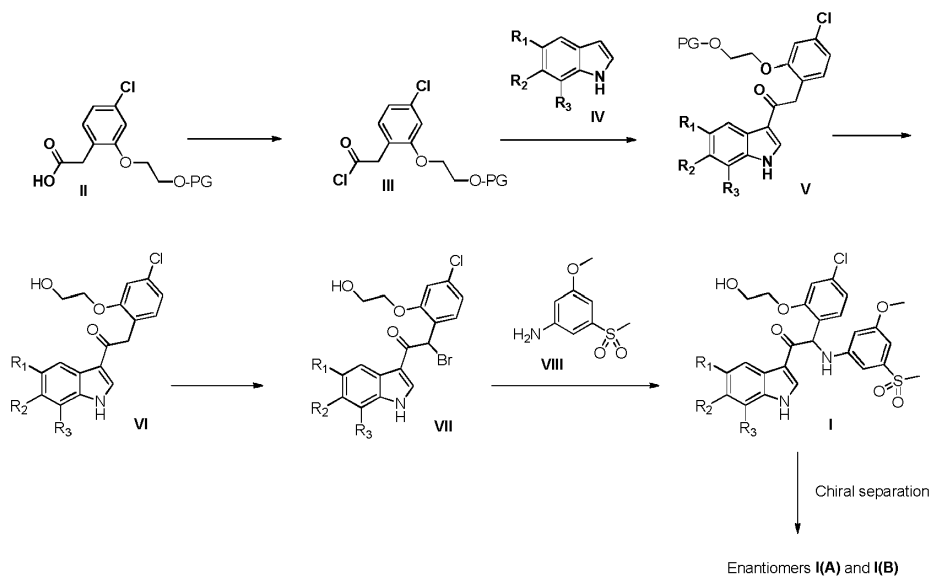
për përdorim në frenimin e replikimit të virusit(eve) të ethes tropikale në një mostër biologjike ose pacient.

7. Përbërja për përdorim e një përbërje sipas pretendimit 6 më tej që përfshin bashkë-administrimin e një agjenti terapeutik shtesë.

8. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 7 ku agjenti terapeutik shtesë i sipërpërmendur është agjent antiviral tjetër.

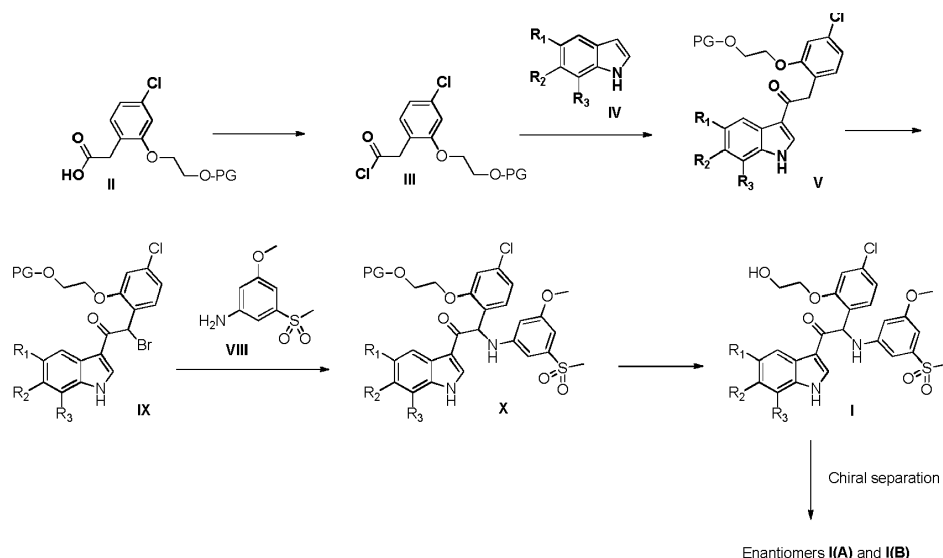
9. Një metodë për sintezën e përbërjeve të formulës **(I)** siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2 që përfshin hapat e:

- a) konvertimin e acidit 2-(4-kloro-2-(2-hidroksietoksi)fenil)acetik të formulës së përgjithshme **(II)** në derivatin e acidit klorid të formulës së përgjithshme **(III)** me një reagent klorinimi, ku PG është një grup mbrojtës;
- b) reaksioni Friedel-Crafts i acidit klorid të formulës së përgjithshme **(III)** me një indol të zëvendësuar të formulës së përgjithshme **(IV)** i performuar duke përdorur një reagent acidi Lewis në një tretës të përshtatshëm dhe në kushte të përshtatshme reaksioni që në mënyrë tipike përmban ftohjen, për të siguruar indolin e 3-aciluar të formulës së përgjithshme **(V)**, ku R^1 , R^2 dhe R^3 kanë të njëjtin kuptim si në pretendimin 1;
- c) heqjen e grupit mbrojtës PG nga përbërjet e formulës së përgjithshme **(V)** për të siguruar përbërjet e formulës së përgjithshme **(VI)**;
- d) bromimin e **(VI)** me një reagent në një tretës të përshtatshëm për të siguruar përbërjet e formulës së përgjithshme **(VII)**;
- e) reaksionin e përbërjeve të formulës së përgjithshme **(VII)** me 3-metoksi-5-(metil-sulfonil)anilinë **(VIII)** në një tretës të përshtatshëm dhe opsionalisht duke përdorur një bazë për të siguruar përbërjet e formulës së përgjithshme **I** si përzierje racemike;
- f) ndarjen kirale të përbërjeve të formulës së përgjithshme **I** për të siguruar Enantiomerët **A** dhe **B** të formulës së përgjithshme **I**



10. Metoda siç pretendohet në pretendimin 9, ku ndërmjetësit e formulës së përgjithshme (V) janë konvertuar në përbërjet e formulës së përgjithshme I duke ndjekur hapat e:

- i) bromimin në pozicionin alfa të funksionit karbonil të ndërmjetësve të formulës së përgjithshme (V) me një reagent bromimi të përshtatshëm në një tretës të përshtatshëm për të siguruar përbërjet të formulës së përgjithshme (IX), ku PG është siç përcaktohet në pretendimin 10 dhe R^1 , R^2 dhe R^3 kanë të njëjtin kuptim si në pretendimin 1;
- ii) reaksionin e përbërjeve të formulës së përgjithshme (IX) me 3-metoksi-5-(metilsulfonil)anilinë (VIII) në një tretës të përshtatshëm dhe opsionalisht duke përdorur një bazë për të siguruar përbërjet e formulës së përgjithshme (X);
- iii) heqjen e grupit O-mbrojtës nga përbërjet e formulës së përgjithshme (X) në tretës të përshtatshëm për të prodhuar përbërjet e formulës së përgjithshme I si përzierje racemike;
- iv) ndarjen kirale të përbërjeve të formulës së përgjithshme I për të siguruar Enantiomerët A dhe B të formulës së përgjithshme I



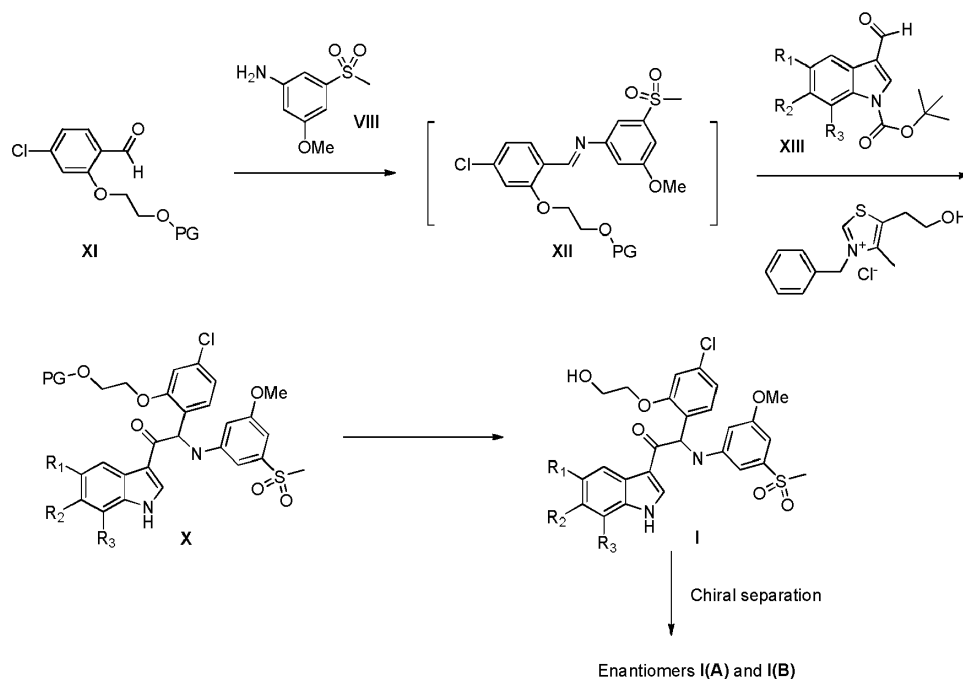
11. Një metodë për sintezën e përbërjeve të formulës **(I)** siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2 që përfshin hapat e:

I) kondensimin e 2-(2-(benziloksi)-etoksi)-4-klorobenzaldehidit **(XI)** me 3-metoksi-5-(metilsulfonil)anilinë **(VIII)** në një tretës të përshtatshëm për të siguruar iminën ndërmjetëse **(XII)**;

II) shtimin e indole-karboksaldehidit *N*-Boc-të mbrojtur të zëvendësuar të formulës së përgjithshme **(XIII)**, në praninë e një katalizatori Umpolung siguron përbërjet e formulës së përgjithshme **(X)**;

III) heqjen e grupit O-mbrojtës (PG) nga përbërjet e formulës së përgjithshme **(X)** në tretës të përshtatshëm për të prodhuar përbërjet e formulës së përgjithshme **I** si përzierje racemike;

IV) ndarjen kirale të përbërjeve të formulës së përgjithshme **I** për të siguruar Enantiomerët **A** dhe **B** të formulës së përgjithshme **I**



(11) **10425**

(97) EP3256853 / 18/08/2021

(96) 16704567.3 / 09/02/2016

(22) 07/09/2021

(21) AL/P/ 2021/650

(54) **PARASHIKIM I EPITOPEVE TË QELIZAVE T TË DOBISHME PËR VAKSINIM**

01/11/2021

(30) PCT/EP2015/053021 12/02/2015 WO

(71) BioNTech SE and TRON-Translationale Onkologie an der Universitäts medizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gGmbH

An der Goldgrube 12, 55131 Mainz, DE ;Freiligrathstrasse 12, 55131 Mainz, DE

(72) SAHIN, Ugur (Philipp von Zabernplatz 1, 55116 Mainz); KREITER, Sebastian (Niklas Vogtstrasse 3, 55131 Mainz); LÖWER, Martin (Franziska Kesselstrasse 61, 55131 Mainz); VORMEHR, Mathias (Alexander Diehlstrasse 10, 55130 Mainz); SCHRÖRS, Barbara (Untere Zahlbacherstrasse 54a, 55131 Mainz); BOEGEL, Sebastian (Bergstrasse 13, 67823 Obermoschel) ;TADMOR, Arbel, D. (Am Anger 10, 55294 Bodenheim)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një metodë për parashikimin e një ose më shumë modifikimeve të aminoacideve imunogjenike të cilat janë të dobishme për vaksinim, ku modifikimet janë në një proteinë që përfshin një neoantigen të shoqëruar me tumor të një pacienti, metoda që përfshin hapat:

a) konstatimin e një rezultati për lidhjen e një peptidi të modifikuar i cili është një fragment i një proteine të modifikuar në një ose më shumë molekula MHC të klasës II të pacientit të sipërpërmendur,

b) konstatimin e një rezultati për shprehjen ose bollëkun e proteinës së modifikuar,

ku konstatimi i rezultatit për shprehjen ose bollëkun e proteinës së modifikuar përfshin përcaktimin e nivelit të shprehjes së proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar dhe përcaktimin e frekuencës së proteinës së modifikuar midis proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar, ku

frekuenca e proteinës së modifikuar midis proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar përcaktohet duke përcaktuar frekuencën e alelit variant, dhe
c) parashikimin e një ose më shumë modifikimeve të aminoacideve imunogjenike,

ku rezultati për lidhjen e peptidit të sipërpërmendur me molekulën MHC të klasës II të sipërpërmendur pasqyron një probabilitet për lidhjen e peptidit të sipërpërmendur me molekulën MHC të klasës II të sipërpërmendur,

ku frekuenca e alelit variant është shuma e sekuencave të zbuluara, në lexime të veçanta, që mbulon vendin e mutacionit dhe që mbart mutacionin e ndarë nga shuma e të gjithë sekuencave të zbuluara, në lexime të veçanta, që mbulon vendin e mutacionit,

ku për konstatimin e një rezultati për shprehjen ose bollëkun e një proteine të modifikuar një rezultat i nivelit të shprehjes së një proteine me të cilën modifikimi është i shoqëruar shumëzohet me një rezultat për frekuencën e proteinës së modifikuar midis proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar, ku parashikimi i modifikimeve të aminoacideve imunogjenike i referohet një parashikimi nëse një peptid që përfshin të tilla modifikime të aminoacideve do të jetë imunogjenik dhe kështu i dobishëm si epitop në vaksinim.

2. Një metodë për zgjedhjen dhe/ose renditjen e modifikimeve të aminoacideve imunogjenike të cilat janë të dobishme për vaksinim, ku modifikimet janë në një proteinë që përfshin një neoagjent të shoqëruar me tumor të një pacienti, metoda që përfshin hapat:

a)konstatimin e një rezultati për lidhjen e një peptidi të modifikuar i cili është një fragment i një proteine të modifikuar në një ose më shumë molekula MHC të klasës II të pacientit të sipërpërmendur, dhe

b) konstatimin e një rezultati për shprehjen ose bollëkun e proteinës së modifikuar, ku konstatimi i rezultatit për shprehjen ose bollëkun e proteinës së modifikuar përfshin përcaktimin e nivelit të shprehjes së proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar dhe përcaktimin e frekuencës së proteinës së modifikuar midis proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar, ku frekuenca e proteinës së modifikuar midis proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar përcaktohet duke përcaktuar frekuencën e alelit variant,

ku metoda përfshin kryerjen e hapave a) dhe b) në dy ose më shumë modifikime të ndryshme, dhe ku metoda më tej përfshin hapat:

c) zgjedhjen dhe/ose renditjen e modifikimeve të aminoacideve imunogjenike të dobishme për vaksinim,

ku rezultati për lidhjen e peptidit të sipërpërmendur me molekulën MHC të klasës II të sipërpërmendur pasqyron një probabilitet për lidhjen e peptidit të sipërpërmendur me molekulën MHC të klasës II të sipërpërmendur,

ku frekuenca e alelit variant është shuma e sekuencave të zbuluara, në lexime të veçanta, që mbulon vendin e mutacionit dhe që mbart mutacionin e ndarë nga shuma e të gjithë sekuencave të zbuluara, në lexime të veçanta, që mbulon vendin e mutacionit,

ku për konstatimin e një rezultati për shprehjen ose bollëkun e një proteine të modifikuar një rezultat për nivelin e shprehjes së proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar shumëzohet me një rezultat për frekuencën e proteinës së modifikuar midis proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar.

3. Metoda e pretendimit 2, e cila përfshin krahasimin e rezultateve të dy ose më shumë modifikimeve të ndryshme, ku, në mënyrë të preferueshme, rezultatet e dy ose më shumë modifikimeve të ndryshme krahasohen duke renditur modifikimet e ndryshme nga rezultatet e tyre të lidhjes MHC të klasës II.

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, e cila përfshin kryerjen e hapit a) në dy ose më shumë peptide të modifikuara të ndryshme, dy ose më shumë peptide të modifikuara të ndryshme të sipërpërmendura që përfshijnë modifikim(e) të njëjta.

5. Metoda e pretendimit 4, ku dy ose më shumë peptide të modifikuara të ndryshme të sipërpërmendura që përfshijnë modifikim(e) të njëjta përfshin fragmente të ndryshme të një proteine të modifikuar, fragmente të ndryshme të sipërpërmendura që përfshijnë modifikim(e) të njëjta të pranishme në proteinë, dhe/ose dy ose më shumë peptide të modifikuara të ndryshme që përfshijnë modifikim(e) të njëjta përfshin fragmente të mundshme të ndryshme lidhëse me MHC të klasës II të një proteine të modifikuar, fragmentet sipërpërmendura që përfshijnë modifikim(e) të pranishme në proteinë, dhe/ose dy ose më shumë peptide të modifikuara të ndryshme që përfshin modifikim(e) të njëjta ndryshojnë në gjatësi dhe/ose pozicion të modifikimeve.
6. Metoda e pretendimit 4 ose 5 më tej që përfshin zgjedhjen e peptidit(eve) të modifikuar nga dy ose më shumë peptide të modifikuara të ndryshme që përfshin modifikim(e) të njëjta që kanë një probabilitet ose kanë probabilitetin më të lartë për lidhjen me një ose më shumë molekula MHC të klasës II.
7. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 4 deri në 6, ku rezultati më i mirë për lidhjen me një ose më shumë molekula të klasës MHC të klasës II të dy ose më shumë peptideve të modifikuara të ndryshme që përfshin modifikim(e) të njëjta i është caktuar modifikimeve.
8. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku përcaktimi i sipërpërmendur i nivelit të shprehjes të proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar dhe/ose përcaktimi i frekuencës së proteinës së modifikuar midis proteinës me të cilën modifikimi është i shoqëruar kryhet në nivelin ARN.
9. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku peptidi i modifikuar përfshin një fragment të proteinës së modifikuar, fragmenti i sipërpërmendur që përfshin modifikimin e pranishëm në proteinë.
10. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 9 më tej që përfshin identifikimin e mutacioneve jo sinonime në një ose më shumë rajone që kodojnë proteina.
11. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku modifikimet e aminoacideve identifikohen në mënyrë të pjesshme ose të plotë nga sekuencimi i gjenomit ose transkriptomit të një ose më shumë qelizave të tilla si një ose më shumë qeliza kanceri dhe në mënyrë opsionale një ose më shumë qeliza jo kancerogjene dhe identifikimi i mutacioneve në një ose më shumë rajonë që kodojnë proteina.
12. Metoda e pretendimit 10 ose 11, ku mutacionet e sipërpërmendura janë mutacione somatike dhe/ose mutacione kanceri.

(11) **10426**

(97) EP3546461 / 11/08/2021

(96) 19158371.5 / 12/09/2014

(22) 08/09/2021

(21) AL/P/ 2021/653

(54) **7-BENZIL-4-(METILBENZIL)-2,4,6,7,8,9-HEKSAHIDROIMIDAZO[1,2-A]PIRIDO[3,4-E]PIRIMIDIN-5(IH)-NJË, KRIPËRAT E TYRE DHE METODAT E PËRDORIMIT TË TYRE NË TERAPINË E KOMBINUAR**

01/11/2021

(30) 201361904718 P 15/11/2013 US; 201414208657 13/03/2014 US; 201414341392 25/07/2014 US and PCT/US2014/048241 25/07/2014 WO

(71) Oncocutics, Inc.

3675 Market Street Suite 200, Philadelphia, PA 19104, US

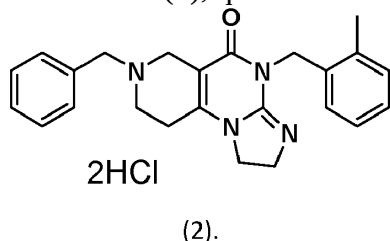
(72) STOGNIEW, Martin (1870 Ferguson Lane, Blue Bell, PA 19422); POTTORF, Richard S. (7550 Prairie View Dr., Indianapolis, IN 46526); NALLAGANCHU, Bhaskara Rao (99 Nostrand Road, Hillsborough, NJ 08852); OLSON, Gary L. (1505 Coles Avenue, Mountainside, NJ 07092); ALLEN, Joshua E. (43 Chestnut St., Unit 311, New Haven, CT 06511)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Përbërësi (2), që ka strukturë kimike



2. Një përbërje farmaceutike që përmban përbërësin (2) sipas pretendimit 1, dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 2, që përmban edhe një agjent antikancer shtesë.

4. Përbërësi (2) sipas pretendimit 1, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 2 ose 3, për përdorim si një ilaç.

5. Përbërësi (2) sipas pretendimit 1, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 2 ose 3, për përdorim në mjekimin e kancerit.

(11) **10427**

(97) EP2915525 / 11/08/2021

(96) 15156024.0 / 18/09/2012

(22) 08/09/2021

(21) AL/P/ 2021/654

(54) **TABLETA NËNGJUHËSE REZISTENTE NDAJ ABUZIMIT QË PËRMBAJNË BUPRENORFINË DHE NALOKSON**

01/11/2021

(30) 201161536180 P 19/09/2011 US

(71) Orexo AB

Box 303, 751 05 Uppsala, SE

(72) Fischer, Andreas (Orexo ABBox 303, SE-751 05 Uppsala)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një tabletë e përshtatshme për administrim nëngjuhësor që përmban:

(a) mikrogrimca të një sasive farmakologjikisht të efektshme buprenorfine, ose të një kripte farmaceutikisht të pranueshme të saj;

(b) grimca të një acidi të dobët;

(c) grimca të një sasive farmakologjikisht të efektshme naloksoni, ose të një kripte farmaceutikisht të pranueshme të tij;

(d) një raport doze buprenorfin:nalokson 4:1 ($\pm 10\%$; të llogaritura si baza të lira); dhe

(e) një çintegrant,

ku, kur pH matet me anë të pikimit të një buferi ujor të fosfatit të kaliumit sipas USP/NF me pH 6.8 me shpejtësi 2 mL për minutë nëpër një tub me diametër të brendshëm 3 mm mbi tabletën e sipërpërmendur të vendosur mbi një filtër silici Porosity 1 me diametër 20 mm në një hinkë xhami me diametër të brendshëm të sipërm 55 mm, në të cilën largësia ndërmjet fundit të tubit dhe filtrit prej silici në hinkë është 7.5 cm, dhe pH matet në dalje të hinkës prej xhami, tableta shfaq:

- (i) një rënie maksimale të pH nga 6.8 në ndërmjet 0.5 deri 5 njësi pH brenda 1 minute ($\pm 10\%$);
pasuar me
- (ii) një rikthim në vlerën fillestare të pH (± 0.5) brenda 3 minutash ($\pm 10\%$),
ku rënia dhe rritja e pH matet nga fillimi i pikimit nga dalja e hinkës prej xhami.
2. Një tabletë sipas Pretendimit 1, ku doza e buprenorfinës është 11.4 mg, 8.6 mg, 5.7 mg, 2.9 mg ose 1.4 mg; dhe doza e naloksonit është 2.9 mg, 2.2 mg, 1.4 mg, 0.7 mg dhe 0.4 mg, përkatësisht.
3. Një tabletë sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku mikrogrimat e buprenorfinës ose të kripës së shtohen në shoqërim me grimcat e acidit të dobët.
4. Një tabletë sipas Pretendimit 3, ku shtesa përfshin përzierjen e mikrogrimcave të buprenorfinës ose të kripës së saj, bashkë me grimcat e acidit të dobët.
5. Një tabletë sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku materiali acidik i dobët përmban acid citrik, acid tartarik, acid malik, acid fumarik, acid adipik, acid succinik, acid laktik, acid acetik, acid oksalik, acid maleik, klorur amoniumi ose një kombinim të tyre.
6. Një tabletë sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, në të cilën mikrogrimat e buprenorfinës ose të kripës farmaceutikisht të pranueshme të saj bashkohen te, ngjiten te, ose shoqërohen me, sipërfaqet e grimcave bartëse më të mëdha.
7. Një tabletë sipas Pretendimit 6 në të cilën grimcat e e acidit të dobët janë të pranishme, të paktën pjesërisht, mbi sipërfaqet e, dhe/ose ndërmjet, grimcave bartëse të sipërpërmendura.
8. Një tabletë sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ku çintegrimi përzgjidhet nga grupi kroskarmeloz natriumi, glikolat niseshteje të natriumit, polivinilpirrolidon i ndërthurur dhe përzierjet e tyre.

(11) **10428**

(97) EP3621960 / 04/08/2021

(96) 18727589.6 / 10/05/2018

(22) 08/09/2021

(21) AL/P/ 2021/655

(54) **TIENOPIRIDINE DHE BENZOTIOFENE TË PËRDORSHËM SI FRENUES TË IRAK4**
01/11/2021

(30) 201762504956 P 11/05/2017 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

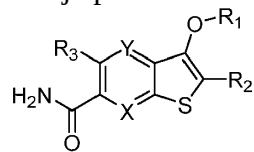
(72) HYNES, John (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543); AHMAD, Saleem (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543); LI, Ling (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543); NEGASH, Lidet A. (c/o Bristol-Myers Squibb CompanyRoute 206 and Province Line Road, PrincetonNew Jersey 08543)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me Formulë (I)



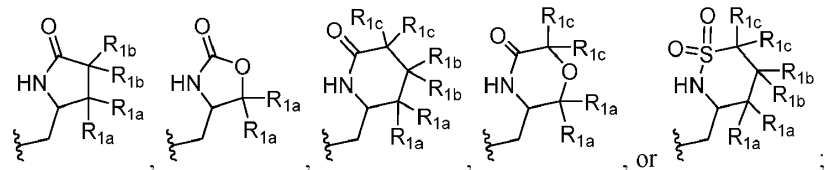
(I)

ose një kripë ose një solvat i tij, ku:

X është CR₄ ose N;

Y është CR₅ ose N; me kusht që vetëm një prej X dhe Y është N;

R₁ është:



çdo R_{1a} është në mënyrë të pavarur H, -OH, F, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ fluoralkoksi, ose C₃₋₆ cikloalkil; ose dy R_{1a} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë spirocikloalkile 3- deri 4-anëtarëshe;

çdo R_{1b} është në mënyrë të pavarur H, -OH, F, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ fluoralkoksi, ose C₃₋₆ cikloalkil; ose dy R_{1b} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë spirocikloalkile 3- deri 4-anëtarëshe;

çdo R_{1c} është në mënyrë të pavarur H, -OH, F, C₁₋₃ alkil, C₁₋₃ fluoralkil, C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₃ fluoralkoksi, ose C₃₋₆ cikloalkil; ose dy R_{1c} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë spirocikloalkile 3- deri 4-anëtarëshe;

R_{1a} dhe R_{1b} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë cikloalkile 3- deri 4-anëtarëshe;

R_{1b} dhe R_{1c} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë cikloalkile 3- deri 4-anëtarëshe;

R₂ është H, halo, C₁₋₃ alkil, ose C₃₋₆ cikloalkil;

R₃ është C₁₋₄ alkoksi, C₁₋₄ fluoralkoksi, ose C₃₋₆ cikloalkoksi;

R₄ është H, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ fluoralkil, ose C₃₋₆ cikloalkil; dhe

R₅ është H, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ fluoralkil, ose C₃₋₆ cikloalkil.

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

çdo R_{1a} është në mënyrë të pavarur H, -OH, F, C₁₋₃ alkil, C₁₋₂ fluoralkil, C₁₋₂ alkoksi, C₁₋₂ fluoralkoksi, ose C₃₋₆ cikloalkil; ose dy R_{1a} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë spirocikloalkile 3- deri 4-anëtarëshe;

çdo R_{1b} është në mënyrë të pavarur H, -OH, F, C₁₋₂ alkil, C₁₋₂ fluoralkil, C₁₋₂ alkoksi, C₁₋₂ fluoralkoksi, ose C₃₋₆ cikloalkil; ose dy R_{1b} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë spirocikloalkile 3- deri 4-anëtarëshe;

çdo R_{1c} është në mënyrë të pavarur H, F, C₁₋₂ alkil, C₁₋₂ fluoralkil, ose C₃₋₆ cikloalkil; ose dy R_{1c} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë spirocikloalkile 3- deri 4-anëtarëshe;

R₂ është H, F, Cl, C₁₋₂ alkil, ose C₃₋₆ cikloalkil;

R₃ është C₁₋₃ alkoksi, C₁₋₂ fluoralkoksi, ose C₃₋₆ cikloalkoksi;

R₄ është H, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ fluoralkil, ose C₃₋₆ cikloalkil; dhe

R₅ është H, halo, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ fluoralkil, ose C₃₋₆ cikloalkil.

3. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 2, ose një kripë ose një solvat i tij, ku:

çdo R_{1a} është në mënyrë të pavarur H ose C₁₋₂ alkil;

çdo R_{1b} është në mënyrë të pavarur H, F, -CH₃, -CHF₂, ose ciklopropil; ose dy R_{1b} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë spirocikloalkile 3-anëtarëshe;

çdo R_{1c} është H;

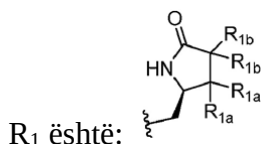
R₂ është H ose -CH₃;

R₃ është -OCH₃, -OCH(CH₃)₂, ose -O(ciklopropil);

R₄ është H; dhe

Rs është H.

4. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ose një kripë ose një solvat i tij, ku:

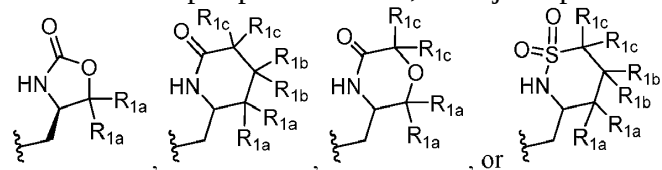


5. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 2 dhe 4, ose një kripë ose një solvat i tij, ku:

çdo R_{1a} është në mënyrë të pavarur H ose C₁₋₂ alkil; dhe

çdo R_{1b} është në mënyrë të pavarur H, F, -CH₃, -CHF₂, ose ciklopropil; ose dy R_{1b} së bashku me atomin e karbonit tek i cili ata bashkohen, mund të formojnë një unazë spirocikloalkile 3-anëtarëshe.

6. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë ose një solvat i tij, ku: R₁ është



7. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 6, ose një kripë ose një solvat i tij, ku:

çdo R_{1a} është në mënyrë të pavarur H ose C₁₋₂ alkil;

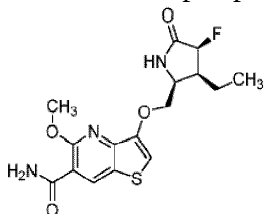
çdo R_{1b} është në mënyrë të pavarur H, F, -CH₃, -CHF₂, ose ciklopropil; dhe

çdo R_{1c} është H.

8. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë ose një solvat i tij, ku ky përbërës përzgjidhet nga: 3-(((2S,3S)-3-etil-4,4-difluor-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b] piridin-6-karboksamid (1); 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluor-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b] piridin-6-karboksamid (2); (S)-5-metoksi-3-(((5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)tien[2,3-b]piridin-6-karboksamid (3); 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluor-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksibenzo[b] tiofen-6-karboksamid (4); (S)-5-metoksi-3-(((5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)tien [3,2-b]piridin-6-karboksamid (5); 3-(((2S,3R)-3-etil-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (6); 5-metoksi-3-(((5-oksomorpholin-3-il)metoksi)tien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (7); 3-(((2S,3S,4R)-3-etil-4-fluor-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (8); 3-(((6S,7R)-7-etil-4-okso-5-azaspiro[2.4]heptan-6-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b] piridin-6-karboksamid (9); 3-(((2S,3R)-3-etil-4,4-dimetil-5-oksopirrolidin-2-il) metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (10); 3-(((2S,4R)-4-fluor-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (11); 3-(((2S,3R)-3-(difluormetil)-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b] piridin-6-karboksamid (12); 5-metoksi-3-(((2S)-4-metil-5-oksopirrolidin-2-il) metoksi)tien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (13-14); 3-(((2S)-4-etil-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (15-16); 5-metoksi-3-(((2S,3R)-3-metil-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)tien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (17); 3-(((2S,3S,4R)-3-ciklopropil-4-fluor-5-oksopirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (18); 3-

(((2S,3R)-3-etil-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksi-2-metiltien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (19); 5-ciklopropoksi-3-(((2S,3R)-3-etil-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)tien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (20); 3-(((2S,3S)-4,4-difluor-3-metil-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (21); 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluor-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksi-2-metiltien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (22); 3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluor-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)-5-izopropoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (23); 5-ciklopropoksi-3-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluor-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)tien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (24); (S)-5-metoksi-2-metil-3-((5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)tien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (25); 3-(((4R,5S)-5-etil-2-okso-oksazolidin-4-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (26); 3-(((2S,3S,4R)-4-fluor-3-metil-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (27); 3-(((2S,3S,4S)-4-fluor-3-metil-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksitien[3,2-b]piridin-6-karboksamid (28); dhe 3-(((2S,3R)-3-etil-5-okso-pirrolidin-2-il)metoksi)-5-metoksibenzo[b]tiofen-6-karboksamid (29).

9. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë ose një solvat i tij, ku ky përbërës është



10. Një përbërje farmaceutike që përmban një ose më shumë përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9 dhe një bartës (transportues) ose tretës farmaceutikisht të pranueshëm.

11. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ose një kripë ose një solvat i tij, ose një përbërje sipas pretendimit 10 për përdorim në terapi.

12. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-9, ose një kripë ose një solvat i tij, ose një përbërje sipas pretendimit 10 për përdorim në mjekimin e një sëmundjeje inflamatore, sëmundjeje autoimmune, ose kanceri.

13. Përbërësi, ose kripa ose solvati i tij, sipas pretendimit 12, ku sëmundja përzgjidhet nga sëmundja e Crohn-it, koliti ulçerativ, astma, sëmundja e transplantit kundër bujtësit, refuzimi i allotransplantit, sëmundja pulmonare obstruktive kronike, sëmundja e Graves, artriti reumatoid, lupusi eritematoz sistematik, nefriti lupus, lupusi i lëkurës, psoriazi, sindromat periodike të lidhura me kriopirinën, sindromi periodik i lidhur me receptorin TNF, ethet Mesdhetare familjare, fillimi i sëmundjes Still te të rriturit, fillimi sistematik i artritis idiopatik te të miturit, skleroza e shumëfishtë, dhimbja neuropatike, përdhësi, dhe artriti përdhësi.

(11) **10430**

(97) EP3313528 / 04/08/2021

(96) 16738609.3 / 28/06/2016

(22) 08/09/2021

(21) AL/P/ 2021/656

(54) **REGJIME DOZIMI IMUNOTERAPEUTIK ME BAZË POMALIDOMIDI DHE NJË ANTITRUP ANTI-CS1 PËR MJEKIMIN E KANCERIT**

02/11/2021

(30) 201562185968 P 29/06/2015 US; 201562239965 P 11/10/2015 US and 201562262574 P 03/12/2015 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

(72) MULLIGAN, Christopher Lee (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543); BARTLETT, Justin Blake (9 Coddington CT., Basking Ridge, New Jersey 07920); ROBBINS, Michael Darron (c/o Bristol-Myers Squibb Company Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një kombinacion regjimi terapeutik në të cilin çdo komponent i këtij kombinacioni administrohet veçmas, që përfshin: (i) një sasi pomalidomidi terapeutikisht të efektshme; (ii) një sasi elotuzumabi terapeutikisht të efektshme, dhe (iii) një sasi deksametazoni terapeutikisht të pranueshme, për përdorim në një metodë për mjekimin e një pacienti me mielomë të shumëfishtë që ka përparuar (progresuar) pas marrjes së një mjekimi fillestar, ku ky kombinacion e ndalon këtë përparim dhe e mjekon në mënyrë të efektshme mielomën e shumëfishtë të pacientit të sipërpërmendur.

2. Kombinacioni i regjimit terapeutik për përdorim sipas pretendimit 1, ku mjekimi fillestar është një mjekim me lenalidomid.

3. Një kombinacion regjimi terapeutik në të cilin çdo komponent i këtij kombinacioni administrohet veçmas, që përfshin: një sasi pomalidomidi terapeutikisht të efektshme; (ii) një sasi elotuzumabi terapeutikisht të efektshme, dhe (iii) një sasi deksametazoni terapeutikisht të pranueshme, për përdorim në një metodë për mjekimin e një pacienti me mielomë të shumëfishtë që është rezistente ndaj lenalidomidit, ku kombinacioni i sipërpërmendur e kapërcen rezistencën lenalidomide të pacientit të sipërpërmendur dhe mjekon në mënyrë të efektshme mielomën e shumëfishtë të pacientit në fjalë.

4. Kombinacioni i regjimit terapeutik për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku pomalidomidi administrohet me një dozë prej 4 mg, elotuzumabi administrohet me një dozë prej 10 mg/kg, dhe deksametazoni administrohet ose gojarisht me një dozë prej 28 mg deri 40 mg, ose intravenozisht (IV) me një dozë prej 8 mg.

5. Kombinacioni i regjimit terapeutik për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku pomalidomidi administrohet me një dozë prej 4 mg në ditë për 21 ditë, elotuzumabi administrohet me një dozë prej 10 mg/kg në javë, dhe deksametazoni administrohet ose gojarisht me një dozë prej 28 mg deri 40 mg në ditë për 21 ditë, ose IV me një dozë prej 8 mg në javë.

6. Kombinacioni i regjimit terapeutik për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 3, ku
(i) pomalidomidi administrohet me një dozë prej 4 mg gojarisht në ditët 1-21 të çdo cikli,
(ii) elotuzumabi administrohet me një dozë prej 10 mg/kg intravenozisht (IV) në ditët 1, 8, 15 dhe 22 të cikleve 1 dhe 2, dhe pastaj administrohet me një dozë prej 20 mg/kg IV në ditën 1 të cikleve 3 dhe më tej, dhe
(iii) deksametazoni administrohet me një dozë prej 28 mg gojarisht dhe 8 mg IV në ditët me dozim elotuzumabi (ditët 1, 8, 15 dhe 22 të cikleve 1 dhe 2 dhe në ditën 1 të cikleve 3 dhe më tej), dhe me një dozë prej 40 mg gojarisht në javë në javët pa dozim elotuzumabi në subjektet ≤ 75 vjeç, dhe administrohet me një dozë prej 8 mg gojarisht dhe 8 mg IV në ditët me dozim elotuzumabi (ditët 1, 8, 15 dhe 22 të cikleve 1 dhe 2 dhe në ditën 1 të cikleve 3 dhe më tej), dhe me një dozë prej 20 mg gojarisht në javë në javët pa dozim elotuzumabi në subjektet > 75 vjeç,

ku një cikël merret si 28 ditor.

7. Një kombinacion regjimi terapeutik në të cilin çdo komponent i këtij kombinacioni administrohet veçmas, që përfshin: një sasi pomalidomidi terapeutikisht të efektshme; (ii) një sasi elotuzumabi

terapeutikisht të efektshme, dhe (iii) një sasi deksametazoni terapeutikisht të pranueshme, për përdorim në një metodë për mjekimin e një pacienti me mielomë të shumëfishtë, ku ky kombinacion mjekon në mënyrë të efektshme mielomën e shumëfishtë të pacientit të sipërpërmendur.

8. Kombinacioni i regjimit terapeutik për përdorim sipas pretendimit 7, ku pomalidomidi administrohet me një dozë prej 4 mg, elotuzumabi administrohet me një dozë prej 10 mg/kg, dhe deksametazoni administrohet ose gojarisht me një dozë prej 28 mg deri 40 mg, ose IV me një dozë prej 8 mg.

9. Kombinacioni i regjimit terapeutik për përdorim sipas pretendimit 7, ku pomalidomidi administrohet me një dozë prej 4 mg në ditë për 21 ditë, elotuzumabi administrohet me një dozë prej 10 mg/kg në javë, dhe deksametazoni administrohet ose gojarisht me një dozë prej 28 mg deri 40 mg në ditë për 21 ditë, ose IV me një dozë prej 8 mg në javë në një cikël dozimi të përgjithshëm 28 ditor, dhe jodetyrimisht kur elotuzumabi administrohet me një dozë prej 20 mg/kg në ciklet dozuese pasuese pas ciklit të parë dhe të dytë.

10. Kombinacioni i regjimit terapeutik për përdorim sipas pretendimit 7, ku

- (i) pomalidomidi administrohet me një dozë prej 4 mg gojarisht në ditët 1-21 të çdo cikli,
- (ii) elotuzumabi administrohet me një dozë prej 10 mg/kg intravenozisht (IV) në ditët 1, 8, 15 dhe 22 të cikleve 1 dhe 2, dhe pastaj administrohet me një dozë prej 20 mg/kg IV në ditën 1 të cikleve 3 dhe më tej, dhe
- (iii) deksametazoni administrohet me një dozë prej 28 mg gojarisht dhe 8 mg IV në ditët me dozim elotuzumabi (ditët 1, 8, 15 dhe 22 të cikleve 1 dhe 2 dhe në ditën 1 të cikleve 3 dhe më tej), dhe me një dozë prej 40 mg gojarisht në javë në javët pa dozim elotuzumabi në subjektet ≤ 75 vjeç, dhe administrohet me një dozë prej 8 mg gojarisht dhe 8 mg IV në ditët me dozim elotuzumabi (ditët 1, 8, 15 dhe 22 të cikleve 1 dhe 2 dhe në ditën 1 të cikleve 3 dhe më tej), dhe me një dozë prej 20 mg gojarisht në javë në javët pa dozim elotuzumabi në subjektet > 75 vjeç,

ku një cikël merret si 28 ditor.

11. Kombinacioni i regjimit terapeutik për përdorim sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 10, ku ky kombinacion sjell si rezultat pakësimin sinergjistik të barrës së tumorit, regresionit të tumorit, zhvillimit të tumorit, zvogëlimit të niveleve të proteinave M, qelizave plazmatike dhe/ose regresionit të kancerit në fjalë.

(11) **10431**

(97) EP3428194 / 18/08/2021

(96) 18183508.3 / 13/07/2018

(22) 08/09/2021

(21) AL/P/ 2021/657

(54) **PËRMIRËSIMI I MOLEKULËS POLIPEPTIDE ME SPECIFIKË TË DYFISHTË**
02/11/2021

(30) 102017115966 14/07/2017 DE; 102017119866 30/08/2017 DE; 102018108995 16/04/2018 DE;
201762532713 P 14/07/2017 US and 201862658318 P 16/04/2018 US

(71) Immatics Biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE

(72) HOFMANN, Martin (Geissweg 20, 72076 Tübingen); UNVERDORBEN, Felix (Möhringer Strasse 157, 70199 Stuttgart); BUNK, Sebastian (Gertrud-Baeumer-Str. 19/1, 72074 Tübingen); MAURER, Dominik (Fleinerweg 7, 72116 Moessingen)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një molekulë polipeptidike me specifikë të dyfishtë që përfshin një zinxhir të parë polipeptidik dhe një zinxhir të dytë polipeptidik, ku:

a) zinxhiri i parë polipeptidik përfshin

ai) një fushë të parë të ndryshueshme (VD1) të një antitrupi,

aii) një fushë të parë të ndryshueshme (VR1) të një receptori të qelizave T (TCR), dhe

aiii) një lidhës të parë (LINK1) që lidh fushat e sipërpërmendura;

b) zinxhiri i dytë polipeptidik përfshin

bi) një fushë të dytë të ndryshueshme (VR2) të një TCR,

bii) një fushë të dytë të ndryshueshme (VD2) të një antitrupi, dhe

bihi) një lidhës të dytë (LINK2) që lidh fushat e sipërpërmendura;

ku fusha e parë e ndryshueshme e sipërpërmendur (VD1) dhe fusha e dytë e ndryshueshme e sipërpërmendur (VD2) shoqërohen për të formuar një vend të parë lidhës (VD1)(VD2) që në mënyrë specifike lidh një antigjen të sipërfaqes së qelizës të një qelize imunitare humane;

ku fusha e parë e ndryshueshme (VR1) është një nga një fushë TCR $V\alpha$ dhe një fushë TCR $V\beta$, dhe fusha e dytë e ndryshueshme (VR2) është tjetra nga fusha TCR $V\alpha$ dhe fusha TCR $V\beta$, fusha e parë e ndryshueshme e sipërpërmendur (VR1) dhe fusha e dytë e ndryshueshme e sipërpërmendur (VR2) shoqërohen për të formuar një vend të dytë lidhës (VR1)(VR2) që në mënyrë specifike lidh një epitop peptid të shoqëruar me MHC;

ku dy zinxhirët polipeptidik të sipërpërmendur janë shkruar me fushat e artikulacionit IgG human dhe/ose fushat IgG Fc humane ose pjesë dimerizuese të tyre;

ku dy zinxhirët polipeptidik të sipërpërmendur lidhen nga lidhje kovalente dhe/ose jo kovalente midis fushave të artikulacionit dhe/ose fushave Fc të sipërpërmendura;

ku molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë është e aftë të lidhë njëkohësisht molekulën e sipërfaqes së qelizës dhe epitopin peptidik të lidhur me MHC; dhe

ku rendi i fushave të ndryshueshme në të dy zinxhirët polipeptidik është zgjedhur nga VD1-VR1 dhe VR2-VD2 ose VD2-VR2 dhe VR1-VD1.

2. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas pretendimit 1, ku sekuencat lidhëse LINK1 dhe/ose LINK2 përmbajnë të paktën një motiv të sekuencës të zgjedhur nga GGGS, GGGGS, TVLRT, TVSSAS, dhe TVLSSAS.

3. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 ose 2, ku zinxhirët polipeptidik të parë dhe të dytë të sipërpërmendur më tej përfshijnë të paktën një fushë artikulacion dhe një fushë Fc ose pjesë të tyre që rrjedhin nga IgG1, IgG2 ose IgG4 humane, ku në mënyrë të preferueshme fusha Fc e sipërpërmendur përfshin të paktën një mutacion heshtës me funksion efektor në sekuencën e SEQ ID No. 50 (ELLGGP) të IgG1 humane, në mënyrë të preferueshme ky mutacion heshtës me funksion efektor gjenerohet nga një ose më shumë prej mutacioneve E1P, L2V, L3A dhe jo mbetje në pozicionin 4 të SEQ ID No. 50.

4. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas pretendimit 3, ku fusha Fc e sipërpërmendur përfshin një fushë CH3 që përfshin të paktën një mutacion që lehtëson formimin e heterodimerëve, në mënyrë të preferueshme, ku mutacionet e sipërpërmendura përfshijnë mutacione të çelësit në bravë.

5. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 3 ose 4, ku fusha Fc e sipërpërmendur përfshin fushat CH2 dhe CH3 që përfshijnë të paktën dy mbetje cisteine shtesë.

6. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku fushat e sipërpërmendura VD1 dhe VD2 të prejardhura nga antitrupe shfaqin një lidhje disulfite të projektuar që prezanton një lidhje kovalente midis VD1 dhe VD2 dhe ku cisteinat e sipërpërmendura futen në rajonin kuadër (FR) 4 në rast të VL dhe rajonin kuadër 2 në rast të VH.

7. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku molekula e sipërfaqes së qelizës së sipërpërmendur njihet se nxit aktivizimin e qelizave imune, ose është

të paktën një e zgjedhur nga grupi i përbërë prej CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD94, CD90, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, FcεRI, TCRα/β dhe TCRγ/δ, HLA-DR, në mënyrë të preferueshme ku molekula e sipërfaqes së qelizës së sipërpërmendur është CD3γ, CD3δ ose CD3ε.

8. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku zinxhiri i parë polipeptidik përfshin SEQ ID No. 28, SEQ ID No. 29, dhe SEQ ID No. 30; dhe ku zinxhiri i dytë polipeptidik përfshin SEQ ID No. 31, SEQ ID No. 32, dhe SEQ ID No. 30.

9. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 3 deri në 8, ku rajoni Fc në zinxhirin e parë polipeptidik të sipërpërmendur përfshin SEQ ID No. 26 ose SEQ ID No. 47 (Fc1), dhe rajoni Fc në zinxhirin e dytë polipeptidik të sipërpërmendur përfshin SEQ ID No. 27 ose SEQ ID No. 48 (Fc2).

10. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë i pretendimit 1, ku zinxhiri i parë polipeptidik përfshin SEQ ID No. 16, SEQ ID No. 43, SEQ ID No. 45, SEQ ID No. 51, SEQ ID No. 53, SEQ ID No. 55, ose SEQ ID No. 57, dhe ku zinxhiri i dytë polipeptidik përfshin SEQ ID No. 17, SEQ ID 44, SEQ ID No. 46, SEQ ID No. 52, SEQ ID No. 54, SEQ ID No. 56, ose SEQ ID No. 58.

11. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku vendi i parë lidhës i sipërpërmendur (VD1)(VD2) që lidh antigenin e sipërfaqes së qelizës të qelizave imune të sipërpërmendura është e humanizuar; dhe/ose vendi i dytë lidhës i sipërpërmendur (VR1)(VR2) që lidh epitopin peptidik të shoqëruar me MHC të sipërpërmendur është i maturuar në afinitet dhe/ose i maturuar në stabilitet.

12. Një acid nukleik kodues për zinxhirin e parë polipeptidik dhe/ose zinxhirin e dytë polipeptidik sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ose një vektor shprehës që përfshin të paktën një prej acideve nukleike të sipërpërmendura.

13. Një qelizë pritëse që përfshin dhe në mënyrë opsionale shpreh një vektor siç përcaktohet në pretendimin 12.

14. Një kompozim farmaceutik që përfshin molekulën polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 12, ose qeliza sipas pretendimit 13, së bashku me një ose më shumë mbartës ose eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Molekula polipeptidike me specifikë të dyfishtë sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 12, qeliza sipas pretendimit 13, ose kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 14, për përdorim në trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi, në mënyrë të preferueshme për përdorim në parandalimin ose trajtimin e një sëmundjeje ose çrregullimi të zgjedhur nga kanceri, sëmundje infektive, dhe çrregullime imunologjike.

(11) **10432**

(97) EP3500593 / 25/08/2021

(96) 17739220.6 / 04/07/2017

(22) 08/09/2021

(21) AL/P/ 2021/658

(54) **RECEPTORË TË QELIZËS T DHE TERAPIA IMUNE E PËRDORIMIT TË TYRE**

02/11/2021

(30) 102016115246 17/08/2016 DE; 201662376059 P 17/08/2016 US and 201662376632 P 18/08/2016 US

(71) Immatics Biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tübingen, DE

(72) WALTER, Steffen (2901 Wroxton Road, Houston, Texas 77005); BUNK, Sebastian (Gertrud Baeumerstrasse 19/1, 72074 Tübingen); MAURER, Dominik (Fleinerweg 7, 72116 Moessingen); ALTEN, Leonie (Weissdornweg 14App. 161, 72076 Tübingen)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një konstrukt që njihet antitrop që lidhet specifiku dhe/ose në mënyrë selektive të një peptid antigjenik COL6A3 që ka sekuencën amino acide të treguar në SEQ ID NO: 58, ku konstruktin që njihet antitrop i sipërpërmendur përfshin rajonet plotësuese përcaktuese (CDRs)

- (i) sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2 dhe SEQ ID NO: 3, respektivisht, dhe sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO:8 dhe SEQ ID NO: 9, respektivisht, ose
- (ii) sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO:14 dhe SEQ ID NO: 15, respektivisht, dhe sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO:20 dhe SEQ ID NO: 21, respektivisht, ose
- (iii) sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO:26 dhe SEQ ID NO: 27, respektivisht, dhe sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO:32 dhe SEQ ID NO: 33, respektivisht;

ku konstruktin që njihet antitrop i sipërpërmendur përfshin sekuencat amino acide CDR respektive me jo më shumë se një, dy ose tre amino acide të modifikuara, ku amino acidi i modifikuar i sipërpërmendur është zgjedhur nga një futje, fshirje ose zëvendësim amino acid.

2. Një konstrukt që njihet antitrop që përfshin një receptor të qelizës T (TCR) ose fragment të tij që lidhet specifiku dhe/ose në mënyrë selektive të një peptid antigjenik COL6A3 që ka sekuencën amino acide siç tregohet në SEQ ID NO: 58, ku konstruktin që njihet antitrop i sipërpërmendur përfshin rajonet plotësuese përcaktuese (CDRs)

- (i) sekuencat CDR1, CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 1 dhe SEQ ID NO: 3, respektivisht, dhe sekuencat CDR1, CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 7 dhe SEQ ID NO: 9, respektivisht, ose
- (ii) sekuencat CDR1, CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 13 dhe SEQ ID NO: 15, respektivisht, dhe sekuencat CDR1, CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 19 dhe SEQ ID NO: 21, respektivisht, ose
- (iii) sekuencat CDR1, CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 25 dhe SEQ ID NO: 27, respektivisht, dhe sekuencat CDR1, CDR3 që kanë sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 31 dhe SEQ ID NO: 33, respektivisht;

ku konstruktin që njihet antitrop i sipërpërmendur përfshin sekuencat amino acide CDR respektive me jo më shumë se një, dy ose tre amino acide të modifikuara, ku amino acidi i modifikuar i sipërpërmendur është zgjedhur nga një futje, fshirje ose zëvendësim amino acid.

3. Konstruktin që njihet antitrop sipas pretendimit 2,

ku konstruktin që njihet antitrop i sipërpërmendur më tej përfshin CDR2 që ka sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 2 dhe CDR2 që ka sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 8, ose

CDR2 që ka sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 14 dhe CDR2 që ka sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 20, ose

CDR2 që ka sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 26 dhe CDR2 që ka sekuencën amino acide të SEQ ID NO: 32.

4. Konstruktin që njihet antitrop sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 ose 3, ku konstruktin që njihet antitrop është një antitrop, ose derivat ose fragment i tij, ose një receptor i qelizës T (TCR), ose një derivat ose fragment i tij; ose konstruktin që njihet antitrop i pretendimit 2, ku konstruktin që njihet antitrop është një TCR, ose një derivat ose fragment i tij.

5. Konstrukti që njeh antitrop sipas pretendimit 4, ku konstrukti që njeh antitrop i sipërpërmendur është një TCR me varg të vetëm (scTCR).

6. Konstrukti që njeh antitrop sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, që është një TCR ose një fragment i tij që përbëhet prej një rajoni të vargut të ndryshueshëm TCR alfa dhe një rajoni të vargut të ndryshueshëm TCR beta,

(i) ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR alfa i sipërpërmendur përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID No. 4, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 50% identitet ndaj sekuencës amino acide të SEQ ID No. 4 dhe ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR alfa përfshin sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 të SEQ ID NO: 1, 2 dhe 3, dhe

ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR beta i sipërpërmendur përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID No. 10, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 50% identitet ndaj sekuencës amino acide të SEQ ID NO: 10 dhe ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR beta përfshin sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 të SEQ ID NO: 7, 8 dhe 9, ose

(ii) ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR alfa i sipërpërmendur përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID No. 16, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 50% identitet ndaj sekuencës amino acide të SEQ ID No. 16 dhe ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR alfa përfshin sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 të SEQ ID NO: 13, 14 dhe 15, dhe

ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR beta i sipërpërmendur përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID No. 22, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 50% identitet ndaj sekuencës amino acide të SEQ ID NO: 22 dhe ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR beta përfshin sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 të SEQ ID NO: 19, 20 dhe 21, ose

(iii) ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR alfa i sipërpërmendur përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID No. 28, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 50% identitet ndaj sekuencës amino acide të SEQ ID No. 28 dhe ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR alfa përfshin sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 të SEQ ID NO: 25, 26 dhe 27, dhe

ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR beta i sipërpërmendur përfshin sekuencën amino acide të SEQ ID No. 34, ose një sekuencë amino acide që ka të paktën 50% identitet ndaj sekuencës amino acide të SEQ ID NO: 34 dhe ku rajoni i vargut të ndryshueshëm TCR beta përfshin sekuencat CDR1, CDR2 dhe CDR3 të SEQ ID NO: 31, 32 dhe 33.

7. Konstrukti që njeh antitrop sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku konstrukti që njeh antitrop i sipërpërmendur është një TCR dhe TCR e sipërpërmendur përfshin një varg TCR α dhe një TCR β ose një varg γ dhe një δ .

8. Konstrukti që njeh antitrop sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku konstrukti që njeh antitrop është një TCR, ose një fragment i tij, që përbëhet prej një vargu TCR α dhe një TCR β , ku TCR e sipërpërmendur më tej përfshin rajonin konstant që ka të paktën 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, ose 100% identitet sekuence ndaj një sekuence amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej vargut α dhe β sipas SEQ ID NO: 5 dhe 11, vargu α dhe β sipas SEQ ID NO: 17 dhe 23, dhe vargu α dhe β sipas SEQ ID NO: 29 dhe 35.

9. Një acid nukleik që kodon për një konstrukt që njeh antitrop sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8.

10. Një vektor që përfshin një acid nukleik sipas pretendimit 9.

11. Një qelizë pritëse që përfshin një konstrukt që njeh antitrop sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose një acid nukleik sipas pretendimit 9, ose një vektor sipas pretendimit 10, opsionalisht qeliza pritëse është një limfocit, në mënyrë të preferuar një limfocit T ose Paraardhës i limfocitit T, më shumë në mënyrë të preferuar një qelizë T CD4 ose CD8 pozitive.

12. Një kompozim farmaceutik që përfshin konstruktin që njeh antitrop sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose acidi nukleik sipas pretendimit 9, ose vektori sipas pretendimit 10, ose qeliza pritëse sipas pretendimit 11, dhe një mbartës, stabilizues dhe/ose eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.

13. Konstrukti që njeh antitrop sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ose një acid nukleik sipas pretendimit 9, ose një vektor sipas pretendimit 10, ose një qelizë pritëse sipas pretendimit 11, ose

kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 12, për përdorim në mjekësi, opsionalisht për përdorim në diagnozën, parandalimin, dhe/ose trajtimin e një sëmundje përhapëse.

14. Një metodë për prodhimin e një konstrukti specifik që njihet antigjen COL6A3 që shpreh linjë qelizore, që përfshin

- a. sigurimin e një qelize pritëse të përshtatshme,
- b. sigurimin e një konstrukti gjenetik që përfshin një sekuençë koduese që kodon konstruktin që njihet antitrop sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8,
- c. prezantimin të qeliza pritëse e sipërpërmendur të konstruktit gjenetik të sipërpërmendur,
- d. shprehjen e konstruktit gjenetik të sipërpërmendur nga qeliza pritëse e përshtatshme e sipërpërmendur.

15. Metoda sipas pretendimit 14, më tej që përfshin izolimin dhe pastrimin e konstruktit që njihet antitrop nga qeliza pritëse e përshtatshme dhe, opsionalisht, rindërtimin e konstruktit që njihet antitrop në një qelizë T.

(11) **10437**

(97) EP3370733 / 14/07/2021

(96) 16862825.3 / 02/11/2016

(22) 10/09/2021

(21) AL/P/ 2021/663

(54) **METODA TË AKTIVIZIMIT TË CD40 DHE BLOKIMI I PIKËS SË KONTROLLIT IMUN**

02/11/2021

(30) 201562249725 P 02/11/2015 US

(71) Board of Regents, The University of Texas System and Memgen, Inc.

210 West 7th Street, Austin, TX 78701, US ;12 Greenway Plaza, Suite 1100, Houston, TX 77046, US

(72) OVERWIJK, Willem, W. (1334 Rosalie St., Houston, TX 77004); SINGH, Manisha (11730 Red Hummingbird Dr., Houston, TX 77047); HWU, Patrick (3317 Plum St., Houston, TX 77005)

;CANTWELL, Mark (11525 Caminto La Bar 50, San Diego, CA 92126)

(74) Arben Kryeziu

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

(57)

1. Metodë in vitro për rritjen e funksionimit të një qelize imune, metodë e cila përfshin kontaktimin e kësaj qelize imune me të paktën një inhibitor të pikës së kontrollit dhe një polipeptid çimerik CD154, i cili përbëhet nga (a) një subdomain ekstracelular i CD154 human që lidhet me një receptor human CD154 dhe (b) një subdomain ekstracelular CD154 i CD154 jo-human që zëvendëson një vatër të çarjes të CD154 human, ku ai inhibitori i vetëm i pikës së kontrollit është një antitrop anti-PD-1 ose një antitrop anti-CTLA-4.
2. Metoda e pretendimit 1, ku rritja e funksionimit të një qelize imune përfshin rritjen e mbushjes, aktivizimit, shumimit dhe/ose aktivitetit citolitik të qelizave CD8 T, në mënyrë të preferueshme qelizat CD8 T janë qeliza CD8 T pozitive dhe qeliza (IFN γ)-pozitive (CD8⁺IFN γ ⁺) T interferon gama, ku subdomaini ekstracelular CD154 jo-humane është një subdomain ekstracelular CD154 i miut, ku më shumë se një inhibitor i pikës së kontrollit lidhet me qelizën imune në fjalë, ose ku polipeptidi çimerik CD154 lidhet me qelizën imune në fjalë.
3. Metoda e pretendimit 1 ose 2, ku polipeptidi çimerik CD154 përzgjidhet nga grupi që konsiston në faktorin stimulues imun 30 (SEQ ID NO. 1), në faktorin stimulues imun 31 (SEQ ID NO. 2), në faktorin stimulues imun 32 (SEQ ID NO. 3), në faktorin stimulues imun 33 (SEQ ID NO. 4), në

faktorin stimulues imun 34 (SEQ ID NO. 5), në faktorin stimulues imun 35 (SEQ ID NO. 6), në faktorin stimulues imun 36 (SEQ ID NO. 7), në faktorin stimulues imun 37 (SEQ ID NO. 8), në faktorin stimulues imun 38 (SEQ ID NO. 9), në faktorin stimulues imun 39 (SEQ ID NO. 10), në faktorin stimulues imun 40 (SEQ ID NO. 11), dhe në faktorin stimulues imun 41 (SEQ ID NO. 12), e preferueshme është që polipeptidi çimerik CD154 është faktori stimulues imun 35.

4. Metoda e çdonjerit prej pretendimeve 1– 3, ku polipeptidi çimerik CD154 lidhet me qelizën immune në fjalë (i) duke siguruar një regjion kodifikues për polipeptidin çimerik CD154 në një vektor të shprehjes dhe nën kontrollin e një nxitësi (promotori) aktiv në një qelizë eukariotike, dhe (ii) kultivimin e qelizës immune në fjalë dhe qelizës eukariotike në fjalë, në kushtet e mbështetjes të shprehjes së polipeptidit çimerik CD154 në fjalë, e preferueshme që kaseta shprehëse të jetë në një vektor viral, më e preferueshme që vektori viral të jetë një vektor adenoviral, një vektor retroviral, një vektor viral i ekzantemës (lisë), një vektor viral i herpesit, një vektor viral adeno-shoqërues, ose një vektor viral i poliomas, veçanërisht një vektor adenoviral.
5. Metoda e pretendimit 1, ku antagonisti aks lidhës i DP-1 përzgjidhet nga grupi që përbëhet nga një antagonist lidhës PD-1, një antagonist lidhës PDL1, e preferueshme antagonisti aks lidhës i PD-1 të jetë antagonisti lidhës PD-1.
6. Metoda e pretendimit 5, ku antagonisti lidhës PD-1 pengon lidhjen e PD-1 me PDL1 dhe/ose PDL2, ku antagonisti lidhës PD-1 është një antitruup monoklonal ose një fragment antigen lidhës i tij, ose ku antagonisti lidhës PD-1 është nivolumab, pembrolizumab, CT-011, BMS 936559, MPDL3280A ose AMP-224.
7. Një sasi efektive e të paktën një inhibitori të pikës së kontrollit dhe e një polipeptidi çimerik CD154 që përmban (a) një subdomain ekstracelular human CD154 që lidhet me një receptor human CD154 dhe (b) një subdomain ekstracelular jo-human CD154 që zëvendëson një vatër çarjeje të CD154 humane për t'u përdorur në trajtimin e kancerit tek një subjekt, ku të paktën frenuesi i pikës së kontrollit është një antitruup anti-PD-1 ose një antitruup anti-CTLA-4.
8. Sasia efektive e të paktën një inhibitori të pikës së kontrollit dhe një polipeptidi çimerik CD154 për t'u përdorur sipas pretendimit 7, ku polipeptidi çimerik CD154 merret përpara marrjes së inhibitorit imun të pikës së kontrollit, në të njëjtën kohë me marrjen e inhibitorit imun të pikës së kontrollit, ose pas marrjes së inhibitorit imun të pikës së kontrollit, ku polipeptidi çimerik CD154 dhe/ose inhibitori imun i pikës së kontrollit merren në mënyrë intravenoze, intraperitoneale, intratrakeale, intratumorale, intramuskulare, endoskopiale, intralezionale, nënëlkurë, subkutane, në mënyrë regjionale, ose me anë të injektimit ose perfuzionit direkt, ku kanceri është kancer i fshikëzës, kanceri i gjirit, kanceri i veshkës, karcinoma e qelizës skuamoze të kokës/qafës, karcinoma e qelizës skuamoze të mushkërisë, melanoma, kanceri i mushkërisë me qelizë jo të vogël (NSCLC), kanceri i ovarëve, kanceri pankreatik, kanceri i prostatës, kanceri i qelizës renale, kanceri i mushkërisë me qelizë të vogël (SCLC), kanceri i trefishtë negativ i gjirit, leucemia limfoblastike akute (ALL), leucemia myeloide akute (AML), leukemia limfocitike kronike (CLL), leucemia myeloide kronike (CML), limfoma e qelizës B të madhe (DLB-CL), limfoma folikulare, limfoma Hodgkin (HL), limfoma e qelizës mantle (MCL), myeloma multiple (MM), myeloid cell leukemia-1 protein (Mcl-1), sindroma myelodisplastike (MDS), limfoma e non-Hodgkin (NHL), ose limfoma limfocitike e vogël (SLL), e preferueshme nga kanceri është melanoma, më e preferueshme nga melanomat është melanoma metastatike, ose ku terapia e kombinuar përfshin të paktën edhe një agjent tjetër terapeutik, e preferueshme që ai agjenti terapeutik tjetër është kemoterapi, imunoterapi, kirurgji, radioterapi, ose bioterapi.

9. Sasia efektive e të paktën një inhibitori të pikës së kontrollit dhe një polipeptidi çimerik CD154 për t'u përdorur sipas pretendimit 7, ku numri i qelizave CD8- dhe i qelizave interferon gama ((IFN γ)-pozitiv (CD8⁺IFN γ ⁺) T është rritur tek subjekti respektiv me përpara administrimit të terapisë së kombinuar.
10. Sasia efektive e të paktën një inhibitori të pikës së kontrollit dhe një polipeptidi çimerik CD154 për t'u përdorur sipas pretendimit 9, ku qelizat CD8⁺IFN γ ⁺ T janë qeliza CD8⁺IFN γ ⁺ T antigen-spezifike të tumorit.
11. Sasia efektive e të paktën një inhibitori të pikës së kontrollit dhe një polipeptidi çimerik CD154 për t'u përdorur sipas pretendimit 10, ku qelizat antigen-spezifike të tumorit CD8⁺IFN γ ⁺ T janë qeliza të p15E- specifike CD8⁺IFN γ ⁺ T .
12. Sasia efektive e të paktën një inhibitori të pikës së kontrollit dhe një polipeptidi çimerik CD154 për t'u përdorur sipas pretendimit 11, ku qelizat p15E- specifike CD8⁺IFN γ ⁺ T përmbajnë të paktën 1.5 % të qelizave totale CD8⁺IFN γ ⁺ T në gjakun periferik të subjektit.
13. Sasia efektive e të paktën një inhibitori të pikës së kontrollit dhe një polipeptidi çimerik CD154 për t'u përdorur sipas pretendimit 7, ku polipeptidi çimerik CD154 sigurohet duke administruar tek subjekti në fjalë një regjion kodifikues për polipeptidin çimerik CD154 në një vektor të shprehjes dhe nën kontrollin e një nxitësi (promotori) aktiv në një qelizë eukariotike, e preferueshme që kaseta shprehëse të jetë në një vektor viral.
14. Sasia efektive e të paktën një inhibitori të pikës së kontrollit dhe një polipeptidi çimerik CD154 për t'u përdorur sipas çdonjerit prej pretendimeve 1-13, ku subjekti në fjalë është një subjekt human.

(11) **10434**

(97) EP3612146 / 16/06/2021

(96) 18719243.0 / 09/04/2018

(22) 13/09/2021

(21) AL/P/ 2021/668

(54) **NJË VESHJE**

02/11/2021

(30) 201705748 20/04/2017 GB

(71) Greenburg UK Limited

The Hollies Hay-A-Park, Knaresborough, Yorkshire HG5 0RH, GB

(72) BURGOYNE, Myles Cowburn (8 Butt Hedge Long Marston, York Yorkshire YO26 7LW) ;GREEN, Christopher Maidment (The Hollies Hay-A-Park Ferrensby, Knaresborough Yorkshire HG5 0RH)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57)

1. Një veshje (500) për lëvizjen e një personi me aftësi të kufizuara, që përfshin:
një pjesë trupore që vishet (502) në formën e një fustani që ka një qafë (503), një zonë të shpatullave (505), një pjesë të belit dhe një fund të poshtëm (513) në lidhje me një person që vesh një veshje; dhe një pjesë mbështetëse (504) që përfshin një shumicë elementesh bashkëngjites (506,510,512) të lidhura me një pajisje ngritëse, **karakterizuar në atë që** pjesa mbështetëse (504) është e fiksuar në një sipërfaqe të jashtme të një pjesë të pasme (515) të pjesës së trupit (502) dhe shtrihet nga rajoni i qafës në rajonin e poshtëm të pjesës së trupit dhe në mënyrë të konsiderueshme në anën e pasme të pjesës së trupit, dhe ku pjesa mbështetëse përfshin një element shpinë të zgjatur dhe të shtrirë në mënyrë gjatësore (514) i vendosur në qendër përgjatë pjesës së pasme të pjesës së trupit për t'u hedhur në mënyrë thelbësore në një plan sagital të veshjes, dhe ku shumësia e elementeve të bashkëngjites përfshin një palë të parë të elementeve të zgjatur të bashkëngjites (510) që shtrihen nga jashtë në drejtime anësore të kundërta nga elementi i shtyllës kurrizore në lidhje me planin sagital dhe proksimal të pjesës së poshtme të pjesës së trupit, një palë e dytë elementeve të zgjatur e bashkëngjites (512) që shtrihen nga jashtë në drejtime të kundërta anësore nga elementi i shtyllës kurrizore në lidhje me planin sagital dhe në zonën proksimale të belit të pjesës së trupit, dhe një palë e tretë e elementeve të zgjatur të bashkëngjites (506) secila që shtrihet në mënyrë thelbësore gjatësore nga njëra anë përkatëse të elementit të shtyllës kurrizore në lidhje me planin sagital dhe rajonin proksimal të shpatullave të pjesës së trupit, dhe ku secili element i bashkëngjites (506,510,512) përfshin një zonë të parë fundore që shtrihet nga elementi i shtyllës kurrizore dhe një zonë të dytë të lirë fundore për t'u lidhur me një pajisje ngritëse.
2. Veshja siç pretendohet në pretendimin 1, ku secili element i bashkëngjites (506,510,512) në mënyrë thelbësore ngjitet nga një zonë relativisht e gjerë e skajit të parë në një rajon relativisht të ngushtë të skajit të dytë.
3. Veshja siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2, ku rajoni i dytë i skajit përmban një element bashkues për bashkimin e elementit përkatës të bashkëngjites (506,510,512) me një pajisje ngritëse.
4. Veshja siç pretendohet në çdo pretendim të mëparshëm, që përfshin një palë elemente të tjera bashkëngjites (508) secila që shtrihet në mënyrë thelbësore në mënyrë gjatësore nga njëra anë përkatëse e elementit të shtyllës kurrizore në lidhje me planin sagital dhe në zonën proksimale të sqetullës (509) të pjesës së trupit.
5. Veshja siç pretendohet në çdo pretendim të mëparshëm, ku pjesa e trupit përfshin pjesë mënge (507).
6. Veshja siç pretendohet në çdo pretendim të mëparshëm, ku elementi i shtyllës kurrizore dhe elementët e bashkëngjites janë integrale të tilla që pjesa mbështetëse të jetë një copë.
7. Përdorimi i një veshjeje siç pretendohet në çdo pretendim të mëparshëm për të lëvizur një person me aftësi të kufizuara me një pajisje ngritëse.
8. Një sistem për lëvizjen e një personi me aftësi të kufizuara, që përfshin:
një veshje (500) sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 6; dhe një hobe mbështetëse (600) që përfshin një palë pjese mbështetëse të këmbëve (650) dhe një pjesë mbështetëse të pasme (662), ku secila pjesë mbështetëse e këmbës është e lidhur ose e lidhshme me pjesën e mbështetjes së pasme dhe ku hobeja mbështetëse është e lidhur me të paktën një palë (508) të elementeve të bashkëngjites (506,508,510,512) të veshjes.
9. Sistemi siç pretendohet në pretendimin 8, ku secila pjesë mbështetëse e këmbës (650) është e lidhur ose e lidhshme me pjesën e mbështetjes së pasme (662) nga një prej dy zonave lidhëse përkatëse, secila që përmban të paktën një element lidhës (658) për të lidhur hoben mbështetës në njërën përkatëse nga të paktën një palë (508) të elementeve të bashkëngjites së përmendur.
10. Sistemi siç pretendohet në pretendimin 9, ku secili rajon lidhës është përshtatur për të lidhur një zonë fundore të parë të njërit prej pjesëve mbështetëse të këmbës (650) me një zonë fundore përkatëse të pjesës mbështetëse të pasme (662) dhe për të lidhur hoten mbështetëse (600) në të paktën një palë (508) të elementeve të bashkëngjitur të përmendur.
11. Sistemi siç pretendohet në pretendimin 10, ku secili rajon lidhës përfshin tre shirita lidhës që shtrihen nga një element unazor i përbashkët (654) për të përcaktuar një zonë lidhëse në thelb në formë Y.

12. Sistemi siç pretendohet në secilin nga pretendimet 8 deri në 11, që përfshin më tej një shumicë shiritash ngritës (680,682) për lidhjen e hobeve mbështetëse (600) dhe një palë të tjera (506) të elementeve të bashkëngjitjes të pjesës mbështetëse (504) të veshjes për një ngritëse.

13. Sistemi siç pretendohet në secilin nga pretendimet 8 deri në 12, ku secila nga të paktën një palë (508) e elementeve të bashkëngjitjes shtrihet në mënyrë thelbësore në mënyrë gjatësore nga njëra anë përkatëse e elementit të shtyllës kurrizore në lidhje me planin sagital dhe në zonën proksimale të sqetullës (509) të pjesës së trupit (502).

14. Sistemi siç pretendohet në secilin nga pretendimet 8 deri në 13, që përfshin më tej një ngritëse (350).

(11) **10435**

(97) EP3523287 / 01/09/2021

(96) 17784507.0 / 02/10/2017

(22) 14/09/2021

(21) AL/P/ 2021/669

(54) **PËRBËRËSIT BENZO[B]TIOFENË SI AGONISTË TË STING**

02/11/2021

(30) 201662404062 P 04/10/2016 US

(71) Merck Sharp & Dohme Corp.

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

(72) CUMMING, Jared, N. (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727);

HENDERSON, Timothy, J. (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727); ALTMAN,

Michael, D. (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727); CASH, Brandon, D. (33

Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727); CHANG, Wonsuk (2000 Galloping Hill

Road, Kenilworth, New Jersey 07033); HAIDLE, Andrew, M. (33 Avenue Louis Pasteur, Boston,

Massachusetts 02115-5727); JEWELL, James, P. (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts

02115-5727); LARSEN, Matthew, A. (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727);

LIANG, Rui (4 Schindler Court, East Brunswick, New Jersey 08816); LIM, Jongwon (33 Avenue Louis

Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727); LU, Min (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts

02115-5727); OTTE, Ryan, D. (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727); SIU,

Tony (33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727); TROTTER, Benjamin Wesley (33

Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727); TYAGARAJAN, Sriram (2000 Galloping

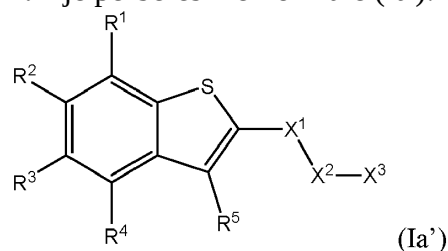
Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033)

(74) Fatos DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me Formulë (Ia'):



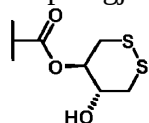
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku;

R¹ përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, F, C₁-C₃ alkil, dhe C₁-C₃ haloalkil;

R² përzgjidhet nga grupi i përbërë nga halogjen, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ haloalkil, OC₁-C₃ alkil, OC₁-C₃ haloalkil, OH, C₂-C₃ alkenil, C₂-C₃ alkinil, N(C₁-C₃ alkil)₂, NH(C₁-C₃ alkil), SC₁-C₃ alkil;

R³ përzgjidhet nga grupi i përbërë nga halogjen, C₁-C₃ alkil, C₁-C₃ haloalkil, OC₁-C₃ alkil, OC₁-C₃ haloalkil, OH, C₂-C₃ alkenil, C₂-C₃ alkinil, N(C₁-C₃ alkil)₂, NH(C₁-C₃ alkil), SC₁-C₃ alkil;

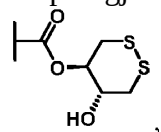
R^4 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, F, C_1 - C_4 alkil, dhe C_1 - C_3 haloalkil;
 R^5 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, F, Cl, OR^6 , C_1 - C_3 alkil, dhe C_1 - C_3 haloalkil;
 çdo R^6 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C_1 - C_4 alkil, dhe C_1 - C_4 haloalkil;
 X^1 është C(O);
 X^2 është CHR^8CHR^8 ;
 X^3 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga $COOR^6$,



SO_2R^6 , dhe $C(O)N(R^9)_2$, ku çdo R^9 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, $COOR^6$, dhe SO_2R^6 ;
 çdo R^8 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_4 alkil i zëvendësuar me OH, C_1 - C_4 alkil i zëvendësuar me OC_1 - C_3 alkil, dhe C_3 - C_6 cikloalkil, dhe ku jodetyrimisht 2 R^8 merren së bashku me atomet te të cilët bashkohen (fqinjëzohen), për të formuar një unazë të bashkuar (shkrirë) 3-deri 6-anëtarëshe;
 ku kur X^1 - X^2 - X^3 është X^1 - CHR^8CH_2 - X^3 , të paktën një nga R^2 dhe R^3 nuk përzgjidhet nga grupi i përbërë nga halogjen, OC_1 - C_3 alkil, OC_1 - C_3 haloalkil, OH, C_1 - C_3 alkil, dhe C_1 - C_3 haloalkil.

2. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku;

R^1 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H dhe F;
 R^2 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C=CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , dhe $NHCH_3$;
 R^3 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C=CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , dhe $NHCH_3$;
 R^4 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H dhe F;
 R^5 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H dhe Cl;
 çdo R^6 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C_1 - C_4 alkil, dhe C_1 - C_4 haloalkil;
 X^1 është C(O);
 X^2 është CHR^8CHR^8 ;
 X^3 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga $COOH$, $COOC(CH_3)_3$, dhe

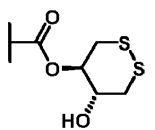


dhe;

çdo R^8 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H dhe C_1 - C_4 alkil.

3. Përbërësi sipas pretendimit 1, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku;

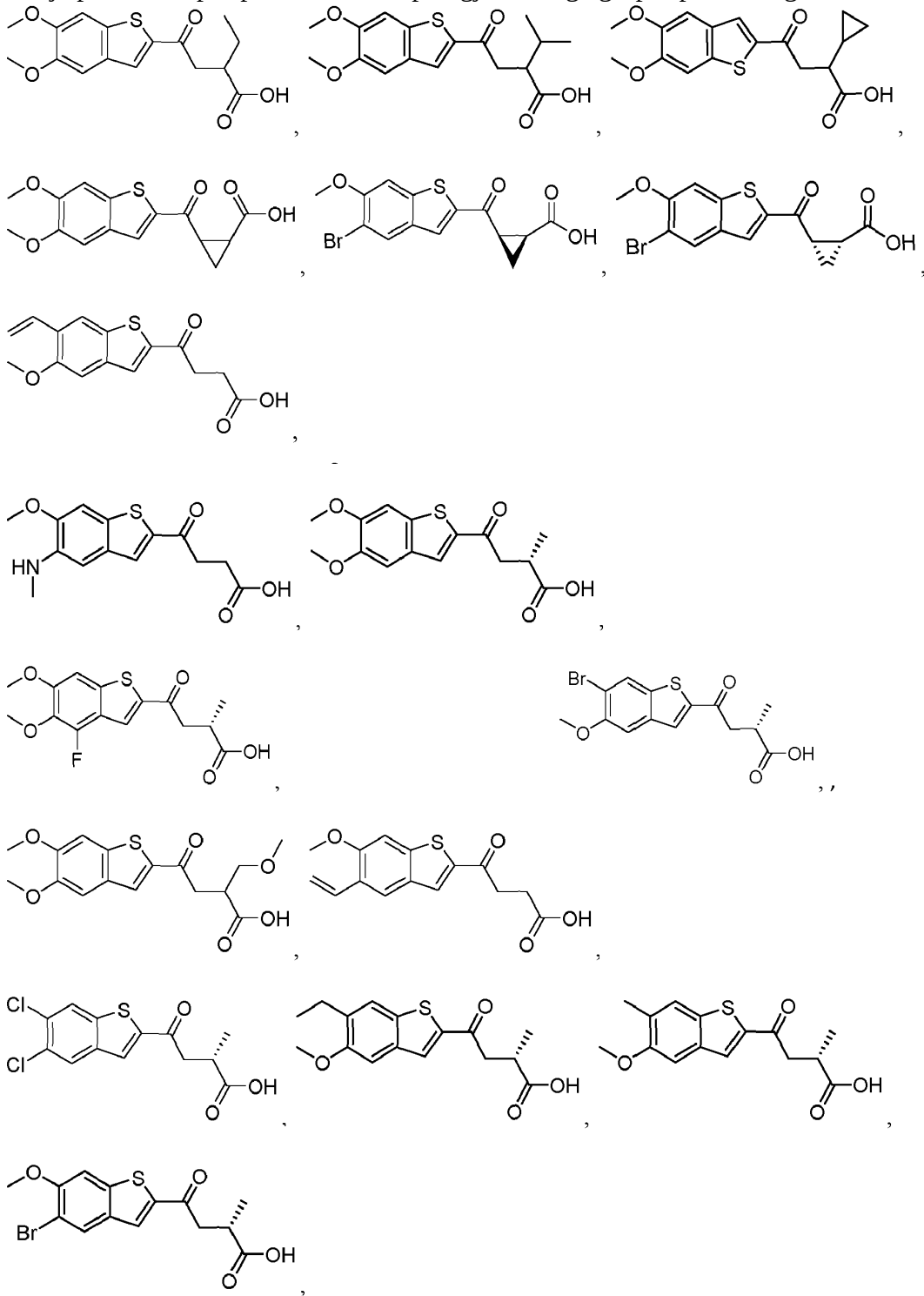
R^1 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H dhe F;
 R^2 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C=CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , dhe $NHCH_3$;
 R^3 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C=CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 , dhe $NHCH_3$;
 R^4 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H dhe F;
 R^5 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga H dhe Cl;
 çdo R^6 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë nga H, C_1 - C_4 alkil, dhe C_1 - C_4 haloalkil;
 X^1 është C(O);
 X^2 është CHR^8CHR^8 ;
 X^3 përzgjidhet nga grupi i përbërë nga $COOH$, $COOC(CH_3)_3$, dhe

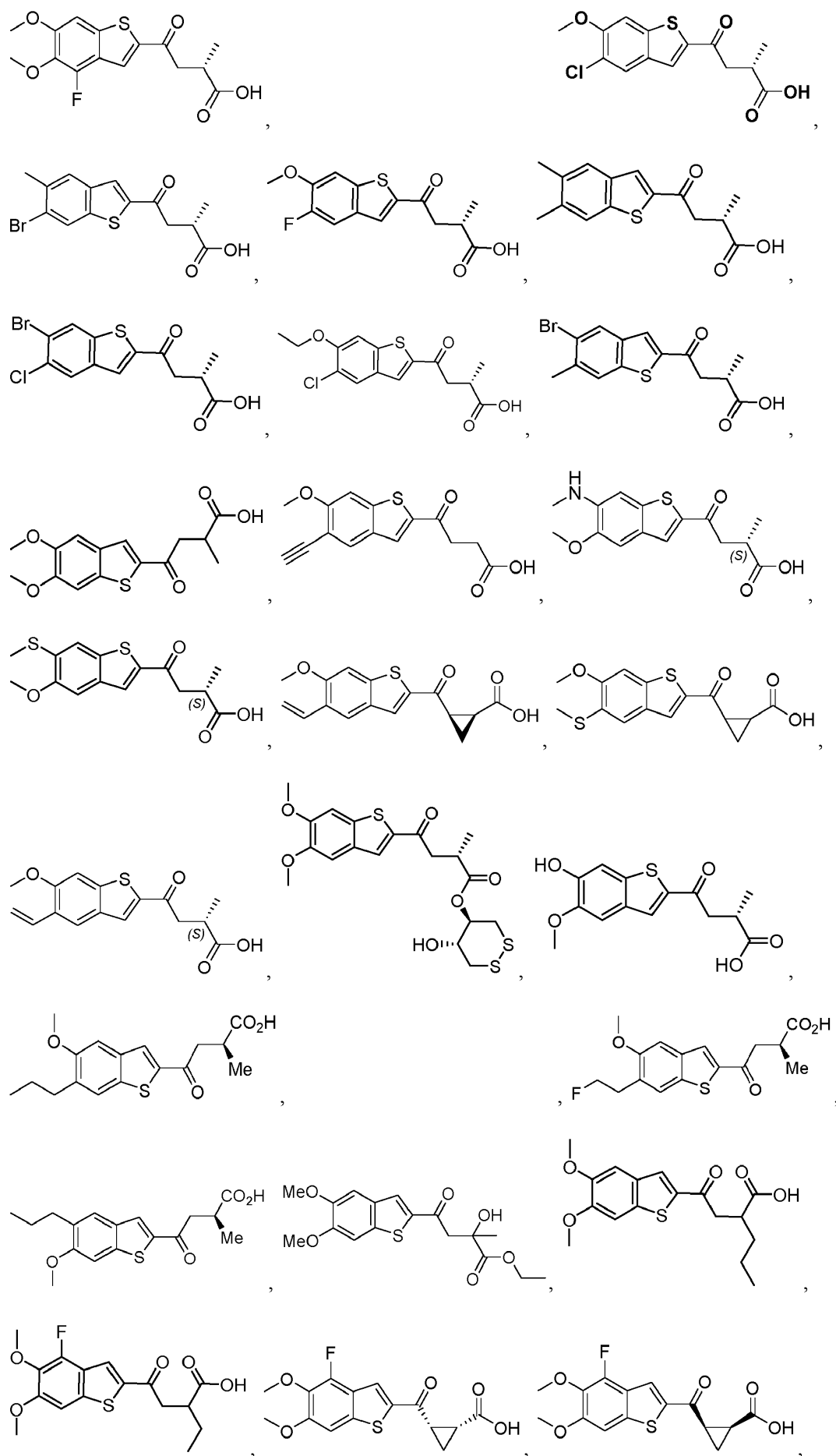


dhe;

2 R⁸ merren së bashku me atomet te të cilët bashkohen, për të formuar një unazë të bashkuar 3-deri 6-anëtarëshe.

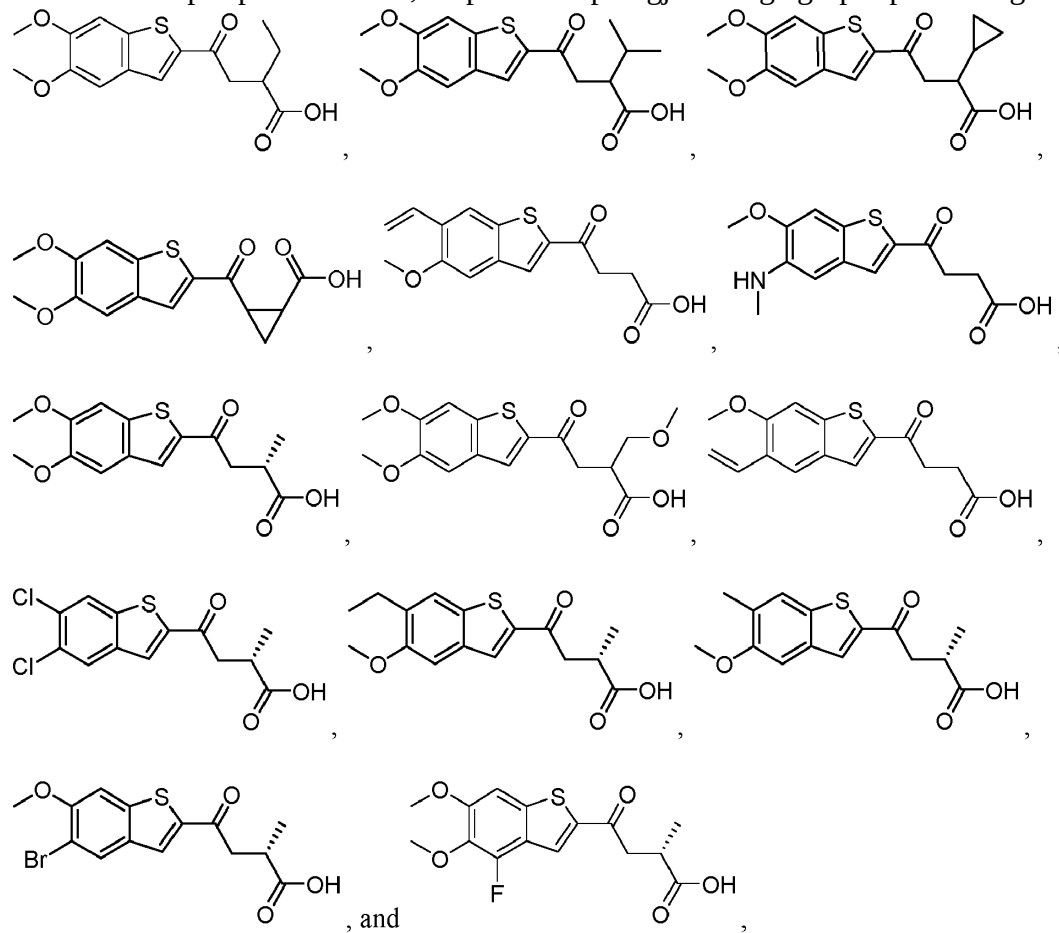
4. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:





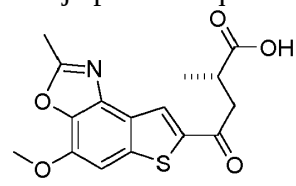
dhe, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

5. Përbërësi sipas pretendimit 4, ku përbërësi përzgjidhet nga grupi i përbërë nga:



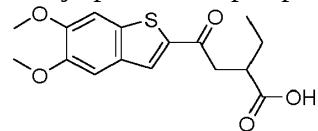
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

6. Një përbërës që është;



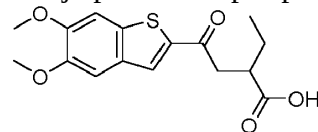
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

7. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga

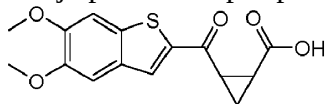


dhe kripa farmaceutikisht e pranueshme e tij.

8. Një përbërës sipas pretendimit 7 që është:

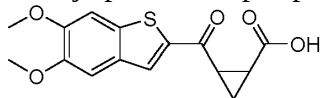


9. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga

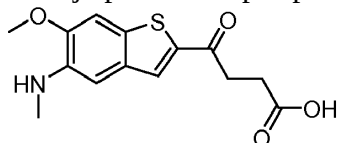


dhe krija farmaceutikisht e pranueshme e tij.

10. Një përbërës sipas pretendimit 9 i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga

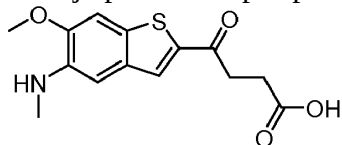


11. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga

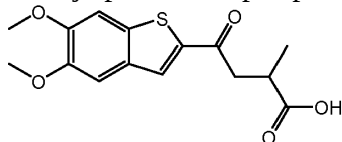


dhe krija farmaceutikisht e pranueshme e tij.

12. Një përbërës sipas pretendimit 11 që është:

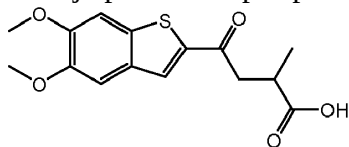


13. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga

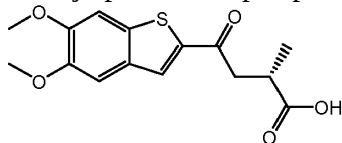


dhe krija farmaceutikisht e pranueshme e tij.

14. Një përbërës sipas pretendimit 13 që është:

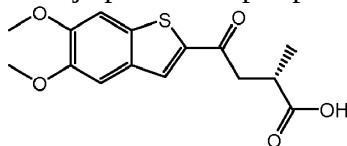


15. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga

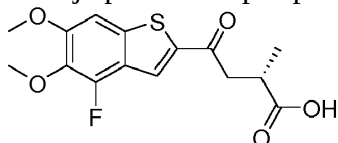


dhe krija farmaceutikisht e pranueshme e tij.

16. Një përbërës sipas pretendimit 15 që është:

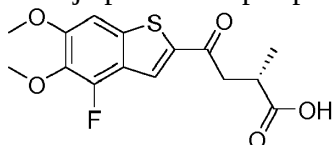


17. Një përbërës sipas pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga



dhe kripa farmaceutikisht e pranueshme e tij.

18. Një përbërës sipas pretendimit 17 që është:



19. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 18, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në terapi.

20. Një përbërje farmaceutike, ku kjo përbërje farmaceutike përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 18, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

21. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 18, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim në mjekimin e një çrregullimi të riprodhimit të qelizave.

22. Një përbërës, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, për përdorim sipas pretendimit 21, ku çrregullimi i riprodhimit të qelizave është kanceri.

23. Një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 20 për përdorim në mjekimin e një çrregullimi të riprodhimit të qelizave.

24. Një përbërje farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 23, ku çrregullimi i riprodhimit të qelizave është kanceri.

25. Një kombinacion që përmban një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 18, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij dhe një ose më shumë agjentë aktivë shtesë.

26. Një kombinacion sipas pretendimit 25, ku këta një ose më shumë agjentë aktivë shtesë përzgjidhen nga grupi i përbërë nga përbërës agonistë STING, përbërës anti-viral, antigjene, ndihmësa (adjuvants), agjentë anti-kancer, CTLA-4, LAG-3 dhe antagonist të rrugës PD-1, lipide, liposome, peptide, agjentë citotoksikë, agjentë kemoterapeutikë, linja qelizore imunomodulatore, frenues (pengues) të pikave të kontrollit, frenues të receptorit të faktorit të rritjes endoteliale vaskulare (VEGF), frenues të topoizomerazës II, frenues të zbutjes (lëmimit), agjentë alkilatues, antibiotikë kundër tumorit, anti-metabolitë, retinoidë, dhe agjentë imunomodulues duke përfshirë, por pa u kufizuar në, vaksinat kundër kancerit.

27. Një kombinacion sipas pretendimit 25, ku agjenti aktiv shtesë është pembrolizumabi.

28. Një kombinacion sipas cilitdo prej pretendimeve 25 deri 27, ku përbërësi ose kripa e sipërpërmendur dhe një ose më shumë agjentë aktivë shtesë të sipërpërmendur administrohen ndarazi.

(11) **10433**

(97) EP3386997 / 30/06/2021

(96) 16822917.7 / 09/12/2016

(22) 15/09/2021

(21) AL/P/ 2021/677

(54) **KOMPONIME PLATINI TË FUNKSIONALIZUARA ME MONOMALEIMIDE PËR TERAPINË E KANCERIT**

02/11/2021

(30) 15198739 09/12/2015 EP

(71) Medizinische Universität Wien and Universität Wien

Spitalgasse 23, 1090 Wien, AT ;Universitätsring 1, 1010 Vienna, AT

(72) KOWOL, Christian (Einwangasse 6/14, 1140 Wien); HEFFETER, Petra (Landstrasser Hauptstrasse 121/2, 1030 Wien); BERGER, Walter (Hütteldorferstrasse 227/5, 1140 Wien); KEPLER, Bernhard K.

(Dr. Baumgartnerstrasse 18, 1291 Gaweinstal); MAYR, Josef (Sandauergasse 2/37, 1210 Wien)

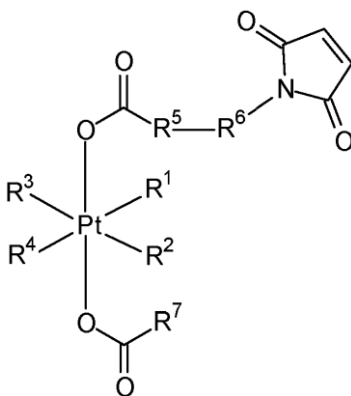
;PICHLER, Verena (Antonigasse 54/14, 1180 Wien)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57)

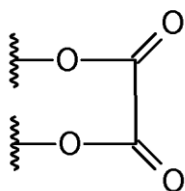
1. Një komponim i formulës (I) si vijon



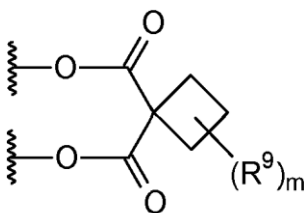
(I)

ku:

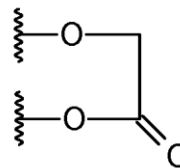
R¹ dhe R² janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (A1), (A2) ose (A3):



(A1)

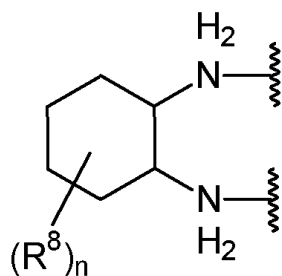


(A2)

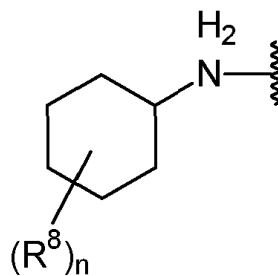


(A3);

R^3 dhe R^4 janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (B1), ose R^3 është një grup funksional (B2) dhe R^4 është $=NH_3$, ose R^3 dhe R^4 janë secili $-NH_3$:



(B1)



(B2);

R^5 është $-N(R^{51})-$ ose $-CH_2-$;

R^{51} është hidrogjen ose C_{1-8} alkil;

R^6 është C_{1-8} alkilen, ku një ose dy njësi $-CH_2-$ të përfshira në të përmendurin C_{1-8} alkilen janë secila opsionalisht të zëvendësuar nga një grup i përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga $-O-$, $-CO-$, $-C(=O)O-$, $-O-C(=O)-$, $-N(R^{61})-$, $-N(R^{61})-CO-$, $-CO-N(R^{61})-$, arilen, dhe heteroarilen, ku i përmenduri arilen dhe i përmenduri heteroarilen janë secili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë grupe R^{62} ;

secili R^{61} është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga hidrogjeni dhe C_{1-8} alkil;

secili R^{62} është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_{1-8} alkil, C_{2-8} alkenil, C_{2-8} alkinil, $-(C_{0-3}$ alkilen)-OH, $-(C_{0-3}$ alkilen)-O(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-SH, $-(C_{0-3}$ alkilen)-S(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-NH₂, $-(C_{0-3}$ alkilen)-NH(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-halogjen, $-(C_{0-3}$ alkilen)-(C_{1-8} haloalkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-CF₃, $-(C_{0-3}$ alkilen)-CN, $-(C_{0-3}$ alkilen)-CHO, $-(C_{0-3}$ alkilen)-CO-(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-COOH,

$-(C_{0-3}$ alkilen)-CO-O-(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-O-CO-(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-CO-NH₂,

$-(C_{0-3}$ alkilen)-CO-NH(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-CO-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-NH-CO-(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-N(C_{1-8} alkil)-CO-(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-SO₂-NH₂,

$-(C_{0-3}$ alkilen)-SO₂-NH(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$ alkilen)-SO₂-N(C_{1-8} alkil)(C_{1-8} alkil), $-(C_{0-3}$

alkilen)-NH-SO₂-(C_{1-8} alkil), dhe $-(C_{0-3}$ alkilen)-N(C_{1-8} alkil)-SO₂-(C_{1-8} alkil);

R^7 është përzgjedhur nga hidrogjeni, C_{1-8} alkil, C_{2-8} alkenil, C_{2-8} alkinil, cikloalkil, heterocikloalkil, aril, heteroaril, $-O-(C_{1-8}$ alkil), $-O-(C_{2-8}$ alkenil), $-O-(C_{2-8}$ alkinil), $-O$ -cikloalkil,

$-O$ -heterocikloalkil, $-O$ -aril, $-O$ -heteroaril, $-N(R^{71})-(C_{1-8}$ alkil), $-N(R^{71})-(C_{2-8}$ alkenil),

$-N(R^{71})-(C_{2-8}$ alkinil), $-N(R^{71})$ -cikloalkil, $-N(R^{71})$ -heterocikloalkil, $-N(R^{71})$ -aril, dhe

$-N(R^{71})$ -heteroaril, ku i përmenduri C_{1-8} alkil ose grupi funksional C_{1-8} alkil i përfshirë në secilin prej grupeve të lartpërmendura, i përmenduri C_{2-8} alkenil ose grupi funksional C_{2-8} alkenil i përfshirë në secilin prej grupeve të lartpërmendura, dhe i përmenduri C_{2-8} alkinil ose grupi funksional C_{2-8} alkinil i përfshirë në secilin prej grupeve të lartpërmendura janë secili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë grupe R^{72} , dhe për më tej ku cikloalkili i përmendur ose grupi funksional cikloalkil i përmendur i përfshirë në secilin prej grupeve të lartpërmendur, heterocikloalkili i përmendur ose grupi funksional heterocikloalkil i përfshirë në secilin prej grupeve të lartpërmendur, arili i përmendur ose grupi funksional aril i përfshirë në secilin prej grupeve të lartpërmendura, dhe heteroarili i përmendur ose grupi funksional heteroaril i përfshirë në secilin prej grupeve të lartpërmendura janë secili opsionalisht të zëvendësuar me një ose më shumë grupe R^{73} ;

secili R^{71} është në mënyrë të pavarur i përzgjedhur nga hidrogjeni dhe C_{1-8} alkil;

secili R^{72} është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga $-OH$, $-O(C_{1-8}$ alkil), $-SH$,

$-S(C_{1-8}$ alkil), $-NH_2$, $-NH(C_{1-8}$ alkil), $-N(C_{1-8}$ alkil)(C_{1-8} alkil), halogjen, C_{1-8} haloalkil, $-CF_3$,

$-CN$, $-CHO$, $-CO-(C_{1-8}$ alkil), $-COOH$, $-CO-O-(C_{1-8}$ alkil), $-OCO-(C_{1-8}$ alkil), $-CO-NH_2$,

-CO-NH(C₁₋₈ alkil), -CO-N(C₁₋₈ alkil)(C₁₋₈ alkil), -NH-CO-(C₁₋₈ alkil), -N(C₁₋₈ alkil)-CO-(C₁₋₈ alkil), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈ alkil), -SO₂-N(C₁₋₈ alkil)(C₁₋₈ alkil), -NH-SO₂-(C₁₋₈ alkil), dhe -N(C₁₋₈alkil)-SO₂-(C₁₋₈ alkil);

secili R⁷³ është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga C₁₋₈ alkil, C₂₋₈ alkenil, C₂₋₈ alkinil, -(C₀₋₃ alkilen)-OH, -(C₀₋₃ alkilen)-O(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-SH, -(C₀₋₃ alkilen)-S(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-NH₂, -(C₀₋₃ alkilen)-NH(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-N(C₁₋₈ alkil)(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-halogjen, -(C₀₋₃ alkilen)-(C₁₋₈ haloalkil), -(C₀₋₃ alkilen)-CF₃, -(C₀₋₃ alkilen)-CN, -(C₀₋₃ alkilen)-CHO, -(C₀₋₃ alkilen)-CO-(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-COOH,

-(C₀₋₃ alkilen)-CO-O-(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-O-CO-(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-CO-NH₂,

-(C₀₋₃ alkilen)-CO-NH(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-CO-N(C₁₋₈ alkil)(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-NH-CO-(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-N(C₁₋₈ alkil)-CO-(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-SO₂-NH₂,

-(C₀₋₃ alkilen)-SO₂-NH(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃ alkilen)-SO₂-N(C₁₋₈ alkil)(C₁₋₈ alkil), -(C₀₋₃

alkilen)-NH-SO₂-(C₁₋₈ alkil), dhe -(C₀₋₃ alkilen)-N(C₁₋₈ alkil)-SO₂-(C₁₋₈ alkil);

secili R⁸ është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga C₁₋₈ alkil, C₂₋₈ alkenil, C₂₋₈ alkinil, -OH, -O-(C₁₋₈ alkil), -SH, -S-(C₁₋₈ alkil), -NH₂, -NH(C₁₋₈ alkil), -N(C₁₋₈alkil)(C₁₋₈ alkil), halogjen, C₁₋₈ haloalkil, -CF₃, -CN, -CHO, -CO-(C₁₋₈ alkil), -COOH, -CO-O-(C₁₋₈ alkil),

-O-CO-(C₁₋₈ alkil), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₈ alkil), -CO-N(C₁₋₈ alkil)(C₁₋₈ alkil), -NH-CO-(C₁₋₈ alkil), -N(C₁₋₈alkil)-CO-(C₁₋₈ alkil), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈ alkil), -SO₂-N(C₁₋₈

alkil)(C₁₋₈ alkil), -NH-SO₂-(C₁₋₈ alkil), dhe -N(C₁₋₈alkil)-SO₂-(C₁₋₈ alkil);

secili R⁹ është përzgjedhur në mënyrë të pavarur nga C₁₋₈ alkil, C₂₋₈ alkenil, C₂₋₈ alkinil, -OH, -O-(C₁₋₈ alkil), -SH, -S-(C₁₋₈ alkil), -NH₂, -NH(C₁₋₈ alkil), -N(C₁₋₈alkil)(C₁₋₈ alkil), halogjen, C₁₋₈ haloalkil, -CF₃, -CN, -CHO, -CO-(C₁₋₈ alkil), -COOH, -CO-O-(C₁₋₈ alkil),

-O-CO-(C₁₋₈ alkil), -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₈ alkil), -CO-N(C₁₋₈ alkil)(C₁₋₈ alkil), -NH-CO-(C₁₋₈ alkil), -N(C₁₋₈ alkil)-CO-(C₁₋₈ alkil), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈ alkil), -SO₂-N(C₁₋₈

alkil)(C₁₋₈ alkil), -NH-SO₂-(C₁₋₈ alkil), dhe -N(C₁₋₈alkil)-SO₂-(C₁₋₈ alkil);

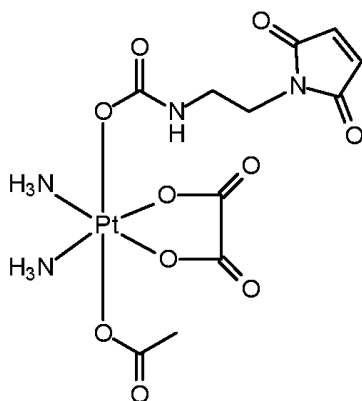
n është një numër i plotë nga 0 deri në 8; dhe

m është një numër i plotë nga 0 deri në 6;

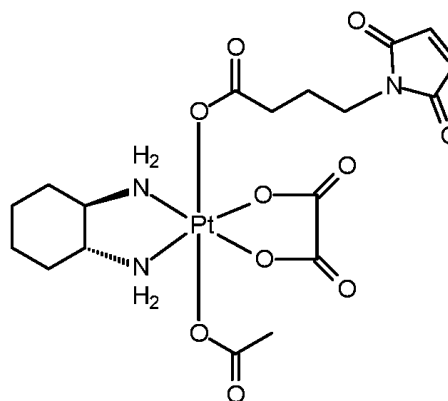
ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm;

dhe për më tej ku:

- (i) R¹ dhe (R²) bashkohen sëbashku për të formuar një grup funksional (A2) ose (A3); ose
- (ii) R³ dhe R⁴ janë bashkuar për të formuar një grup funksional (B1), dhe n është 1, 2, 3 ose 4; ose
- (iii) R³ është një grup funksional (B2) dhe R⁴ është -NH₃; ose
- (iv) R¹ dhe R² janë bashkuar për të formuar një grup funksional (A1), R³ dhe R⁴ janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (B1), R⁵ është -NH-, dhe R⁶ është -(CH₂)₂-; ose
- (v) komponimi i formulës (I) është një komponim që ka njërën nga formulat vijuese



17



22

ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm.

2. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^1 dhe R^2 bashkohen sëbashku për të formuar një grup funksional (A2), dhe ku R^3 dhe R^4 janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (B1).

3. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^1 dhe R^2 janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (A2), dhe ku R^3 dhe R^4 janë secili $-NH_3$.

4. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^1 dhe R^2 janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (A3).

5. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^3 është një grup funksional (B2), R^4 është $-NH_3$, dhe R^1 dhe R^2 janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (A1) ose (A2).

6. Komponimi i pretendimit 1 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^1 dhe R^2 janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (A1), R^3 dhe R^4 janë bashkuar sëbashku për të formuar një grup funksional (B1), R^5 është $-NH-$, dhe R^6 është $-(CH_2)_2-$.

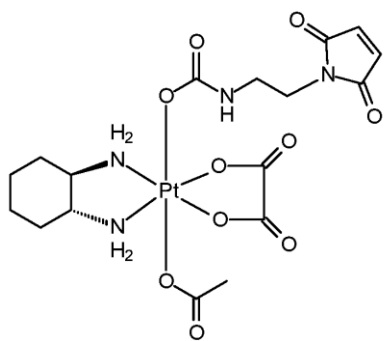
7. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^5 është $-NH-$, $-N(-CH_3)-$ ose $-N(-CH_2CH_3)-$ dhe/ose ku R^6 është përzgjedhur nga $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, dhe $-(CH_2)_5-$.

8. Komponimi i pretendimit 7 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^5 është $-NH-$, dhe R^6 është $-(CH_2)_2-$.

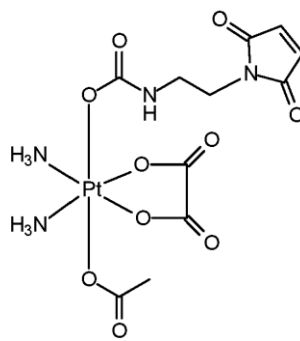
9. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 8 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^7 është C_{1-5} alkil.

10. Komponimi i pretendimit 9 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku R^7 është $-CH_3$.

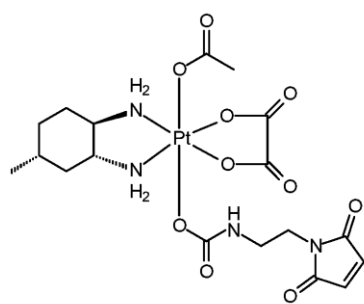
11. Komponimi i pretendimit 1 i cili është një komponim që ka njërën nga formulat si vijon:



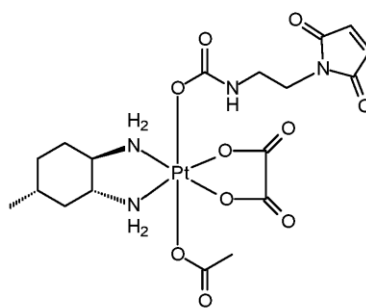
KP2299



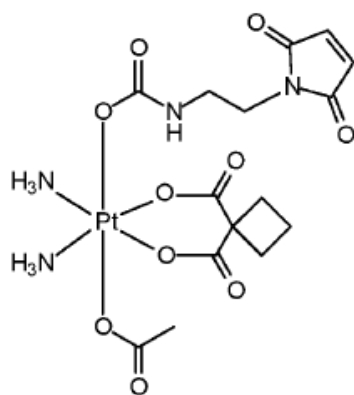
17



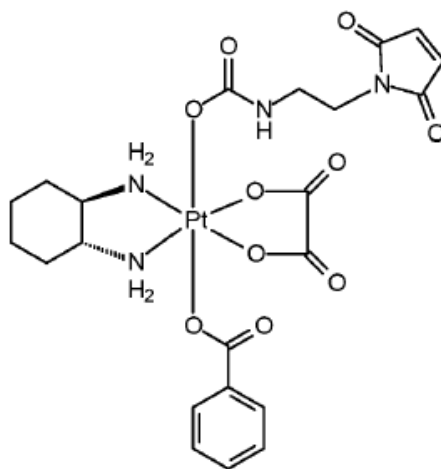
18



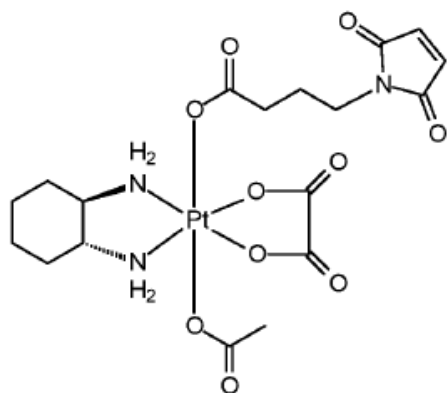
19



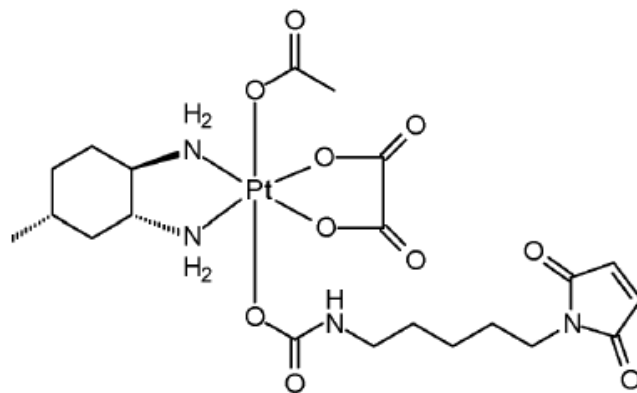
20



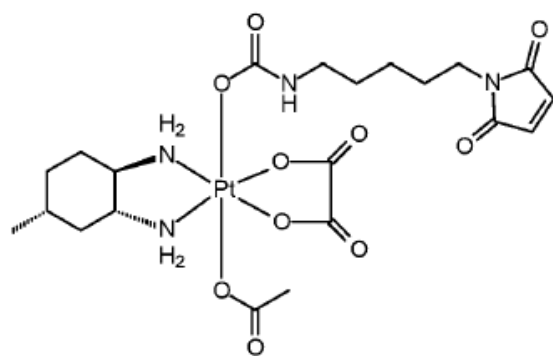
21



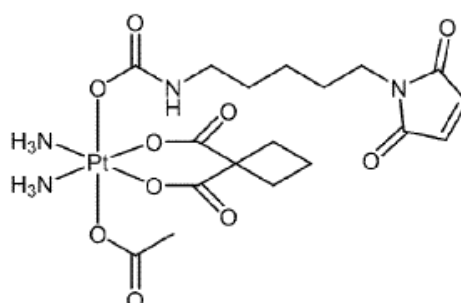
22



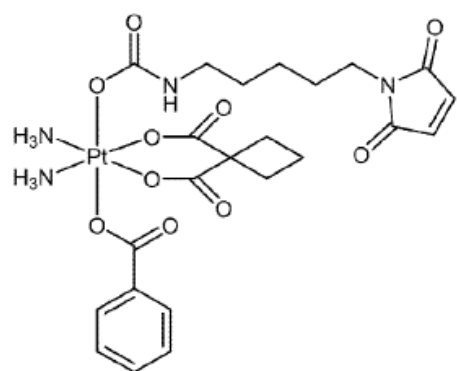
23



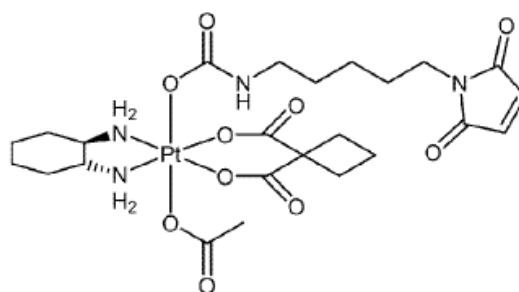
24



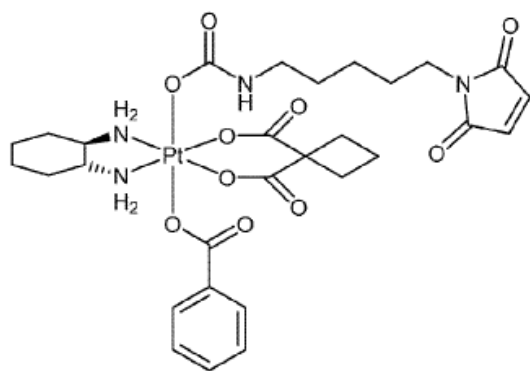
31



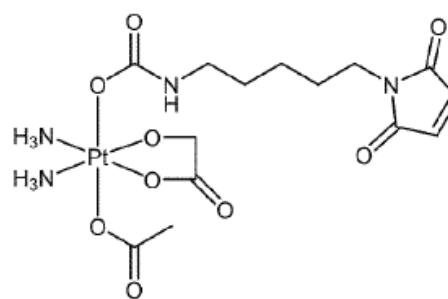
32



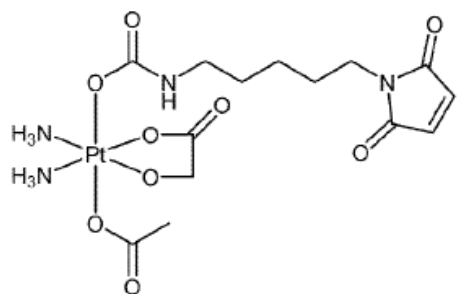
33



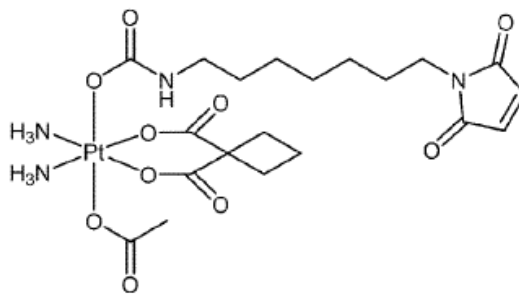
34



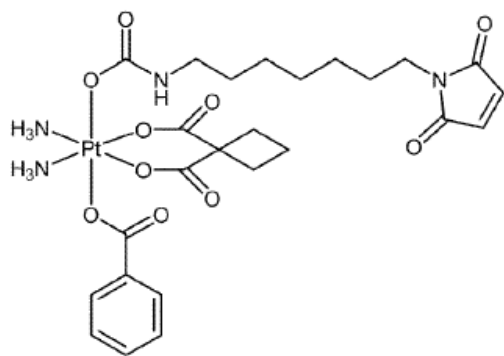
35



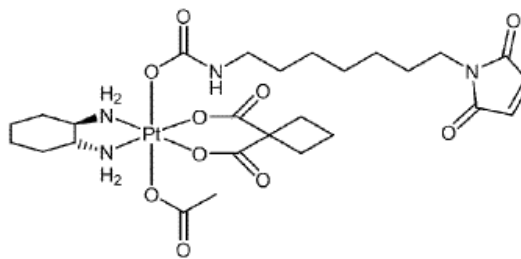
36



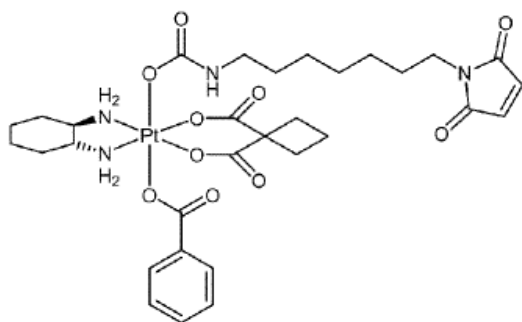
37



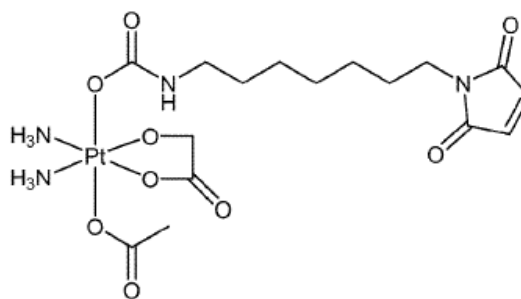
38



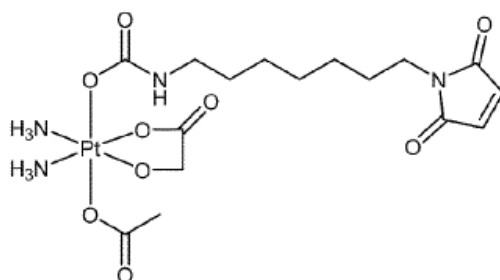
39



40



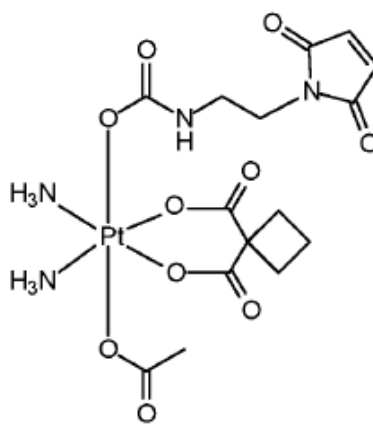
41



42

ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm.

12. Komponimi i pretendimit 1, i cili është një komponim që ka formulën si vijon:



20

ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm.

13. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 12 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm, ku tretësi është një hidrat.

14. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 12 ose një tretës i tij, ku komponimi ose tretësi nuk është në formën e një kripe.

15. Komponimi i pretendimit 14 ose tretësi i tij, ku tretësi është një hidrat.

16. Një përbërje farmaceutike që përmban komponimin e secilit prej pretendimeve 1 deri në 13 ose një kripë ose tretës të tij farmaceutikisht të pranueshëm dhe një mbushës farmaceutikisht të pranueshëm.

17. Përbërja farmaceutike e pretendimit 16, ku komponimi ose tretësi nuk është në formën e një kripe.

18. Përbërja farmaceutike e pretendimit 17, ku tretësi është një hidrat.

19. Komponimi i secilit prej pretendimeve 1 deri në 13 ose një kripë ose tretës i tij farmaceutikisht i pranueshëm ose përbërja farmaceutike e secilit prej pretendimeve 16 deri në 18 për tu përdorur në trajtimin ose në parandalimin e kancerit.

20. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 19 ose përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 19, ku kanceri është përzgjedhur nga kanceri gastrointestinal, kanceri kolorektal, kanceri i zorrës së trashë, kanceri gjinekologjik, kanceri i endometrit, kanceri i mëlçisë, karcinoma hepatoqelizore, kanceri pankreatik, kanceri i traktit biliar, kanceri i stomakut, kanceri gjenito-urinar, kanceri i fshikëzës së urinës, kanceri i testikujve, kanceri i qafës së mitrës, mezotelioma malinje, sarkoma osteogjenike, kanceri i ezofagut, kanceri i laringut, kanceri i prostatës, kanceri i prostatës rezistues ndaj hormoneve, kanceri i mushkërisë, kanceri i mushkërisë me qeliza të vogla, kanceri i mushkërisë me qeliza jo të vogla, kanceri i gjirit, kanceri i gjirit trefish-negativ, kanceri i gjirit që ka një mutacion të gjenit BRCA1 dhe/ose BRCA2, kanceri hematologjik, leuçemia, leuçemia limfoblastike akute, leuçemia mieloide akute, leuçemia limfocitike kronike, leuçemia mieloide kronike, limfoma, limfoma Hodgkin, limfoma jo-Hodgkin, limfoma folikulare, limfoma e përhapur e qelizave-B të mëdha, kanceri i vezoreve, kanceri i trurit, neuroblastoma, sarkoma Ewing, kanceri i veshkës, kanceri epidermoid, kanceri i lëkurës, melanoma, kanceri i kokës dhe/ose kanceri i qafës, karcinoma e qelizave skuamoze të kokës dhe qafës, dhe kanceri i gojës; preferueshëm ku kanceri është përzgjedhur nga kanceri pankreatik, kanceri i mushkërisë me qeliza jo të vogla, kanceri i mushkërisë me qeliza të vogla, kanceri i vezores, kanceri i fshikëzës së urinës, kanceri i qafës së mitrës, kanceri i gjirit trefish negativ, dhe kanceri i kokës dhe/ose i qafës; akoma më

preferueshëm ku kanceri është përzgjedhur nga kanceri i vezoreve, kanceri i mushkërisë me qeliza jo të vogla, kanceri i mushkërisë me qeliza të vogla, dhe kanceri pankreatik.

21. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 19 ose 20 ose përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 19 ose 20, ku komponimi ose përbërja farmaceutike do të administrohet në kombinim me një ose më shumë ilaç(e) kundra kancerit dhe/ose në kombinim me radioterapi dhe/ose imunoterapi; preferueshëm ku komponimi ose përbërja farmaceutike do të administrohet në kombinim me një ose më shumë ilaç(e) kundra kancerit të përzgjedhur nga paklitaksel, nab-paklitaksel, docetaksel, gemcitabinë, vinkristinë, etoposid, bevacizumab, dhe trastuzumab.

22. Komponimi për tu përdorur sipas pretendimit 19 ose 20 ose përbërja farmaceutike për tu përdorur sipas pretendimit 19 ose 20, ku komponimi ose përbërja farmaceutike do të administrohet në kombinim me një terapi imunoonkologjike e cila është përzgjedhur nga: një antittrup anti-CTLA-4 i cili është preferueshëm ipilimumab ose tremelimumab; një antittrup anti-PD-1 i cili është preferueshëm nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, AMP-224, ose APE02058; një antittrup anti-PD-L1 i cili është preferueshëm BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A, MDX-1105, os MEDI6469; një antittrup anti-TIM3; një antittrup anti-LAG3 i cili është preferueshëm BMS-986016, IMP701, ose IMP731; një antittrup anti-OX4 i cili është preferueshëm MEDI0562; një antittrup anti-CSF1R i cili është preferueshëm IMC-CS4 ose RG7155; një antittrup anti-IDO; ose një antittrup anti-CD40 i cili është preferueshëm CP-870,893 ose Chi Lob 7/4.

TRANSFERIMI I PRONËSISË

(11) 10445
(21) AL/P/ 2021/463
(54) NJË METODË E KULTIVIMIT TË SPECIEVE HAEMATOCOCCUS PËR PRODHIMIN E
ASTAKSANTINËS
(97) EP3347484 / 17/03/2021
(73) Ad Astra ehf
Kaldalind 2, 201 Kopavogur , IS
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(11) 10445
(21) AL/P/ 2021/463
(54) NJË METODË E KULTIVIMIT TË SPECIEVE HAEMATOCOCCUS PËR PRODHIMIN E
ASTAKSANTINËS
(97) EP3347484 / 17/03/2021
(73) Ad Astra ehf
Kaldalind 2, 201 Kopavogur , IS
(74) Krenar LOLOÇI
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

NDRYSHIMI I EMRIT TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 10437

(21) AL/P/ 2021/663

(54) METODA TË AKTIVIZIMIT TË CD40 DHE BLLOKIMI I PIKËS SË KONTROLLIT IMUN

(97) EP3370733 / 14/07/2021

(73) Board of Regents, The University of Texas System and Memgen, Inc.

210 West 7th Street, Austin, TX 78701, US ;12 Greenway Plaza, Suite 1100, Houston, TX 77046, US

(74) Arben Kryeziu

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

NDRYSHIMI I ADRESES SË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 10424

(21) AL/P/ 2021/611

(54) PAJISJE PËR TRAJTIMIN E DËMTIMEVE TË LËKURËS

(97) EP2531124 / 30/06/2021

(73) DGI Technologies Inc

400 Candlewood Commons Howell, New Jersey 07731, US

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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