



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 36/2021
Tiranë më, 22 Nëntor 2021

Kodet e përdorura në gazette	3
INID Codes used in gazette	
Kodet e shteteve	4
States codes	
Patenta të lëshuara	9
Granted Patents	
Ndryshimi i emrit të pronarit/aplikantit	54
Change of name	
Transferim i pronesise	56
Change of Ownership	
Korrigjime (Ndryshim i pronesise)	58
Correction (Change of Ownership)	
Publikim Aplikimi	60
Publication application	

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 / Zimbabwe	ZW

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **10454**

(97) EP3529262 / 21/07/2021

(96) 17797066.2 / 20/10/2017

(22) 03/08/2021

(21) AL/P/ 2021/572

(54) **METODA PËR PROMOVIMIN E PËRGJIGJES SË QELIZAVE T**

11/11/2021

(30) 16306381 21/10/2016 EP and 17305988 24/07/2017 EP

(71) INSERM - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale; OSE Immunotherapeutics and Universite de Nantes

101, rue de Tolbiac, 75013 Paris, FR; 22 Boulevard Benoni Goullin, 44200 Nantes, FR ;1 quai de Tourville, 44000 Nantes, FR

(72) POIRIER, Nicolas (1 chemin du passe-temps, 44119 Treillieres); VANHOVE, Bernard (72 bis rue Henri Barbusse, 44400 Rezé); CHIFFOLEAU, Elise (Chu Nantes Hotel Dieu30 Boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes - Cedex 1); TEPPAZ, Géraldine (2 le Clos Dugast, 44800 St Herblain) ;GAUTTIER, Vanessa (22 rue Félicien Thomazeau, 44400 Rezé)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një antagonist i CLEC-1 njerëzor për përdorim në trajtimin e një subjekti njeri që vuan nga kanceri.

2. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 1, ku subjekti njeri vuan nga kanceri i zgjedhur nga grupi i përbërë prej kancerit të kanalit biliar, kancerit të fshikëzës, kancerit të kockave, kancerit të trurit dhe sistemit nervor qendror, kancerit të gjirit, sëmundjes Castleman, kancerit të qafës së mitrës, kancerit kolorektal, kancerit endometrial, kancerit të ezofagut, kancerit të fshikëzës së tëmthit, tumoreve kancerogjene gastrointestinale, sëmundjes Hodgkin, limfomës jo-Hodgkin, sarkomës së Kaposit, kancerit të veshkave, kancerit të laringut dhe hipofaringut, kancerit të mëlçisë, kancerit të mushkërive, mesoteliomës, plazmocitomës, zgavrës së hundës dhe kancerit të sinusit paranazal, kancerit nazofaringeal, neuroblastomës, kavitetit oral dhe kancerit të grykës, kancerit të vezoreve, kancerit të pankreasit, kancerit të penisit, kancerit të hipofizës, kancerit të prostatës, retinoblastomës, rabdomiosarkomës, kancerit të gjëndrës së pështymës, kancerit të lëkurës, kancerit të stomakut, kancerit të testikujve, kancerit të timusit, kancerit të tiroides, kancerit të vaginës, kancerit të vulvës, dhe kancerit të mitrës.

3. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku antagonisti i CLEC-1 njerëzor është një antitirp ose një antigjen që lidh fragmentin e tij.

4. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 3, ku antagonisti i CLEC-1 njerëzor është zgjedhur nga grupi i përbërë prej antitirpave kimerik, të humanizuar dhe antitirpat e plotë njerëzore monoklonale; ose antigjeni që lidh fragmentet e tij.

5. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 3 ose 4 ku antitirpi ose antigjeni që lidh fragmentin e tij lidhet në mënyrë specifike te fusha ekstraqelizore e CLEC-1 njerëzor.

6. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku antagonisti i CLEC-1 njerëzor është një polipeptid.

7. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 6 ku polipeptidi është një ekuivalent funksional i CLEC-1 njerëzor.

8. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 7 ku polipeptidi është një ekuivalent funksional i CLEC-1 njerëzor shkrirë në një fushë konstante imunoglobuline.

9. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku antagonisti i CLEC-1 njerëzor është një aptamer.

10. Antagonisti për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku kanceri është trajtuar duke promovuar përgjigjen e qelizave T.

11. Antagonisti për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 10, në kombinim me një trajtim konvencional të kancerit.

12. Antagonisti për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 11, në kombinim me një agjent të zgjedhur nga një agjent kemoterapeutik, një terapi të synuar kanceri, një agjent imunoterapeutik ose radioterapi, në veçanti për një përdorim të njëkohshëm, të ndarë ose vazhdues.

13. Antagonisti për përdorim sipas pretendimit 12, ku agjenti është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një agjenti citotoksik, një agjenti anti-angiogjenik, një agjenti imunogjen anti-kancer, një agjenti rregullues të kontrollit të ciklit qelizor/ apoptozës, një antitrop anti-kancer dhe një agjent rregullues hormonal.

(11) **10455**

(97) EP3456831 / 14/07/2021

(96) 18187581.6 / 16/04/2014

(22) 05/08/2021

(21) AL/P/ 2021/579

(54) **MODIFIKIM I SYNUAR I GJENOMËS SË MIUT**

11/11/2021

(30) 201361812319 P 16/04/2013 US and 201361914768 P 11/12/2013 US

(71) Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

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

(72) LAI, Ka-Man Venus (127 West Main Street Unit 201, Tarrytown, NY 10591); AUERBACH, Wojtek (320 South Pleasant Avenue, Ringwood, NJ 07450); MUJICA, Alexander (42 Beaver Hill Road, Elmsford, NY 10523); VALENZUELA, David (529 Giordano Drive, Yorktown Heights, NY 10598); LEE, Jeffrey (865 West End Ave. 2A, New York, NY 10025); YANCOPOULOS, George (1519 Baptist Church Road, Yorktown Heights, NY 10598)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një metodë për modifikimin e synuar të një lokusi gjenomik me interes në një qelizë pluripotente miu, që përfshin:

(a) futjen në qelizën pluripotente të miut të një vektori të madh të synuar (LTVEC) që përfshin një acid nukleik të futur të mbështetur nga një krah homologjie 5' komplementar në një sekuencë të parë acidi nukleik në lokusin gjenomik të interesit dhe një krah homologjie 3' komplementar në një sekuencë të dytë acidi nukleik në lokusin gjenomik të interesit, ku krahu i homologjisë 5' është të paktën 5 kb dhe krahu i homologjisë 3' është të paktën 5 kb; dhe

(b) identifikimin e një qelize pluripotente miu të modifikuar gjenetikisht që përfshin një modifikim gjenetik të synuar në lokusin gjenomik të interesit,

ku modifikimi gjenetik i synuar është i aftë të transmetohet përmes linjës germinale, dhe ku qeliza pluripotente e miut që do të përdoret për modifikim të synuar të lokusit gjenomik të interesit është e arritshme duke kultivuar qelizat burimore embrionale të miut të izoluar në një shtresë të qelizave ushqyese që nuk është e modifikuar për të shprehur faktorin frenues të leukemisë (LIF) me një mesatare që përfshin rreth 50 U/mL deri në rreth 150 U/mL LIF dhe një kombinim të frenuesve të përbërë nga një frenues i rrugës MEK dhe një frenues GSK3.

2. Metoda e pretendimit 1, ku qeliza pluripotente e miut është një qelizë burimore embrionale e miut (ES), në mënyrë opsionale ku qeliza ES e miut rrjedh nga një shtam DA ose një shtam ACI.

3. Metoda e pretendimit 1 ose 2, ku qeliza pluripotente e miut:

(i) **karakterizohet nga** shprehja e të paktën një shënuesi pluripotente i zgjedhur nga grupi i përbërë prej Dnmt3L, Eras, Err-beta, Fbxo15, Fgf4, Gdf3, Klf4, Lef1, receptor LIF, Lin28, Nanog, Oct4, Sox15, Sox2, dhe Utf1;

(ii) i mungon shprehja e një ose më shumë prej shënuesve të pluripotencës c-Myc, Ecatl, dhe Rexo1;

(iii) i mungon shprehja e një ose më shumë prej shënuesve mezodermal Brachyury dhe Bmpr2;

(iv) i mungon shprehja e një ose më shumë prej shënuesve endodermal Gata6, Sox17, dhe Sox7; ose

(v) i mungon shprehja e një ose më shumë prej shënuesve neural Nestin dhe Pax6.

4. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku përqëndrimi i LIF në mjedis është midis rreth 75 U/mL deri në rreth 125 U/mL, në mënyrë të preferueshme midis rreth 90 U/mL deri në rreth 110 U/mL, dhe në mënyrë më të preferueshme rreth 100 U/mL.
5. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-4, ku frenuesi i rrugës MEK është frenuesi MEK PD0325901 dhe/ose frenuesi GSK3 është CHIR99021.
6. Metoda e pretendimit 5, ku frenuesi i rrugës MEK është frenues MEK PD0325901 në një përqëndrim prej 0.8 μ M deri në 1.2 μ M, dhe frenuesi GSK3 është CHIR99021 në një përqëndrim prej 2.5 μ M deri në 3.5 μ M.
7. Metoda e pretendimit 6, ku përqëndrimi i LIF në mjedis është rreth 100 U/mL, frenuesi i rrugës MEK është frenues MEK PD0325901 në një përqëndrim prej rreth 1 μ M, dhe frenuesi GSK3 është CHIR99021 në një përqëndrim prej rreth 3 μ M.
8. Metoda e pretendimit 7, ku mjedisi është një mjedis 2i që përfshin: mjedis bazik DMEM/F12 në një përqëndrim prej 1x; mjedis neurobazal në një përqëndrim prej 1x; penicillin/streptomycin në një përqëndrim prej 1%; L-Glutamin në një përqëndrim prej 4 mM; 2-mercaptoetanol në një përqëndrim prej 0.1 mM; suplement N2 në një përqëndrim prej 1x; suplement B27 në një përqëndrim 1x; LIF në një përqëndrim prej 100U/mL; PD0325901 në një përqëndrim prej 1 μ M, dhe CHIR99021 në një përqëndrim prej 3 μ M.
9. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-8, ku lokusi gjenomik i synuar:
- (i) është një lokus gama i receptorëve Interleukin-2, një lokus ApoE, një lokus Rag1, një lokus Rag2, ose një lokus Rag2/Rag1;
 - (ii) është një lokus imunoglobuline,
 - në mënyrë opsionale ku lokusi gjenomik i synuar kodifikon një sekuencë të aminoacideve të rajonit të ndryshueshëm me zinxhir të rëndë të imunoglobulinës së gjitarëve, ose
 - në mënyrë opsionale ku lokusi gjenomik i synuar përfshin një sekuencë ADN gjenomike që kodifikon një sekuencë të aminoacideve të rajonit të ndryshueshëm me zinxhir të lehtë të imunoglobulinës së gjitarëve, në mënyrë opsionale ku sekuenca e ADN gjenomike përfshin një sekuencë të acidit nukleik të rajonit të ndryshueshëm me zinxhir të lehtë të gjitarëve të parregulluar λ dhe/ose κ ; ose
 - (iii) është një lokus receptor i qelizës T, në mënyrë opsionale ku lokusi receptor i qelizës T është një lokus receptor alfa i qelizës T.
10. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-9, ku:
- (i) LTVEC është nga rreth 20 kb deri në rreth 400 kb;
 - (ii) krahu i homologjisë 5' varion nga rreth 5 kb deri në rreth 100 kb ose krahu i homologjisë 3' varion nga rreth 5 kb deri në rreth 100 kb;
 - (iii) shuma totale e krahëve të homologjisë 5' dhe 3' të LTVEC është nga rreth 10 kb deri në rreth 150 kb; ose
 - (iv) shuma totale e krahëve të homologjisë 5' dhe 3' është të paktën 10 kb.
11. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-10, ku acidi nukleik i futur:
- (i) përfshin një polinukleotid të interesit që përfshin një sekuencë gjenomike të acidit nukleik që kodifikon një sekuencë të aminoacideve të rajonit të ndryshueshëm me zinxhir të lehtë të imunoglobulinës së njeriut;
 - (ii) përfshin një polinukleotid të interesit që përfshin një sekuencë gjenomike të acidit nukleik që kodifikon një sekuencë të aminoacideve të rajonit të ndryshueshëm me zinxhir të lehtë të imunoglobulinës së njeriut;
 - (iii) përfshin një polinukleotid të interesit që përfshin një polinukleotid që kodifikon të paktën një rajon receptor të qelizës T, në mënyrë opsionale ku receptori i qelizës T është një receptor alfa i qelizës T; ose
 - (iv) përfshin një polinukleotid të interesit që përfshin të paktën një alel të sëmundjes.
12. Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-11, ku acidi nukleik i futur:
- (i) është nga një njeri;
 - (ii) përfshin një alel goditës në të paktën një ekzon të një gjeni endogjen;
 - (iii) përfshin një element rregullues;
 - (iv) përfshin një alel të kushtëzuar;

- (v) përfshin një acid nukleik të shoqëruar nga sekuencat e synuara të rekombinimit specifik të faqes, në mënyrë opsionale ku sekuencat e synuara të rekombinimit specifik të faqes përkrahin një polinukleotid që kodifikon një shënues përzgjedhës dhe/ose një gjen raportues;
- (vi) përfshin një polinukleotid që kodifikon një shënues përzgjedhës, në mënyrë opsionale ku acidi nukleik i futur përfshin një kasetë përzgjedhëse që fshihet vetë; ose
- (vii) përfshin një gjen reporter në mënyrë operative me një promovues.
- 13.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-12, ku modifikimi gjenetik i synuar është bialelik.
- 14.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-13, ku modifikimi gjenetik i synuar përfshin:
- (i) zëvendësimin e një sekuence të acidit nukleik endogjen të miut me një sekuencë të acidit nukleik homologe ose ortologjike;
 - (ii) fshirjen e një sekuence të acidit nukleik endogjen të miut, në mënyrë opsionale ku fshirja varion nga rreth 5 kb deri në rreth 3 Mb;
 - (iii) një sekuencë acidi nukleik ekzogjen që varion nga rreth 5 kb deri në rreth 400 kb;
 - (iv) një sekuencë acidi nukleik ekzogjen që përfshin një sekuencë acidi nukleik që është homologe ose ortologjike në një sekuence të acidit nukleik endogjen të miut;
 - (v) një sekuencë shimerike të acidit nukleik që përfshin një sekuencë njerëzore të acidit nukleik dhe një sekuencë miu të acidit nukleik;
 - (vi) një alel të kushtëzuar të rrethuar nga sekuencat e synuara të rekombinazës specifike të sitit; ose
 - (vii) një gjen raportues në mënyrë operative i lidhur me një promovues aktiv në qelizë miu.
- 15.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-14, ku modifikimi gjenetik i synuar përfshin:
- (i) futjen e një sekuence të acidit nukleik njerëzor që është homologe ose ortologjike në një sekuence të acidit nukleik endogjen të miut në një lokus gjenomik endogjen, në mënyrë opsionale ku madhësia e futjes është nga rreth 5 kb deri në rreth 500 kb;
 - (ii) zëvendësimin e sekuencës së acidit nukleik endogjen të miut në një lokus gjenomik endogjen me sekuencën e acidit nukleik njerëzor homologe ose ortologjike, në mënyrë opsionale ku madhësia e zëvendësimit është nga rreth 5 kb deri në rreth 500 kb;
 - (iii) një sekuencë shimerike të acidit nukleik që përfshin një sekuencë njerëzore të acidit nukleik dhe një sekuencë miu të acidit nukleik; ose
 - (iv) një kombinim i tyre.
- 16.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-15, ku hapi (a) i futjes më tej përfshin futjen e një acidi nukleik që kodifikon një agjent nukleazë që promovon një rekombinim homolog midis LTVEC dhe lokusit gjenomik të interesit në një qelizë pluripotente të miut.
- 17.** Një metodë e pretendimit 16, ku agjenti nukleazë përfshin:
- (i) një nukleazë e gishtit të zinkut; ose
 - (ii) një Nukleazë Efektive e ngjashme me Aktivizuesin e Transkriptimit (TALEN).
- 18.** Metoda e pretendimit 16, ku agjenti nukleazë përfshin një sistem CRISPR/Cas që përfshin një nukleazë Cas9 dhe një udhëzues ARN (gARN) që përfshin një crARN-tracrARN të bashkuar, në mënyrë opsionale ku:
- (i) gARN përfshin:
 - (I) një sekuencë shimerike të acidit nukleik ARN të SEQ ID NO: 2; ose
 - (II) një sekuencë shimerike të acidit nukleik ARN të SEQ ID NO: 3;
 - (ii) crARN përfshin SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5; ose SEQ ID NO: 6; ose
 - (iii) tracrARN përfshin SEQ ID NO: 7 ose SEQ ID NO: 8.
- 19.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-18, ku hapi i futjes ndërmjetësohet nga elektroporimi.
- 20.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-19, ku hapi i identifikimit përdor një analizë sasiore për vlerësimin e një modifikimi të alelit (MOA) në lokusin gjenomik të interesit.
- 21.** Metoda e çdo njërit prej pretendimeve 1-20, ku hapat (a) dhe (b) përsëriten në mënyrë sekuenciale për të lejuar integrimin e synuar të të paktën dy acideve nukleike të futura në lokusin gjenomik të interesit.
- 22.** Një metodë për modifikimin e synuar të një lokusi gjenomik të interesit në një qelizë pluripotente të miut, që përfshin:

- (a) një lokus gjenomik të synuar të interesit në një qelizë pluripotente të miut sipas metodës së çdo njërit prej pretendimeve 1-21 për të formuar një qelizë pluripotente miu të modifikuar gjenetikiht, ku acidi nukleik i futur përfshin një acid nukleik njerëzor; dhe
- (b) futjen e qelizës pluripotente të miut të modifikuar gjenetikiht në një embrion miu pritës.

(11) **10456**

(97) EP3611169 / 21/07/2021

(96) 19194723.3 / 30/05/2016

(22) 14/09/2021

(21) AL/P/ 2021/673

(54) **PËRBËRJE TË REJA TË KELAT GADOLINIUM PËR PËRDORIM NË IMAZHE TË REZONANCËS MAGNETIKE**

11/11/2021

(30) 15170658 04/06/2015 EP

(71) Bayer Pharma Aktiengesellschaft

Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE

(72) Berger, Markus (Bayer AG Laboratory II EAlbrechtstraße 83, 12167 Berlin); Lohrke,

Jessica (Bayer AG Lab MR&CT 2Rotschwanzweg 13, 12351 Berlin); Hilger, Christoph-

Stephan (Bayer AG Laboratory II CLangenauer Weg 24, 13503 Berlin); Jost, Gregor

(Bayer AG Lab MR&CT 1Sadowastr. 16, 10318 Berlin); Fenzel, Thomas (Bayer AG Lab

MR&CT 4Paul-Schneider-Str. 41, 12247 Berlin); Suelzle, Detlev (Bayer AG

Computational Molecular Design BerlinOtternweg 15, 13465 Berlin); Platzek, Johannes

(Bayer AG Labor 11Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin); Panknin, Olaf (Bayer AG

Laboratory I AParkstraße 36, 13187 Berlin); Pietsch, Hubertus (Bayer AG MR and CT

Contrast Media ResearchMärkische Heide 71, 14532 Kleinmachnow)

(74) Krenar LOLOÇI

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

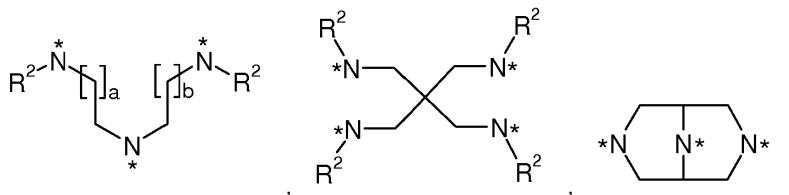
(57) **1.** Një përbërje e formulës së përgjithshme (I), që përfshin 4, 5 ose 6 grupe gadolinium [4,7,10-tris-

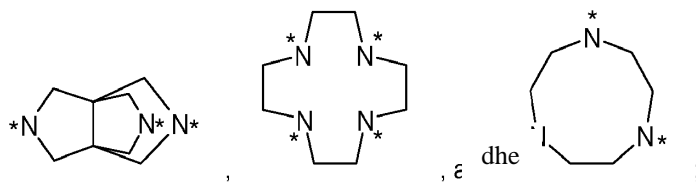
(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il],

në të cilën :

(A)

përfaqëson një grup të zgjedhur nga:



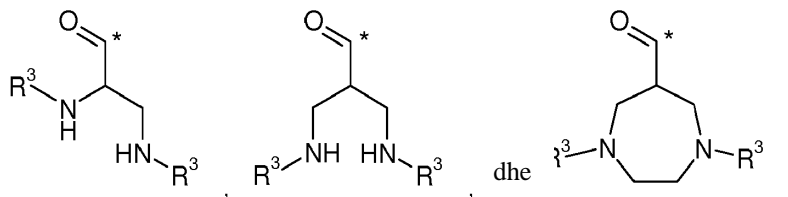


në të cilat grupet a dhe b përfaqësojnë një numër të plotë prej ;

dhe ,

në të cilat grupe * tregojnë pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me R^1 ;

R^1 përfaqëson, në mënyrë të pavarur nga njëra tjetra, një atom hidrogjeni ose një grup të zgjedhur nga : R^3

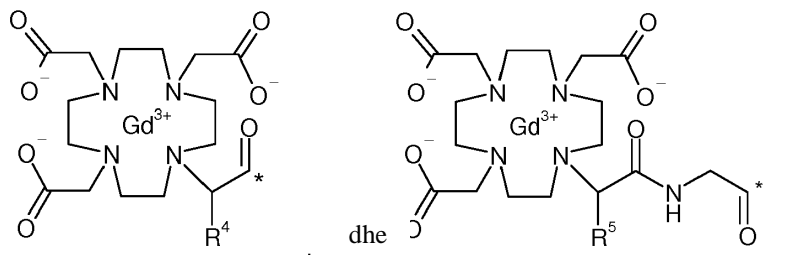


në të cilat grupe * tregojnë pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me A , me kushtin që vetëm njëri nga zëvendësuesit R^1 mund të përfaqësojë një atom hidrogjeni ;

n përfaqëson një numër të plotë prej 3 ose 4 ;

R^2 përfaqëson një atom hidrogjeni ;

R^3 përfaqëson një grup të zgjedhur nga :



në të cilat grupe * tregojnë pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me pjesën e mbetur të molekulës;

R^4 përfaqëson një atom hidrogjeni ;

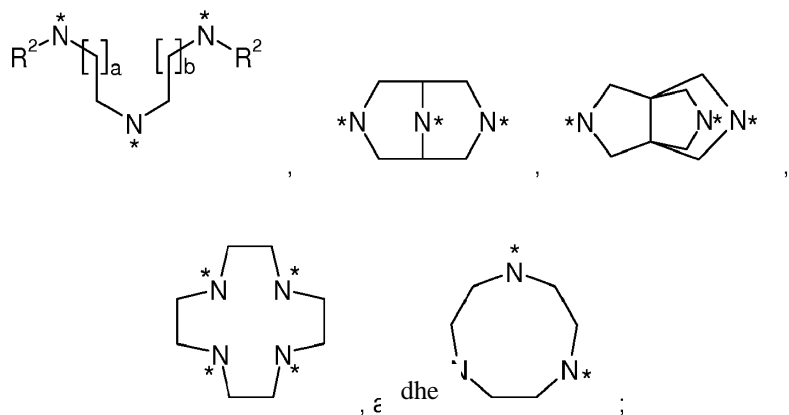
R^5 përfaqëson një grup metil ;

ose një stereoizomer, një tautomer, një oksid N, një hidrat, një tretës, ose një kripë të tyre, ose një përzierje të së njëjtës.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku :

(A)

përfaqëson një grup të zgjedhur nga:

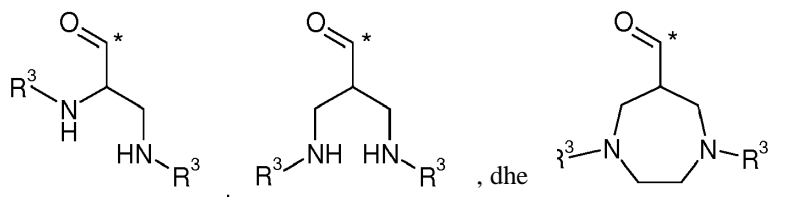


në të cilat grupe a dhe b përfaqësojnë një numër të plotë prej 1 ;

dhe ,

në të cilat grupe * tregon pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me R^1 ;

R^1 përfaqëson, në mënyrë të pavarur nga njëra tjetra, një atom hidrogjeni ose një grup të zgjedhur nga : R^3



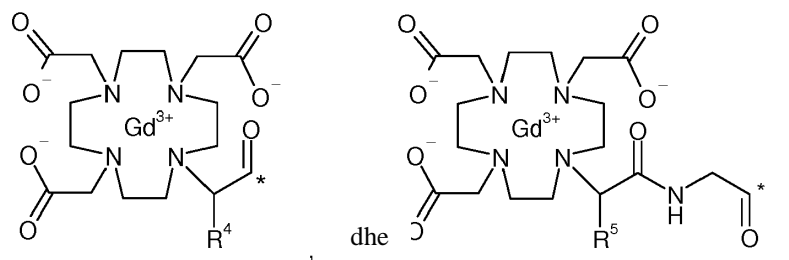
në të cilat grupe * tregon pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me A ,

me kushtin që vetëm njëri nga zëvendësuesit R^1 mund të përfaqësojë një atom hidrogjeni ;

n përfaqëson një numër të plotë prej 3 ose 4 ;

R^2 përfaqëson një atom hidrogjeni ;

R^3 përfaqëson një grup të zgjedhur nga :



në të cilat grupe * tregon pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me pjesën e mbetur të molekulës ;

R^4 përfaqëson një atom hidrogjeni ;

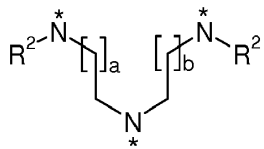
R^5 përfaqëson një grup metili ;

ose një stereoisomer, një tautomer, një oksid N, një hidrat, një tretës, ose një kripë të tyre, ose një përzierje të së njëjtës.

3. Përbërja sipas pretendimeve 1 ose 2, ku :

(A)

përfaqëson një grup

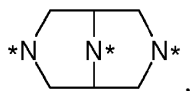


në të cilin grup * tregon pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me R¹, ose një stereoizomer, një tautomer, një oksid N, një hidrat, një tretës, ose një kripë të tyre, ose një përzierje të së njëjtës.

4. Përbërja sipas pretendimeve 1 ose 2, ku :

(A)

përfaqëson një grup

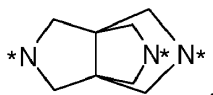


në të cilin grup * tregon pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me R¹, ose një stereoizomer, një tautomer, një oksid N, një hidrat, një tretës, ose një kripë të tyre, ose një përzierje të së njëjtës.

5. Përbërja sipas pretendimeve 1 ose 2, ku :

(A)

përfaqëson një grup

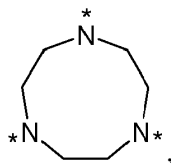


në të cilin grup * tregon pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me R¹, ose një stereoizomer, një tautomer, një oksid N, një hidrat, një tretës, ose një kripë të tyre, ose një përzierje të së njëjtës.

6. Përbërja sipas pretendimeve 1 ose 2, ku :

(A)

përfaqëson një grup

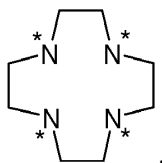


në të cilin grup * tregon pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me R¹,
ose një stereoizomer, një tautomer, një oksid N, një hidrat, një tretës, ose një kripë të tyre, ose një përzierje të
së njëjtës.

7. Përbërja sipas pretendimeve 1 ose 2, ku :



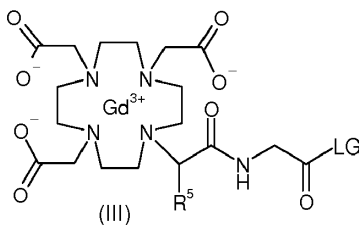
përfaqëson një grup



në të cilin grup * tregon pikën e lidhjes së grupit të sipërpërmendur me R¹,
ose një stereoizomer, një tautomer, një oksid N, një hidrat, një tretës, ose një kripë të tyre, ose një përzierje të
së njëjtës.

8. Përbërja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, e cila është zgjedhur nga grupi i përbërë prej :

Pentagadolinium [4,10-bis(karboksilatometil)-7-{3,6,10,18,22,25-heksaokso-26-[4,7,10-tris-
(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-14-[(2-[4,7,10-tris(karboksilato-metil)-
1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil} amino)acetil]-9,19-bis({[2-[4,7,10-
tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil} amino)acetil]amino)-metil)-
4,7,11,14,17,21,24-heptaazaheptakosan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-acetat,
Heksagadolinium [4,10-bis(karboksilatometil)-7-{3,6,10,15,19,22-heksaokso-23-[4,7,10-tris-
(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,16-bis({[12-[4,7,10-tris-
(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil} amino)acetil]amino)-metil)-11-(2-
{3-[(2-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-
propanoil} amino)acetil]amino)-2-[(2-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-
ciklododekan-1-il]propanoil} amino)acetil]amino)metil]propanoil} amino)etil]-4,7,11,14,18,21-
heksaazatetrakosan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetat ,
Pentagadolinium [4-(1-[2-(bis{2-[(1,4-bis({2-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetra-
azaciklododekan-1-il]propanoil} amino)acetil]-1,4-diazepan-6-il} karbonil)amino]etil)-amino)-2-
oksoetil]amino)-1-oksopropan-2-il)-7,10-bis(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetra-azaciklododekan-1-
il]acetat ,



në të cilën R⁵ është siç përcaktohet për përbërjet e formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, dhe LG përfaqëson një grup aktiv të largimit, siç është për shembull 4-nitrofenol për përgatitjen e një përbërje të formulës së përgjithshme (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8.

(11) **10457**

(97) EP2606839 / 23/06/2021

(96) 11817652.8 / 19/08/2011

(22) 20/09/2021

(21) AL/P/ 2021/684

(54) **ANASTOMAT PËR RRETHPRERJE PËR NJË PËRDORIM**

11/11/2021

(30) 201020297600 U 19/08/2010 CN

(71) Shang, Jianzhong

4F Overseas Student Pioneer Park Science Innovation Center Economic&Technology Zone Yinhu Road (N), Wuhu, Anhui 241001, CN

(72) SHANG, Jingjing (4F Overseas Student Pioneer Park Science Innovation Center Yinhu Road(N) Economic&Technology Zone, Wuhu Anhui 241001)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një anastomat për rrethprerje për një përdorim që përmban:

një unazë të brendshme (2) për vendosje në një unazë të jashtme (1);

unaza e jashtme që përfshin një hapje (10) dhe një mur anësor (100); dhe

një teh unazor (11) i formuar përgjatë një perimetri të brendshëm të murit anësor;

ku anastomati përfshin gjithashtu:

një mbajtës (7, 8) i vendosur veçmas me unazën e jashtme dhe i vendosur rreth skajit të sipërm të unazës së jashtme dhe që formon një hapësirë mbajtëse unazore midis mbajtësit,

murit të brendshëm të unazës së jashtme dhe tehu unazor; dhe

një guarnicion pozicionuar midis mbajtësit dhe tehu unazor;

ku tehu unazor dhe unaza e jashtme janë një strukturë e integruar

2. Anastomati i pretendimit 1, ku mbajtësi përmban një fletë unazore (71) të shtrirë brenda nga muri anësor, fleta unazore përfshin një hapje të dytë që korrespondon (710) me hapjen në unazën e jashtme, një gjerësi e fletës unazore më pak se gjerësia e tehu unazor, fleta unazore dhe tehu unazor ngjitur formojnë hapësirën mbajtëse për mbajtjen e guarnicionit.\

3. Anastomati i pretendimit 1, ku mbajtësi përfshin një numër enësh (72) që shtrihen brenda nga muri anësor, ku një gjatësi e enës është më pak se një gjerësi e tehu unazor, enët dhe tehu unazor ngjitur formojnë hapësirën mbajtëse për mbajtjen e guarnicionit.

4. Anastomati i pretendimit 1, ku mbajtësi përfshin grepa (73) që shtrihen brenda nga muri anësor, ku grepat dhe tehu unazor ngjitur formojnë hapësirën mbajtëse për mbajtjen e guarnicionit.

5. Anastomati i pretendimit 1, ku mbajtësi është i lidhur me murin anësor nëpërmjet një strukture të kyçjes së kapur, mbajtësi përmban një fletë unazore (71) të shtrirë brenda nga muri anësor, fleta unazore që përfshin një hapje të dytë (710) që korrespondon me hapjen në unazën e jashtme, një gjerësi e fletës unazore më pak se

gjerësia e tehut unazor, fleta unazore dhe tehu unazor ngjitur formojnë hapësirën mbajtëse për mbajtjen e guarnicionit.

6. Anastomati i pretendimit 5, ku mbajtësi përmban një ose më shumë pjesë lidhëse mashkullore (711) të vendosura rreth mbajtësit dhe muri anësor përfshin një numër përkatës të pjesëve të lidhjes femërore (712) ose mbajtësi përfshin një ose më shumë pjesë lidhëse femërore të vendosura rreth mbajtësit dhe muri anësor përfshin një numër përkatës të pjesëve të lidhjes mashkullore.

7. Anastomati i pretendimit 6, ku pjesët e lidhjes mashkullore (711) përfshijnë një kunj dhe pjesët e lidhjes femërore (712) përfshijnë një vrimë.

8. Anastomati i pretendimit 1, ku mbajtësi (8) përfshin një unazë rrethore, unaza rrethore përfshin më tej një mur anësor unazor (81) pa një hapje që shtrihet larg unazës rrethore, unaza rrethore është e mbuluar në murin anësor përmes murit anësor unazor, gjerësia e unazës rrethore është më e vogël se gjerësia e tehut unazor.

9. Anastomati i pretendimit 8, ku muri unazor anësor është i mbuluar në pjesën e jashtme të murit anësor të unazës së jashtme.

10. Anastomati i pretendimit 8, ku muri anësor unazor është mbuluar në anën e brendshme të murit anësor të unazës së jashtme.

11. Anastomati i pretendimit 9 ose 10, ku si muri unazor ashtu edhe muri anësor i unazës së jashtme përfshijnë filetim vidash, ku muri anësor unazor dhe unaza e jashtme janë të lidhura së bashku me vida të vendosura në filetimet e vidave.

12. Anastomati i cdo prej pretendimeve 1 deri në 10, ku guarnicionit përmban një material absorbues.

13. Anastomati i pretendimit 12, ku materiali absorbues zgjidhet nga grupi i përbërë nga pëlhura jo të endura, pambuk dhe sfungjer.

14. Anastomati i pretendimit 13, që përfshin më tej një ilaç të mbajtur nga pëlhura jo të endura, pambuku dhe sfungjeri.

(11) **10458**

(97) EP3354555 / 23/06/2021

(96) 18157394.0 / 23/12/2013

(22) 20/09/2021

(21) AL/P/ 2021/685

(54) **PAJISJE LUNDRIMI ME DHOMË VËRSHIMI**

15/11/2021

(30) 102013100544 18/01/2013 DE

(71) CAYAGO TEC GmbH

Benzstraße 10, 32108 Bad Salzuflen, DE

(72) WALPURGIS, Hans-Peter (Austr. 12, 6352 Ellmau)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Mjet lundruës me një trup (10) që ka një kanal rrjedhje (60) ose me të cilin lidhet një kanal rrjedhje (60) me të cilin është i lidhur, ku një rregullim i nxitimit të ujit të drejtuar nga motori, në veçanti një helikë, është i lidhur me kanalën e rrjedhjes (60), **karakterizuar në atë që** trupi (10) gjithashtu ka një dhomë përmbajtjeje e cila lidhet me rrethinën përmes hapjeve të kalimit të ujit, përkatësisht një hapje të hyrjes së ujit dhe një dalje të daljes së ujit (35, 33), në atë që, gjatë udhëtimit, uji hyn në dhomën e përmbajtjes përmes hapjes së hyrjes së ujit (35), dhe, për të gjeneruar një rrjedhje uji në dhomën e përmbajtjes, uji del nga dhoma e përmbajtjes përsëri përmes hapjes së daljes së ujit (33).

2. Mjet lundruës sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** të paktën një njësi elektrike është e rregulluar në hapësirën e përmbajtjes.

3. Mjet lundruës sipas pretendimit 1 ose 2, **karakterizuar në atë që** njësi elektrike është një elektronikë kontrolli (40) një motor elektrik (50) dhe/ose një depo energjie (70).

4. Mjet lundruës sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 3, **karakterizuar në atë që** trupi (10) përfshin një pjesë të sipërme (20) dhe një pjesë të poshtme (30), midis të cilave formohet dhoma e përmblyjes dhe, se pjesa e sipërme dhe/ose pjesa e poshtme (20, 30) formojnë guaskën e jashtme të trupi (10) të paktën në zona.
5. Mjet lundruës sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, **karakterizuar në atë që** pjesa e poshtme (30) është e lidhur në mënyrë të shkëputshme me pjesën e sipërme (20).
6. Mjet lundruës sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, **karakterizuar në atë që** trupi (10) formon të paktën një hapje hyrjeje (35) në rajonin e harkut (11) dhe të paktën një hapje dalëse (33) në rajonin e drekut (12).
7. Mjet lundruës sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, **karakterizuar në atë që** kanali i rrjedhjes (60) është i rregulluar të paktën në rajone në rajonin e dhomës së përmblyjes dhe ngushton seksionin e lirë të dhomës së përmblyjes, dhe në atë që një njësi elektrike (njësia e ruajtjes së energjisë (70)) është rregulluar në rajonin e prerjes tërthore të ngushtuar.
8. Mjet lundruës sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, **karakterizuar në atë që** kanali i rrjedhjes (60) kufizon dy rajone të pjesshme në dhomën e përmblyjes në lidhje me njëri-tjetrin, të paktën në rajone, dhe në atë që një njësi elektrike (njësia e ruajtjes së energjisë (70)) është rregulluar në secilin nga nënrajonet.
9. Mjet lundruës sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, **karakterizuar në atë që** dy nën-zona janë strukturalisht të ndara nga njëra-tjetra në dhomën e përmblyjes, ku një hyrje dhe/ose dalje e hapjes së ujit (35, 33) është i lidhur me secilën zonë të pjesshme.
10. Mjet lundruës sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, **karakterizuar në atë që** njësia elektrike është e fiksuar me anë të një suspansioni dhe, në atë që suspansioni mban njësinë elektrike në një distancë nga elementi i murit që kufizon dhomën e përmblyjes.
11. Mjet lundruës sipas një prej pretendimeve 1 deri në 10, **karakterizuar në atë që** ka një plluskim prej të paktën 4 kilogramë, mundësisht 7 kilogramë, kur hapësira e përmblyjes është përmblytur.

(11) **10459**

(97) EP3060229 / 25/08/2021

(96) 14855343.1 / 23/10/2014

(22) 20/09/2021

(21) AL/P/ 2021/686

(54) **FORMULIME ANTITRUPASH UJORE, TË QËNDRUESHME**

15/11/2021

(30) 201361895143 P 24/10/2013 US

(71) AstraZeneca AB

, 151 85 Södertälje, SE

(72) LEACH, William (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); LEWUS, Rachael (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); MCGIVNEY, James (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); NEWELL, Kelcy (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878); STEWART, Kevin Douglas (c/o Medimmune LLC One Medimmune Way, Gaithersburg, MD 20878)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një formulë e qëndrueshme, antittrupash ujore që nuk i është nënshtruar temperaturave të ngrirjes që përfshin:

a. 30 mg/mL të një antitrupi, ku antitrupi përfshin një zinxhir të rëndë që përfshin SEQ ID NO: 4 dhe një zinxhir të lehtë që përfshin SEQ ID NO: 2; dhe

b. 0.006% polisorbate-20; dhe

- c. 20 mM histidine/histidine HCl; dhe
- d. 250 mM trehalose, ku formulimi është pH 6.0.

2. Antitropi i formulimit të pretendimit 1, ku formulimi është një formulim i injektueshëm, opsionalisht ku formulimi është i përshtatshëm për administrim intravenoz, nënlëkurë ose intramuskulor.

3. Një enë e mbyllur që përmban formulimin e antitropave të pretendimit 1 ose 2.

4. Një formë dozimi e njësisë farmaceutike e përshtatshme për administrim parenteral të një njeri, i cili përmban formulimin e antitropave të secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 në një enë të përshtatshme, opsionalisht ku ena e përshtatshme është një shiringë e mbushur-paraparakisht.

(11) **10460**

(97) EP3660290 / 28/07/2021

(96) 18208611.6 / 27/11/2018

(22) 21/09/2021

(21) AL/P/ 2021/687

(54) **VALVUL KONTROLLI PËR RRJEDHJEN E GAZIT DHE TË ZHURMËS DHE SISTEM I SHKARKIMIT TË GAZIT**

15/11/2021

(30)

(71) Akrapovic d.d.

Malo Hudo 8a, 1295 Ivancna Gorica, SI

(72) Akrapovic, Igor (Rozna dolina, cesta VIII/10a, 1000 Ljubljana) ;Penca, Jure (Zoisova ulica 50b, 1230 Domzale)

(74)

Ela

SHOMO

PANIDHA

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

(57) Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës (1) për një sistem shkarkimi të një motori me djegie të brendshme që përmban një karkasë në formë Y (3) që përfshin një tub hyrës (5) dhe një tub të parë shkarkimi (10), dhe një tub të dytë shkarkimi (20), dhe një element valvul (7) të sistemuar brenda karkasës (3) për të formuar një tub të parë përçues (11) që bashkon tubin hyrës (5) tek tubi i parë shkarkues (10) dhe/ose një tub të dytë përçues (21) nga tubi hyrës (5) tek tubi i dytë i shkarkimit (20), ku elementi valvul (7) mund të lëvizë në raport me karkasën (3) ndërmjet një pozicioni të parë të paracaktuar në të cilin elementi valvul (7) mbyll tubin e dytë përçues (21) dhe një pozicion të dytë të paracaktuar në të cilin elementi valvul (7) mbyll tubin e parë përçues (11), ku elementi valvul (7) përmban një sektor në formë luge (71) për ta drejtuar tubin e shkarkimit nga tubi hyrës (5) nëpërmjet tubit të parë përçues (11) dhe/ose tubit të dytë përçues (21), ku sektori në formë luge (71) përcakton një sipërfaqe të brendshme (75) e cila, në pozicionin e parë ose të dytë të paracaktuar, bashkohet me një sipërfaqe përçuese të brendshme (15, 25) të tubit të parë ose të dytë përçues të hapur të përkatës (11, 21) për të përcaktuar një kufi për itinerarin e rrjedhjes së shkarkimit të gazit që i ngjan atij të një tubi të lakuar dhe ku elementi valvul (7) është i rrotullueshëm rreth një boshti valvule (Av) të pozicionuar paralelisht tek një vijë qendrore (As) e tubit hyrës (5), **karakterizuar në atë që**

elementi valvul (7) është montuar në mënyrë të rrotullueshme tek karkasa (3) me një kushinetë qendrore (37) të sistemuar në karkasë (3) ndërmjet tubit të parë të shkarkimit (10) dhe tubit të dytë të shkarkimit (20), ku elementi valvul (7) përfshin një sektor boshti (77) të pozicionuar në mënyrë koaksiale me boshtin e valvulës (A_V) dhe që shtrihet përmes kushinetës qendrore (37) dhe përmes karkasës (3)

dhe **në atë** që elementi valvul (7) përfshin një sektor kalimi në formë pyke (76) të sistemuar ndërmjet sektorit në formë luge (71) dhe sektorit bosht (77), ku sektori i kalimit (76) shtrihet, në pozicionin e parë ose të dytë të paracaktuar, në mënyrë radiale nga maja e rrjedhës së sipërme të sektorit në formë luge (71) në tubin e hapur përkatës (11, 21) dhe ka një sipërfaqe kalimi (79) me formë korresponduese me atë të tubit të hapur (11, 21) dhe që bashkon sipërfaqen e tubit përçues (15, 25) të tubit përçues (11, 21) tek sipërfaqja e brendshme (75).

2. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** sektori në formë luge (71) është dimensionuar në mënyrë të tillë që mbulon tubin e dytë përçues (21) në pozicionin e parë të paracaktuar dhe në mënyrë të tillë ai mbulon tubin e parë përçues (11) në pozicionin e dytë të paracaktuar.
3. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës sipas pretendimit 2, **karakterizuar në atë që** sektori në formë luge (71) shtrihet në drejtimin periferik përreth boshtit të valvulës (A_V) për të paktën 170° përgjatë një zgjatimi boshtor gjatë boshtit të valvulës (A_V) prej më shumë se 3 cm.
4. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës sipas pretendimit 2 ose 3, **karakterizuar në atë që** një sipërfaqe e brendshme (75) e sektorit në formë luge (71) përcakton një itinerar të harkuar të rrjedhjes së shkarkimit të gazit duke përcaktuar një rreze të lakimit (R_7), ku sektori në formë luge (71) është formuar në mënyrë të tillë që ai përcakton një sektor të kryqëzuar konstant të itinerarit të rrjedhjes në pozicionet e para dhe të dyta të paracaktuara.
5. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës sipas pretendimit 4, **karakterizuar në atë që** vijat qendrore (A_{10} , A_{20}) të tubave të shkarkimit (10, 20) janë sistemuar me një kthesë këndore ndërmjet 10° dhe 120° në raport me vijën qendrore (A_S) të tubit hyrës (5) dhe/ose boshtit të valvulës (A_V), ku karkasa (3) përcakton një rreze të lakimit (R_{10}) që shtrihet nga tubi hyrës (5) tek tubi i parë i shkarkimit (10), dhe një rreze të dytë të lakimit (R_{20}) që shtrihet nga tubi hyrës (5) tek tubi i dytë i shkarkimit (20), ku në pozicionin e parë ose të dytë të paracaktuar rrezja e lakimit (R_7) e elementit valvul (7) korrespondon me rrezën e parë ose të dytë përkatëse të lakimit (R_{10} , R_{20}).
6. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës sipas njërit prej pretendimeve 2 deri në 5, **karakterizuar në atë që** sipërfaqja e brendshme (75), në pozicionin e parë ose të dytë të paracaktuar, bashkohet me një sipërfaqe përçuese të brendshme (15, 25) të tubit të parë ose të dytë përçues të hapur përkatës (11, 21) për të përcaktuar një kufi për itinerarin e rrjedhjes së shkarkimit të gazit që i ngjan atij të një tubi të lakuar që përmban saktësisht një kthesë dhe/ose është formuar e lirë nga pengesat brenda tubit të parë ose të dytë përçues të hapur përkatës (11, 21).
7. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar** në atë që itinerari i shkarkimit të gazit që rrjedh nga tubi hyrës (5) përgjatë elementit të valvulës (7) tek tubi i shkarkimit i parë ose i dytë (10, 20) nëpërmjet tubit përçues përkatës (11, 21) përcakton një zonë sektoriale të kryqëzuar kryesisht konstante, ku një gyp hyrës është sistemuar në pjesën e sipërme të tubit hyrës (5) për ta drejtuar itinerarin nga një tjetër sektor i kryqëzuar, të tillë si një sektor të kryqëzuar eliptik, tek një zonë sektoriale të kryqëzuar të tubit hyrës.
8. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar** në atë që një boshllëk (35) është përcaktuar në drejtimin radial në raport me boshtin e valvulës (A_V) ndërmjet një sipërfaqeje të jashtme rrezore (74) të sektorit lugë (71) dhe karkasës (3) të paktën pjesërisht përgjatë shtrirjes boshtore të sektorit lugë (71).

9. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar** në atë që elementi valvul (7) është montuar rrotullueshmërisht tek karkasa (3) me një kushinetë në pjesën e sipërme, e tillë si një bokull rrëshkitëse (32), në tubin hyrës (5), ku elementi valvul (7) përfshin një sektor unazor (73) që në mënyrë boshtore rrethon boshtin e valvulës (A_v) dhe ingranon kushinetën në pjesën e sipërme.
10. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar** në atë që sektori i tranzicionit (76) krijon një shpatull (78) më të gjerë se sektori i boshtit (77) dhe ingranon kushinetën qendrore (37).
11. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar** nga një aktivizues (8) për të përdorur elementin valvul (7), ku aktivizuesi (8) është konfiguruar për të sistemuar elementin valvul (7) në të paktën një pozicion të ndërmjetëm ndërmjet pozicioneve të para dhe të dyta të paracaktuara në mënyrë të tillë që elementi valvul (7) është pozicionuar për ta drejtuar valvulën e kontrollit për rrjedhjen e shkarkimit të gazit dhe të zhurmës nga tubi hyrës (5) tek tubi i parë dalës (10) dhe tubi i dytë dalës (20), ndërkohë që pjesërisht mbulon tubin e parë përçues (11) dhe tubin e dytë përçues (21).
12. Valvul për kontrollin e rrjedhjes së gazit dhe të zhurmës (1) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** skaji në rrjedhën e sipërme të elementit valvul (7) dhe tubi hyrës (5) janë rreshtuar koncentrikisht dhe/ose kanë preferueshëm diametra të brendshëm identikë (D₅, D₇) që korrespondojnë njëra tek tjetra.
13. Sistem për shkarkimin e gazit (100, 200, 300, 400) të një motori me djegie të brendshme që përmban:
të paktën një valvul kontrolli për rrjedhjen e gazit dhe të zhurmës (1, 1a, 1b) sipas njërit prej pretendimeve të mëparshme të sistemuar në një nyje shpërndarëse ndërmjet motorit dhe të paktën një elementi akustik (41, 43, 45, 47), ku një trakt i parë (13, 13a, 13b) është i bashkuar tek tubi i parë i shkarkimit (10) dhe një trakt i dytë (23, 23a, 23b) është i bashkuar tek tubi i dytë i shkarkimit (20), ku secili trakt (13, 13a, 13b, 23, 23a, 23b) përmban të paktën një element akustik (41, 43, 45, 47), të tillë si një rezonator, një dhomë zgjerimi, një rezonator Helmholtz, një amortizator, një amortizator përthithës, ose të ngjashëm.
14. Sistem i shkarkimit të gazit (100, 200, 300) i pretendimit 13, që për më tej përmban të paktën një nyjë unifikuese (50, 50a, 50b) në pjesën e poshtme të nyjës shpërndarëse ku janë bashkuar traktet e para dhe të dyta (13, 13a, 13b, 23, 23a, 23b).
15. Sistem i shkarkimit të gazit (200, 300) sipas pretendimit 13 ose 14, që përmban një trakt shkarkimi të djathtë (5a) për shkarkimin e gazit nga një grup i parë cilindrash motorik dhe një trakt shkarkimi të majtë (5b) për shkarkimin e gazit nga grupi i dytë i cilindrave motorik, trakti i djathtë dhe i majtë (5a, 5b) secili përmban të paktën një valvul kontrolli për rrjedhjen e gazit dhe të zhurmës (1a, 1b), sistemi i shkarkimit të gazit për më tej përmban të paktën një pajisje të përbashkët për përpunimin e shkarkimit të gazit (43), të tillë si një pajisje të përbashkët pastruese dhe/ose amortizuese të shkarkimit të gazit, të bashkuar tek tubat shkarkues të parë (10) të valvulës përkatëse (1) të traktit të shkarkimit të majtë dhe të djathtë (5a, 5b) në mënyrë të tillë që shkarkimi i gazit që vjen nga traktet e majtë dhe të djathtë të shkarkimit (5a, 5b) bashkohet me pajisjen e përbashkët për përpunimin e shkarkimit të gazit (43).
16. Sistem i shkarkimit të gazit (200, 300) i pretendimit 15, **karakterizuar në atë që** trakti i djathtë i shkarkimit (5a) dhe trakti i majtë i shkarkimit (5b) secili përmban të paktën një linjë bajpasi (23a, 23b) të bashkuar në tubat shkarkues të dytë përkatës (20) të valvulës përkatëse (1a, 1b), ku pajisja e përbashkët për përpunimin e shkarkimit të gazit (43) është bashkuar tek të paktën një linjë shkarkimi (44a, 44b) që çon tek të paktën një linjë bajpasi.
17. Sistem i shkarkimit të gazit (400) sipas njërit prej pretendimeve 13 deri në 16, ku të paktën një valvul kontrolli për rrjedhjen e gazit dhe të zhurmës (1) është sistemuar në një trakt anësor të pakalueshëm

(5°) dhe bashkohet me tubin e saj hyrës tek një trakt kryesor (55) dhe me secilin prej tubave të tij të shkarkimit (10, 20) tek të paktën një element akustik përkatës (45, 47) të dizenuar si një rrugë qorre për të ridrejtuar shkarkimin e gazit tek dhe përmes valvulës së kontrollit për rrjedhjen e gazit dhe të zhurmës, ku secili prej elementeve akustik të pakalueshëm (45, 47) mund të shfryjë ekskluzivisht në atmosferë nëpërmjet një trakti kryesor (55) duke rikthyer rrjedhën e shkarkimit të gazit nga elementi akustik i pakalueshëm (45, 47) përmes të paktën një valvule kontrolli të rrjedhjes së gazit (1).

(11) **10461**

(97) EP3164385 / 08/09/2021

(96) 15733469.9 / 03/07/2015

(22) 21/09/2021

(21) AL/P/ 2021/688

(54) **FORMA POLIMORFIKE TË REJA TË N-[2(6-FLUORO-LH-INDOL-3-IL)ETIL]-3-(2,2,3,3-TETRAFLUOROPROPOKSI)BENZILAMINË HIDROKLORIDIT PËR TRAJTIMIN E ALZHEIMERIT**

15/11/2021

(30) 201400369 04/07/2014 DK

(71) H. Lundbeck A/S

Ottliavej 9, 2500 Valby, DK

(72) DE DIEGO, Heidi, Lopez (Hælderne 5, DK-2850 Nærum); ANDERSEN, Kristine, Birklund (Hyacintvej 12 Slagslunde, DK-3660 Stenløse); ROCK, Michael, Harold (Frederiksberg Allé 47 st., DK-1820 Frederiksberg C); THERKELSEN, Frans, Dennis (Gærdet 10, DK-4300 Holbæk)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Forma polimorfike III e N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë

hidrokloridit, **të karakterizuar nga** një difraktogram pluhuri me rreze X që tregon maja në këndet-2θ të mëposhtëm ± 0.10: 4.63°, 6.94°, 13.89°, 17.26°, 18.07°, 18.49°, 18.95°, 19.47°, 19.97°, 20.53°, 21.83°, 22.53°, 23.27°, 23.65° dhe 28.91°.

2. Forma polimorfike sipas pretendimit 1, ku përbërja e sipërpërmendur paraqet një difraktogram pluhuri me rreze X siç tregohet në figurën 5.

3. Forma polimorfike III e N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit të pretendimit 1, **të karakterizuar nga** një spektër FTIR që ka intensitet relativ të fortë të brezit në pozicionet e mëposhtme të brezit [cm⁻¹]: 3426, 1586, 1089, 762 dhe një shpatull në 1099 cm⁻¹.

4. Një proces për përgatitjen e formës polimorfike III së N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit sipas pretendimit 1, procesi që përfshin:

a. përzierjen e një pezullie të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-

tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit në një tretës organik të zgjedhur nga lista prej

acetonitrilit, proprionitrilit, acetonit, metanolit, etanolit, toluenit dhe ksileneve (orto, meta ose para) ose një përzierje e tyre, në një temperaturë poshtë 60°C; dhe

b. kapjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit.

5. Një proces për përgatitjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit sipas pretendimit 1, procesi që përfshin:

a. shtimin e formës polimorfike I, formës polimorfike II, amorge ose një përzierje të formave të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit te një tretës organik të zgjedhur nga lista prej acetonitrilit, proprionitrilit, acetonit, metanolit, etanolit, toluenit dhe ksileneve (orto, meta ose para) ose një përzierje e tyre, në një temperaturë poshtë 60°C për të prodhuar një pezulli dhe përzierjen e pezullisë; dhe

b. kapjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit.

6. Një proces për përgatitjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit sipas pretendimit 1, procesi që përfshin:

a. mbjelljen e një pezullie të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit në një tretës organik të zgjedhur nga lista prej acetonitrilit, proprionitrilit, acetonit, metanolit, etanolit, toluenit dhe ksileneve (orto, meta ose para) ose një përzierje e tyre, në një temperaturë poshtë 60°C me formën polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit;

b. kapjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit.

7. Një proces për përgatitjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit sipas pretendimit 1, procesi që përfshin:

a. shtimin e formës polimorfike I, forma polimorfike II, amorge ose një përzierje të formave të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit te një tretës organik të zgjedhur nga lista prej acetonitrilit, proprionitrilit, acetonit, metanolit, etanolit, heptanit, toluenit dhe ksileneve (orto, meta ose para) ose një përzierje e tyre, në një temperaturë poshtë 60°C për të prodhuar një pezulli;

b. mbjelljen me formën polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit në një temperaturë poshtë 60°C;

c. kapjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit.

8. Proçesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 4-7, ku tretësi organik është një përzierje e metanolit dhe toluenit në raportin 1:4.

9. Një proçes për përgatitjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit sipas pretendimit 1, proçesi që përfshin:

a. përzierjen e një pezullie të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit në një përzierje të acetoneit dhe heptanit në raportin 1:4 në një temperaturë poshtë 60°C; dhe

b. kapjen e formës polimorfike III të N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit.

10. Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-3 për përdorim si një medikament.

11. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-3.

12. Një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-3 për përdorim në trajtimin e sëmundjes së Alzheimerit si terapi ndihmëse ndaj trajtimit me acetilkolinesterazë.

13. Përbërja sipas pretendimit 12, ku doza ditore e përbërjes së sipërpërmendur është mes rreth 30 dhe rreth 60 mg.

14. Përdorimi i një përbërje sipas ndonjërit prej pretendimeve 1-3 për fabrikimin e një medikamenti për trajtimin e sëmundjes së Alzheimerit si terapi ndihmëse ndaj trajtimit me acetilkolinesterazë.

15. Përdorimi sipas pretendimit 14, ku doza ditore e përbërjes së sipërpërmendur është mes rreth 30 dhe rreth 60 mg.

16. Proçesi sipas ndonjërit prej pretendimeve 4 deri në 7 ku pezullia është prodhuar në një interval temperature 45°C - 55°C.

17. Një kompozim farmaceutik i përgatitur nga forma polimorfike III e N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit të pretendimit 1, ku forma polimorfike III e N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit është **karakterizuar nga** një difraktogram pluhuri me rreze X që tregon maja në këndet-2θ të mëposhtëm ± 0.10: 4.63°, 6.94°, 13.89°, 17.26°, 18.07°, 18.49°, 18.95°, 19.47°, 19.97°, 20.53°, 21.83°, 22.53°, 23.27°, 23.65° dhe 28.91°.

18. Një kompozim farmaceutik i përgatitur nga forma polimorfike III e N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit të pretendimit 1, ku forma polimorfike III e N-[2-(6-

fluoro-1H-indol-3-il)etil]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoksi)benzilaminë hidrokloridit është **karakterizuar nga** një spektër FTIR që ka intensitet të fortë të brezit në pozicionet e mëposhtme të brezit [cm⁻¹]: 3426, 1586, 1089, 762 dhe një shpatull në 1099 cm⁻¹.

(11) **10462**

(97) EP2904891 / 23/06/2021

(96) 15154274.3 / 09/02/2015

(22) 22/09/2021

(21) AL/P/ 2021/692

(54) **RROTE QE FORMON NJE PAJISJE BUJQESORE TE PERMIRESUAR**

15/11/2021

(30) 1451002 10/02/2014 FR

(71) OTICO

20 rue Gabriel Garnier - Les Prailions, 77650 Chalmaison, FR

(72) Phely, Olivier (86 rue Grande, 77520 Thenisy)

(74) Vladimir NIKA

Bul " Bajram CURRI", Pall.2, Shk.3, Ap.4, Tiranë

(57) 1. Pajisje (1) makinerie bujqësore për punimin e tokës e tipit që përfshin një trup rrote (3) i cili përfshin një moco (71), një disk (73) dhe të paktën dy krahë (75) ku secili lidh mocon (71) dhe diskun (73) me njëri-tjetrin, të paktën një hapje (78) e siguruar midis dy krahëve (75) dhe diskut (73), dhe që ka një kontur të mbyllur (28), **karakterizuar në atë që** përfshin më tej:

- një detal i cili formon një aksesor (2) që ka një pjesë të profiluar (23) me një formë e cila në përgjithësi korrespondon me konturin e mbyllur në fjalë (28), dhe një pjesë përgjithësisht sipërfaqësore (21) e cila përfundon pjesën e profiluar (23), dhe

- një grup elementësh fiksues (24), dhe **në atë që** pjesa e profiluar (23) futet në njërin anë të trupit të rrotës (3) në hapjen (78), duke mbyllur hapjen (78) me anë të përshtatjes së formës , deri në një pozicion përfundimtar ku pjesa sipërfaqësore (21) lëviz duke u puthitur me krahët (75), të paktën në zonën e konturit (28), ndërsa grupi i elementëve fiksues (24) siguron mbajtjen e detalit (2) në atë pozicion përfundimtar.

2. Pajisje (1) sipas pretendimit 1, ku trupi i rrotës (3) dhe/ose aksesorit (2) përmbajnë një kapje (25) për një pajisje ose kllapa, ku kapja (25) është e konfiguruar për të lejuar tërheqjen e aksesorit (2) nga trupi i rrotës (3) me tërheqje nga njëra nga dy faqet (79; 99) e trupit të rrotës (3).

3. Pajisje (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërm, ku aksesorit (2) është formuar nga të paktën dy pjesë, ku dy pjesët dhe grupi i elementëve fiksues (24) janë konfiguruar në mënyrë që të bashkohen dy pjesët njëra mbi tjetrën në mënyrë e lëvizshme, duke mbyllur konturin (28) të hapjes (78).

4. Pajisje (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërm, ku aksesorit (2) përfshin të paktën dy pjesë të ngjashme, përgjithësisht sipërfaqësore (21), ku secila nga dy pjesët përgjithësisht sipërfaqësore (21) mbyll një hapje respektive (78).

5. Pajisje (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërm, ku pjesa përgjithësisht sipërfaqësore (21) është transparente.

6. Pajisje (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërm, ku grupi i elementëve fiksues (24) përfshin të paktën një kapëse fiksimit, ku lëvizshmëria e pjesës fiksuese lejohej nga deformimi elastik i kapëses së fiksimit.

7. Pajisje (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku hapja (78) është e kufizuar nga skajet përkatëse të dy krahëve (75) dhe diskut (73).

8. Vegël (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku aksesorit (2) përfshin brinjë përforcuese (26) të cilat mbahen nga një sipërfaqe (27) e pjesës përgjithësisht sipërfaqësore (21), ku brinjët përforcuese (26) kontribuojnë në forcimin e pjesës përgjithësisht sipërfaqësore (21).

9. Pajisje (1) sipas njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku trupi i rrotës (3) formohet nga montimi i një fllanxhe të parë (7) dhe një fllanxhe të dytë (9) të cilat montohen njëra mbi tjetrën,

ku fllanxha e parë (7) përfshin një pjesë qendrore (71), një pjesë periferike (73) të formës përgjithësisht unazore dhe të paktën dy krahë (75) të cilët lidhin pjesën qendrore (71) dhe pjesën periferike (73) me njëra - tjetrën,

fllanxha e dytë (9) është homologe me pjesën periferike (73) të fllanxhës së parë (7), në gjendje të montuar, ku trupi i rrotës (3) ka një disk (121) që formohet së bashku nga pjesa periferike (73) e fllanxhës së parë (7) dhe fllanxha e dytë (9) dhe një moco që formohet nga pjesa qendrore (71) e fllanxhës së parë (7),

ku fllanxha e parë (7) dhe fllanxha e dytë (9) fiksohen me njëra -tjetrën dhe aksesori (2) fiksohet në fllanxhën e parë (7).

10. Komponenti (2) për një pajisje makinerie bujqësore për punimin e tokës sipas njërit prej pretendimeve 1 deri në 9, ku trupi i rrotës (3) përfshin një moco (71), një disk (73) dhe të paktën dy krahë (75) ku secili lidh mocon (71) dhe diskun (73) me njëri -tjetrin, të paktën një hapje (78) e siguruar midis dy krahëve (75) dhe diskut (73), dhe që ka një kontur të mbyllur (28), ku detali (2) i një pjese të profiluar (23) që ka një formë që përgjithësisht korrespondon me konturin e mbyllur (28), dhe një pjesë përgjithësisht sipërfaqësore (21) e cila përfundon pjesën e profiluar (23), ku pjesa e profiluar (23) futet nga njëra anë e trupit të rrotës (3) në hapjen (78), duke e mbyllur hapjen (78) me anë të përshtatjes së formës, deri në pozicionin përfundimtar në të cilin pjesa sipërfaqësore (21) vjen takohet me krahët (75), të paktën në rajonin e konturit (28).

(11) **10463**

(97) EP3302471 / 25/08/2021

(96) 16804153.1 / 27/05/2016

(22) 22/09/2021

(21) AL/P/ 2021/693

(54) **PËRBËRJE ALKENE TË ZËVENDËSUARA ME TETRA DHE PËRDORIMI I TYRE**

15/11/2021

(30) 201562168529 P 29/05/2015 US; 201562168581 P 29/05/2015 US and 201562269745 P 18/12/2015 US

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

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

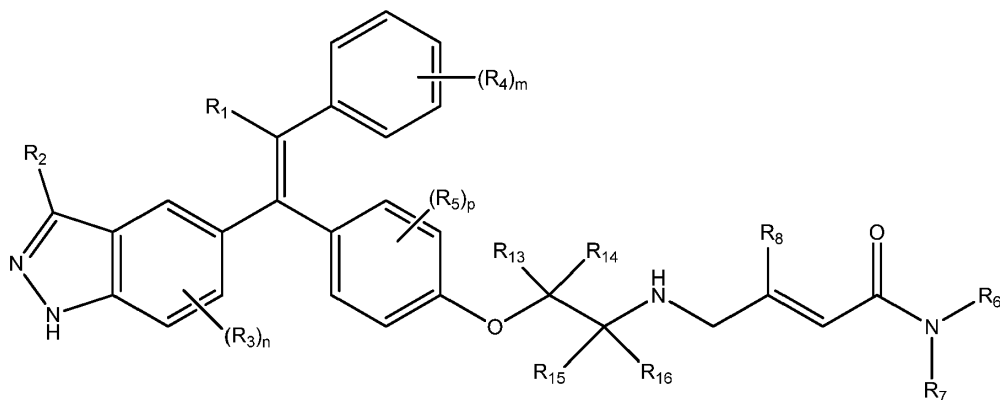
(72) HAO, Ming-Hong (138 Quincy Shore Drive 173, Quincy, Massachusetts 02171); WANG, John (2 Governor's Drive, Andover, Massachusetts 01810); SAMAJDAR, Susanta (Flat No. R801 HM TambourineJP Nagar 6th Phase, Bangalore Kamataka 560078);

ZHENG, Guo Zhu (14 Meriam Street, Lexington, Massachusetts 02420); BOCK, Mark (285 Columbus Avenue 704, Boston, Massachusetts 02116-5296); KORPAL, Manav (18 Myrtle Street, Winchester, Massachusetts 01890); NYAVANANDI, Vijay Kumar (H. No. 1-1/40 Krishna Sai EnclaveHMT Colony RoadMiyapur, Hyderabad Andhra Pradesh 500049); PUYANG, Xiaoling (c/o H3 Biomedicine Inc.300 Technology Square, Cambridge, Massachusetts 02139); SMITH, Peter Gerard (173A Franklin Street, Arlington, Massachusetts 02474) ;ZHU, Ping (44 Coolidge Farm Road, Boxborough, Massachusetts 01719)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **I.** Një përbërje e dhënë nga formula II:



II

ku:

R₁ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej metil, etil, ciklobutil, ciklopropil, propil, izopropil, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂F, dhe -CH₂CH₂Cl;

R₂ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H dhe F;

n është 0-1;

R₃ është F kur n=1;

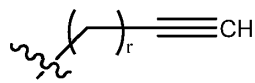
m është 0-2;

R₄ janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej F, CF₃, Cl, izopropil, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, etil dhe metil;

p është 0-1;

R₅ është F kur p=1;

R₆ dhe R₇ janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej metil, etil, propil, -CH₂CH₂OH dhe

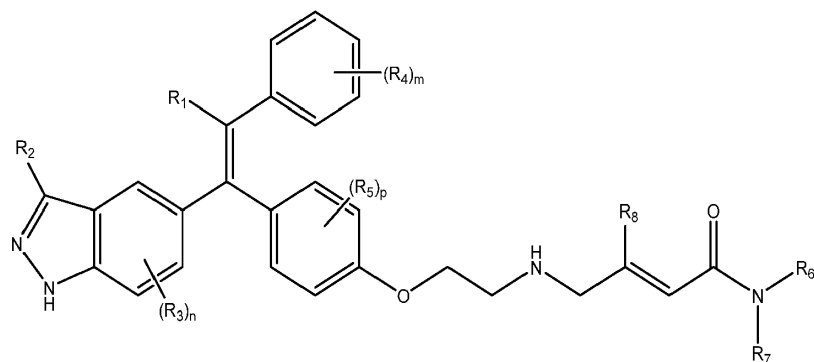


ku r është 1 ose 2; ose, ku R₆ dhe R₇ formojnë një unazë heterociklike me 4-6 anëtarë me N-në në të cilën janë bashkangjitur, ku unaza heterociklike e sipërpërmendur në mënyrë opsionale përfshin një atom oksigjeni, dhe ku unaza heterociklike e sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, ose -CH₂F;

R_s është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H dhe -CH₃;

dhe R₁₃, R₁₄, R₁₅, dhe R₁₆ janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej -H ose -CH₃; ose kripera farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

2. Përbërja ose kripta farmaceutikisht e pranueshme e pretendimit 1, e dhënë nga formula I:



I

ku:

R₁ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej metil, etil, ciklobutil, ciklopropil dhe -CH₂CH₂Cl;

R₂ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H dhe F;

n është 0-1;

R₃ është F kur n=1;

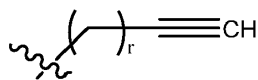
m është 0-2;

R₄ janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej F, CF₃, Cl, izopropil, -OCH₃, -OCHF₂, -OCF₃, etil dhe metil;

p është 0-1;

R₅ është F kur p=1;

R₆ dhe R₇ janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej metil, etil, propil, -CH₂CH₂OH dhe



ku r është 1 ose 2; ose, ku R₆ dhe R₇ formojnë një unazë heterociklike me 4-6 anëtarë me N-në në të cilën janë bashkangjitur, ku unaza heterociklike e sipërpërmendur në mënyrë opsionale përfshin një atom oksigjeni, dhe ku unaza heterociklike e sipërpërmendur është zëvendësuar në mënyrë opsionale me F, ose -CH₂F;

R₈ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H dhe CH₃;

ose kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

3. Një përbërje si në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, ku R₁ është etil ose ciklobutil.

4. Një përbërje si në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, ku R₆ dhe R₇ janë të dyja metil, dhe ku R₈ është H.

5. Një përbërje si në çdo njërin prej pretendimeve të mëparshme, ku R₂ është F.

6. Një përbërje si në njërin prej pretendimeve 1-4,

ku m është 2, dhe një prej R₄ është F dhe R₄ tjetër është Cl; ose

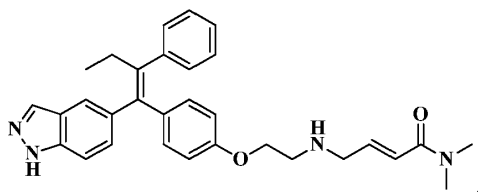
ku m është 2 dhe të dyja R₄ janë F; ose

ku m është 0.

7. Një përbërje si në njërin prej pretendimeve 1-4, ku n është 1 dhe R₃ është F; ose ku n është 0.

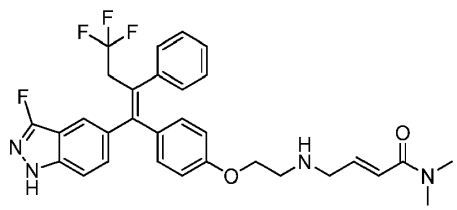
8. Një përbërje si në njërin prej pretendimeve 1-4, ku p është 1 dhe R₅ është F; ose ku p është 0.

9. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2 që ka formulën e mëposhtme:



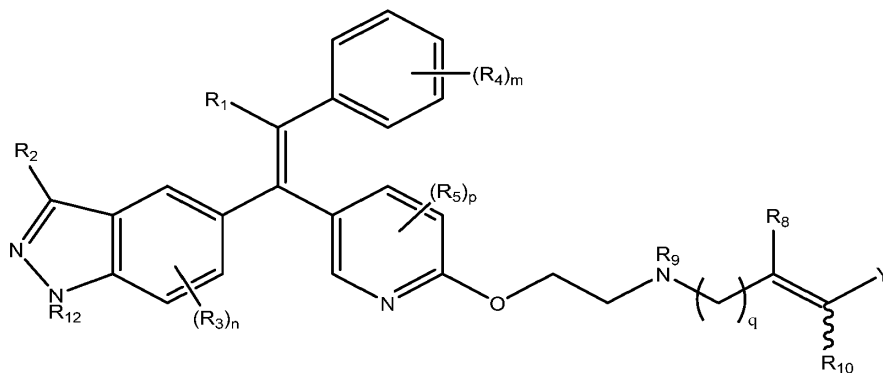
ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

10. Një përbërje sipas pretendimit 1 që ka formulën e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

11. Një përbërje e dhënë nga formula III:



III

ku:

R_1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_6 cikloalkil, $-CH_2CF_3$, dhe një unazë heterociklike me 4-6 anëtarë;

R_2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, halogjen, hidroksi, C_1 - C_3 alkil, C_3 - C_4 cikloalkil dhe C_4 unazë heterociklike;

kur n nuk është 0, R_3 janë e njëjta ose të ndryshme, dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, halogjen, C_1 - C_6 alkil dhe C_1 - C_3 alkoksi të zëvendësuar në mënyrë opsionale me të paktën një halogjen;

n është 0-3;

kur m nuk është zero, R_4 janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, halogjen, C_1 - C_6 alkil, dhe OR_{11} , ku R_{11} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_3 - C_6 cikloalkil, C_1 - C_6 alkil, aril, heteroaril dhe një unazë heterociklike me 4-6 anëtarë;

m është 0-5;

kur p nuk është 0, R_5 janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, halogjen, C_1 - C_4 alkil, C_1 - C_4 alkoksi, C_3 - C_4 cikloalkil, C_3 - C_6 cikloalkoksi dhe C_4 heterocikli;

p është 0-3;

q është 1-2;

R_8 dhe R_{10} janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej halogjen, H dhe C_1 - C_3 alkil;

R_9 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C_1 - C_6 alkil dhe C_3 - C_6 cikloalkil;

Y është zgjedhur nga grupi i përbërë prej $-S(O)_2R_6$, $-S(O)_2NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-C(O)R_6$, $-C(O)OR_6$, $-CN$; ose ku Y dhe R_{10} të dyja përfaqësojnë $-CF_3$;

R_6 dhe R_7 janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_6 cikloalkil, aril, heteroaril dhe një unazë heterociklike me 4-6 anëtarë ku alkili i sipërpërmendur është i ngopur ose i pangopur ose ku R_6 dhe R_7 formojnë një unazë heterociklike me 4-6 anëtarë me N-në në të cilën janë bashkangjitur, gjithashtu që në mënyrë opsionale përmban një atom O;

R_{12} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, C_3 - C_4 cikloalkil dhe C_1 - C_6 alkil; dhe ku çdo pjesë që përmban karbon prej R_1 - R_{12} mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me një ose më shumë atome halogjen, fluorometan, difluorometan ose trifluorometan, ose -OH; ose kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

12. Përbërja sipas pretendimit 11, ku R_1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej C_1 - C_6 alkil, C_3 - C_6 cikloalkil, dhe një unazë heterociklike me 4-6 anëtarë

R_2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, halogjen, metil dhe etil;

R_3 janë e njëjta ose të ndryshme, dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, halogjen, metil dhe etil;

R₄ janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, halogjen, C₁-C₆ alkil dhe C₁-C₆ alkoksi;

R₅ janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H, halogjen, metil dhe etil;

R₈ dhe R₁₀ janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H dhe metil;

R₉ është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, metil dhe etil; dhe

R₆ dhe R₇ janë e njëjta ose të ndryshme dhe janë zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupi i përbërë prej H dhe C₁-C₆ alkil ose ku R₆ dhe R₇ formojnë një unazë heterociklike me 4-6 atome me N-në në të cilën janë bashkangjitur, gjithashtu që në mënyrë opsionale përmban një atom O.

13. Një përbërje sipas pretendimit 11, ku R₁ është -CH₂CF₃.

14. Një përbërje si në njërin prej pretendimeve 11-13, ku Y është -C(O)NR₆R₇; R₆ dhe R₇ janë metil; dhe R₈ dhe R₁₀ janë të dyja H.

15. Një përbërje si në çdo njërin prej pretendimeve 11-14, ku R₁ është etil ose ciklobutil; ose ku R₉ është H.

16. Një përbërje si në çdo njërin prej pretendimeve 11-15, ku R₂ është F ose H.

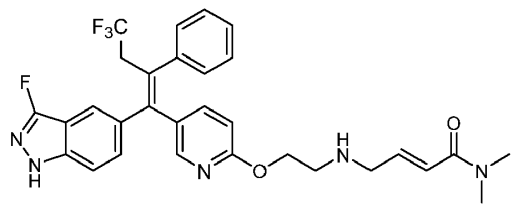
17. Një përbërje si në çdo njërin prej pretendimeve 11-16, ku m është 2, dhe një prej R₄ është F dhe R₄ tjetër është Cl; ose ku m është 2 dhe të dy R₄ janë F; ose ku m është 0.

18. Një përbërje si në çdo njërin prej pretendimeve 11-17, ku n është 1 dhe R₃ është F; ose ku n është 0.

19. Një përbërje si në çdo njërin prej pretendimeve 11-18, ku p është 1 dhe R₅ është F; ose ku p është 0.

20. Një përbërje sipas pretendimit 11, ku R₁ është ciklobutil, etil ose -CH₂CF₃; R₂ është H ose F; n është 0; m është 0 ose 2, dhe kur m është 2, më pas një R₄ është Cl dhe R₄ tjetër është F; p është 0; Y është -C(O)N(CH₃)₂; dhe R₈, R₉, R₁₀ dhe R₁₂ janë të gjithë - H.

21. Një përbërje sipas pretendimit 11 që ka formulën e mëposhtme:



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

22. Një përbërje sipas pretendimit 1 ose pretendimit 11, e zgjedhur nga grupi i përbërë prej (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi) etil) amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenil but-1-en-1-il) fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-(3-fluoro-5-(trifluorometil) fenil)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenil but-1-en-1-il) fenoksi) etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,5-difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il) fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3,4-difluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il) fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(3-kloro-5-fluorofenil)-1-(1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il) fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi) etil) amino)-N-metil-N-(prop-2-in-1-il)but-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-N-(but-3-in-1-il)-N-metilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-1-(azetidin-1-il)but-2-en-1-on; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-1-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-on; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-1-(piperidin-1-il)but-2-en-1-on; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciklobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoksi) etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciklobutil-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil) fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide 2,2,2-trifluoro acetat; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-1-morfolinobut-2-en-1-on; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-N-etil-N-metilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-N-metil-N-propilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N-(2-hidroksietil)-N-metilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-N,N,3-trimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciklobutil-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoksi) etil)amino)-1-morfolinobut-2-en-1-on; (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciklobutil-1-(4-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil) fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-((5-(Z)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(o-tolil)but-1-en-1-il)fenoksi) etil)amino)-N-(2-hidroksietil)-N-metilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N-(2-hidroksietil)-N-metilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(4-izopropil fenil)but-1-en-1-il) fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-4-kloro-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenil but-1-en-1-il)fenoksi) etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-

indazol-5-il)-2-(4-izopropil fenil)but-1-en-1-il) fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-(difluorometoksi)fenil)-1-(1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-(2-(trifluorometoksi)fenil)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-(2-izopropil fenil)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-etilfenil)-1-(1*H*-indazol-5-il) but-1-en-1-il)fenoksi) etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-(*o*-tolil)but-1-en-1-il)fenoksi)etil) amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciklobutil-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil) fenoksi)etil)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciklobutil-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoksi)etil)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciklobutil-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil) fenoksi) etil)amino)-*N*-(2-hidroksietil)-*N*-metilbut-2-enamide; (*E*)-1-(azetidin-1-il)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciklobutil-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-(*o*-tolil) vinil)fenoksi)etil)amino)but-2-en-1-on; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-(2-fluoro fenil)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-fluoro fenil)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-fluorofenil)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-2-ciklobutil-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)vinil)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(2-fluoro-4-((*Z*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,6-difluorofenil)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilprop-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-ciklopropil-1-(1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-1-(4-fluoro-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)piridin-2-il)oksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-((5-((*Z*)-4,4,4-trifluoro-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oksi)etil)amino)but-2-enamide; (*E*)-4-((2-(3-fluoro-4-((*Z*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3,6-difluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-2-il)oksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-*N,N*-dimetil-4-((2-(4-((*E*)-4,4,4-trifluoro-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)but-2-enamide; (*E*)-4-((2-((5-((*Z*)-2-ciklobutil-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilvinil)piridin-2-il)oksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-klorofenil)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-1-(1*H*-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(7-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3-fluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilpent-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-dimetilbut-2-enamide; (*E*)-4-((2-(4-((*E*)-1-(3,7-difluoro-1*H*-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-*N,N*-

dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2,5-difluorofenil)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-3-metil-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-5-((2-(4-((E)-4-fluoro-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilpent-2-enamide; (E)-5-((2-(4-((E)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilpent-2-enamide;; (E)-4-((2-(4-((E)-2-(2-kloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-(fenil-d5)but-1-en-1-il)fenoksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide;; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)propil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((1-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)propan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-((6-((Z)-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)piridin-3-il)oksi)etil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)propil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((3-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)butan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((1-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)-2-metilpropan-2-il)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; (E)-4-((2-(4-((E)-1-(1H-indazol-5-il)-2-fenilbut-1-en-1-il)fenoksi)-2-metilpropil)amino)-N,N-dimetilbut-2-enamide; dhe (E)-4-((2-(4-((E)-2-ciklobutil-1-(3-fluoro-1H-indazol-5-il)-2-fenilvinil)fenoksi)etil)amino)-N-(2-hidroksietil)-N-metilbut-2-enamide, ose kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

23. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj si në çdo njërin prej pretendimeve 1-22 për përdorim në trajtimin e kancerit të gjirit.

24. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 23, ku kanceri i gjirit i sipërpërmendur është një kancer i gjirit ER-pozitiv.

25. Përbërja ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 24, ku kanceri i gjirit ER-pozitiv i sipërpërmendur shpreh një proteinë mutante ER- α .

26. Një kompozim farmaceutik që përfshin përbërjen ose kripën farmaceutikisht të pranueshme të çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 22 dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

(11) **10464**

(97) EP3651736 / 23/06/2021

(96) 18739856.5 / 13/07/2018

(22) 22/09/2021

(21) AL/P/ 2021/695

(54) **FORMULIME ME VEPRIM-TË GJATË**

15/11/2021

(30) 17181354 14/07/2017 EP and 18167463 16/04/2018 EP

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

(72) ANDRIES, Koenraad, Jozef, Lodewijk, Marcel (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse); BERNINI, Maristella (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse)

;BASSTANIE, Esther, Dina, Guido (Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një përbërje farmaceutike për administrim me injeksion intramuskular ose nënlëkuror, që përfshin një sasi efektive terapeutike të bedaquiline, ose një kripë të saj farmaceutikisht të pranueshme, në formën e një suspensionit të mikro- ose nanogramcave që përfshijnë:

(a) bedaquiline, ose një kripë të saj farmaceutikisht të pranueshme, në formën mikro- ose nanogramcë, dhe një modifikues sipërfaqe; dhe

(b) një transportues ujqor farmaceutikisht të pranueshëm.

2. Një përbërje sipas pretendimit 1, ku modifikuesi i sipërfaqes zgjidhet nga grupi i poloksamerëve, succinate α -tocoferil polietilene glikol, estere polioksietilene sorbitan acide yndyrore, dhe kripëra të fosfolipideve të ngarkuara negativisht.

3. Një përbërje sipas pretendimeve 1 ose 2, ku bedaquiline është në formën e tij jo-të kripur ose të lirë ose në formën e një kripe fumarate.

4. Një përbërje sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku modifikuesi i sipërfaqes zgjidhet nga poloksameri Pluronic™ F108, Vitamin E TGPS, esteri polioksietilene sorbitan acide yndyrore Tween™ 80 dhe glicerinë fosfatidil veze Lipoid™ EPG.

5. Një përbërje sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku madhësia mesatare efektive e grimcave të bedaquiline, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, mikro- ose nanogramcat është nën 50 μm , në veçanti nën 200 nm.

6. Një përbërje sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku madhësia mesatare efektive e grimcave të bedaquiline, ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, mikro- ose nanogramca është 130 nm.

7. Një përbërje sipas secilit prej pretendimeve 1 ose 2, i përbërë nga pesha bazuar në vëllimin e përgjithshëm të përbërjes:

(a) nga 10% deri në 70% (w/v), ose nga 20% deri në 60% (w/v), ose nga 20% deri në 50% (w/v), ose nga 20% deri në 40% (w/v) të bedaquiline (ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme; por ku w/v është përlogaritur në bazë të formës jo-kripë të saj);

(b) nga 0.5% deri në 20 %, ose nga 2% deri në 15% ose 20% (w/v), ose nga 5% deri në 15% (w/v) të një agjenti lagështues;

(c) nga 0% deri në 10%, ose nga 0% deri në 5%, ose nga 0% deri në 2%, ose nga 0% deri në 1% të një ose më shumë agjentëve zbutës;

(d) nga 0% deri në 20 %, ose nga 2% deri në 15% ose 20% (w/v), ose nga 5% deri në 15% (w/v) të një agjenti izotonizues

(e) nga 0% deri në 2% (w/v) prezervues; dhe

(f) ujë për injektim q.s. ad 100%.

8. Një përbërje farmaceutike siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 7, për përdorim në trajtimin e një infeksioni patogjen mykobaktorial.

9. Përbërja për përdorim e pretendimit 8 ku është trajtim afat-gjatë i *Mycobacterium tuberculosis* ose *Mycobacterium leprae*.

10. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 8 ku ajo është për administrim me injeksion intramuskular ose nënëkuror; ku përbërja administrohet me ndërprerje në një interval kohor prej një jave deri në dy vjet.

11. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 8 ku përbërja farmaceutike administrohet në një interval prej të paktën një muaji deri në një vit.

12. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 8, ku përbërja farmaceutike administrohet në një interval kohor që është në intervalin nga një javë deri në një muaj, ose në intervalin prej një muaji deri në tre muaj, ose në intervalin prej tre muajsh deri në gjashtë muaj, ose në intervalin prej gjashtë muajsh deri në dymbëdhjetë muaj, ose në intervalin prej 12 muajsh deri në 24 muaj.

13. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 8, ku përbërja farmaceutike administrohet një herë në dy javë, ose një herë në muaj, ose një herë në tre muaj.

14. Një proces për përgatitjen e një përbërje farmaceutike siç përcaktohet në secilin prej pretendimeve 1 deri në 7, duke përfshirë

(a) përfitim të bedaquiline, ose të një kripte të saj farmaceutikisht të pranueshme, në formë të mikronizuar;

(b) shtimin e bedaquiline të mikronizuar, ose një kripte të saj farmaceutikisht të pranueshme, në një mjedis likuid për të formuar një premiks/predispersion; dhe

(c) ekspozimin e premiks të mjete mekanike në prezencë të një mjedisi bluarës për të reduktuar madhësinë mesatare efektive të grimcave.

(11) **10465**

(97) EP3628680 / 08/09/2021

(96) 19194070.9 / 12/06/2015

(22) 23/09/2021

(21) AL/P/ 2021/698

(54) **RREGULLIMI I AKTIVITETIT PLOTËSUES**

16/11/2021

(30) 201462011368 P 12/06/2014 US; 201462077460 P 10/11/2014 US and 201562108772 P 28/01/2015 US

(71) RA Pharmaceuticals, Inc.

87 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140, US

(72) Hoarty, Michelle Denise (14 Elligwood Ave., Billerica, MA 01821); Dhamnaskar, Ketki Ashok (101 Western Avenue Apartment 37, Cambridge, MA 02139); Elbaum, Daniel (25 Sherrin Road, Newton, MA 02462); Josephson, Kristopher (180 Glasgow LN, San Carlos, CA 94070-3672); Larson, Kelley Cronin (84 Crescent Street, Quincy, MA 02169); Ma, Zhong (341 Marret Road Unit 8, Lexington, MA 02421); Nims, Nathan Ezekiel (55 Brookside Avenue, Winchester, MA 01890); Ricardo, Alonso (5 Plymouth Road, Winchester, MA 01890); Seyb, Kathleen (368 Dorchester Street Unit 1, South Boston, MA 02127); Tang, Guo-Qing (18 Vanderbelt Road, Acton, MA 01720); Treco, Douglas A. (87 Brantwood Road, Arlington, MA 02476); Wang, Zhaolin (88 Kingsbury Street, Wellesley, MA 02481); Ye, Ping (287 Deering Avenue, Lexington, MA 02421); Zheng, Hong (25 Lake Shore Court Apt. 4, Brighton, MA 02135); Perlmutter, Sarah Jacqueline (15 Renfrew Street, Medford, MA 02155); Hammer, Robert Paul (51 Summer Street, Maynard, MA 01754)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një polipeptid i formulës $R_1\text{-Xaa0-Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-R}_2$, ku:

- (a) R_1 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej H, një grup acetyl, një grup acil që përmban një varg hidrokarbon të saturuar ose të pasaturuar, linear ose të degëzuar nga 1 deri në 20 atome karbon, një grup heptanoil, një amid, një karbamat, urea, PEG, niseshte hidroksialkil dhe një polipeptid;
- (b) Xaa0 mungon, ose një amino acid të zgjedhur nga grupi i përbërë prej Met dhe norvalinë;
- (c) Xaa1 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej acidit (S)-2-amino-5-azidopentanoik, acidit kloroacetyl, acidit (S)-2-aminohept-6-enoik, acidit 4-aminobutirik, acidit 5-aminopentanoik, acidit 5-aminoheksanoik, ornitinës, Lys, homolizinës, Glu, Asp, 3-acidit tiopropionik dhe Cys;
- (d) Xaa2 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Ala, D-Ala, tertbutil-glicinë, Lys, Ser, Cys dhe Val;
- (e) Xaa3 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Ala, norvalinë, Val dhe Glu;
- (f) Xaa4 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Ala, Cys, Arg, Ser, Glu, fenilglicinë dhe norvalinë;
- (g) Xaa5 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Tyr, Arg, Cys, Phe, N-metil-tirozinë dhe Ala;
- (h) Xaa6 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Glu, acidit N-metil-glutamik, cikloheksilglicinë, Lys, Tyr, Pro, N-metil-serinë, tertbutil-glicinë, Val, norleucinë, norvalinë, 7-azatriptofan, Asn, Asp, acidit (S)-2-aminopent-4-inoik, acidit (S)-2-aminopent-4-enoik, Cys dhe Ala;
- (i) Xaa7 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Asn, N-metil-asparaginë, N-metil-glicinë, N-metil-serinë, homocisteinë, Thr, Tyr, fenilglicinë, tert-butilglicinë, acidit alfa-metil L-aspartik, acidit (S)-2-amino-3-(1H-tetrazol-5-il)propanoik, acidit N-metil-aspartik, cikloleucinë, acidit 4-amino-tetrahydro-piran-4-karboksilik, Arg, Glu, Asp, Cys dhe Ala;
- (j) Xaa8 është tert-butilglicinë;
- (k) Xaa9 është Tyr;
- (l) Xaa10 është 7-azatriptofan ose Trp;
- (m) Xaa11 është Glu;
- (n) Xaa12 është Tyr;
- (o) Xaa13 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej propargil-glicinë, Pro, Ala, N-metil-glicinë, Ser, N-metil-serinë, N-metil-alaninë, norvalinë, Cys dhe Tbg;

(p) Xaa14 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej acidit amino isobutirik, tert-butilglicinë, Cys, Pro, Asn, fenilglicinë, D-fenilglicinë, N-metil-fenilglicinë, norvalinë, His, Ala, D-Ala, dhe cikloheksilglicinë;

(q) Xaa15 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej norvalinë, Lys, N-ε-kaprilik lizinë, N-ε-kapril lizinë, N-ε-laurill lizinë, N-ε-palmitoil lizinë, Pro, Cys, Tyr, Gly, propargil-glicinë, homoCys, N-metil-serinë dhe tert-butilglicinë;

(r) Xaa16 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej norvalinë, Cys, Lys dhe Ala;

(s) Xaa17 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Pro, Glu dhe Nvl;

(t) Xaa18 mungon ose është norvalinë; dhe

(u) R₂ mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej B20, B28, K14, -NH₂ dhe -N(CH₃)₂; ku, polipeptidi është një frenues C5; dhe

polipeptidi varion në madhësi nga 11 deri në 50 amino acide.

2. Polipeptidi i pretendimit 1, ku Xaa10 është 7-azatriptofan.

3. Polipeptidi i pretendimit 1 ose 2, ku:

(i) Xaa1 është Cys ose mungon;

(ii) Xaa2 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej tertbutil-glicinë dhe Val;

(iii) Xaa3 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Glu dhe Nvl;

(iv) Xaa4 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Arg, Cys dhe Ser;

(v) Xaa5 është Phe ose Tyr;

(vi) Xaa6 është Cys ose Glu; dhe/ose

(vii) Xaa7 është Asp ose Asn.

4. Polipeptidi i çdo njërit prej pretendimeve 1-3, ku:

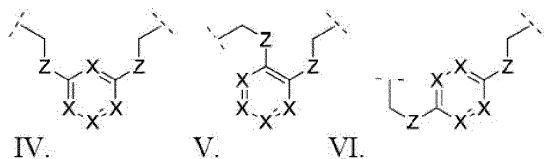
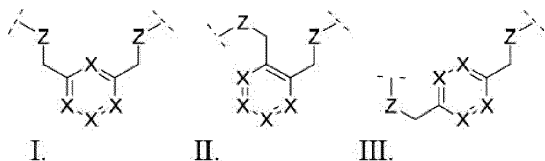
(i) Xaa13 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Pro, N-metil-glicinë dhe Ala;

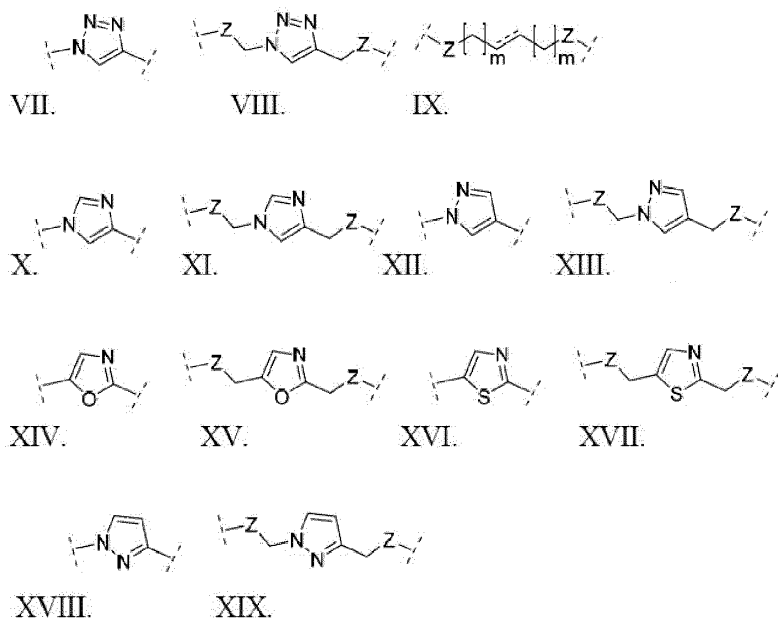
(ii) Xaa14 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej cikloheksilglicinë dhe norvalinë; dhe/ose

(iii) Xaa15 mungon ose është zgjedhur nga grupi i përbërë prej norvalinë dhe N-metil-serinë.

5. Polipeptidi i pretendimit 1, që përfshin një pjesë lidhëse mes dy amino acideve.

6. Polipeptidi i pretendimit 5, ku pjesa lidhëse përfshin një strukturë të zgjedhur nga grupi i përbërë prej strukturave I-XIX;





ku çdo X është në mënyrë të pavarur N ose CH, i tillë që asnjë unazë nuk përman më shumë se 2 N; çdo Z është në mënyrë të pavarur një lidhje, NR, O, S, CH₂, C(O)NR, NRC(O), S(O)_vNR, NRS(O)_v; çdo m është në mënyrë të pavarur e zgjedhur nga 0, 1, 2, dhe 3; çdo v është në mënyrë të pavarur e zgjedhur nga 1 dhe 2; çdo R është në mënyrë të pavarur e zgjedhur nga H dhe C₁-C₆; dhe çdo pjesë lidhëse është e lidhur te polipeptidi nga ndarës C₀-C₆ të zgjedhur në mënyrë të pavarur.

7. Polipeptidi i pretendimit 5, ku pjesa lidhëse përfshin një veçori të zgjedhur nga grupi i përbërë prej një lidhje disulfide, një lidhje amide (laktam), një lidhje tioeter një unazë aromatike, një varg hidrokarbon alifatik të pasaturuar, një varg hidrokarbon alifatik të saturuar dhe një unazë triazol.

8. Polipeptidi i pretendimit 5, ku pjesa lidhëse përfshin një unazë aromatike të prodhuar nga reaksioni me një poli(bromometil)benzen.

9. Polipeptidi i pretendimit 1, ku polipeptidi i sipërpërmendur është konjuguar te një polimer hidrofilik.

10. Polipeptidi i pretendimit 9, ku:

- (a) polimeri hidrofilik është zgjedhur nga grupi i përbërë prej homopolimereve polialkilen okside, polipropilen glikole, poliole të polioksietilenuara dhe kopolimere të tyre; ose
- (b) polimeri hidrofilik përfshin polietilen glikol (PEG).

11. Polipeptidi i pretendimit 1 ku:

- (a) polipeptidi i sipërpërmendur përfshin të paktën një pjesë lipide;
- (b) polipeptidi i sipërpërmendur është konjuguar te një polipeptid lidhës i albuminës, ku polipeptidi lidhës i albuminës përfshin një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 202-204; ose
- (c) polipeptidi i sipërpërmendur është konjuguar te një polipeptid që penetron qelizën, ku polipeptidi që penetron qelizën përfshin një sekuencë amino acide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 205-210.

12. Një kompozim që përfshin polipeptidin e ndonjërit prej pretendimeve 1-11 dhe një bartës ose eksipient të pranueshëm.

13. Kompozimi i pretendimit 12 për përdorim në një metodë terapeutike për frenimin e ndarjes C5 në një sistem qelizor, metoda e sipërpërmendur që përfshin kontaktimin e sistemit qelizor të sipërpërmendur me kompozimin.

14. Kompozimi për përdorim i pretendimit 13, ku sistemi qelizor i sipërpërmendur është një subjekt njerëzor.

15. Kompozimi për përdorim i pretendimit 14, ku subjekti njerëzor i sipërpërmendur përfshin në sëmundje të lidhur-me plotësimin, çrregullim dhe/ose gjendje, ku, opsionalisht, said sëmundja e lidhur-me plotësimin, çrregullimi dhe/ose gjendja është zgjedhur nga grupi i përbërë prej një shenje inflamatore, një plage, një dëmtimi, një sëmundje autoimune, një shenje vaskulare, një shenje neurologjike, një shenje të lidhur me veshkën, një sëmundje okulare, hemoglobinuria nokturnale paroksismale, dhe sindromia uremike hemolitike atipikale.

(11) **10466**

(97) EP3466976 / 08/09/2021

(96) 18204861.1 / 28/01/2015

(22) 27/09/2021

(21) AL/P/ 2021/702

(54) **KONJUGATE ANTITRUPA-ILACE ANTI-HER2**

16/11/2021

(30) 2014017777 31/01/2014 JP; 2014168944 22/08/2014 JP and 2014227886 10/11/2014 JP

(71) Daiichi Sankyo Company, Limited

3-5-1 Nihonbashi-Honcho Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP

(72) Naito, Hiroyuki (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Ogitani, Yusuke (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Masuda, Takeshi (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Nakada, Takashi (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Yoshida, Masao (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Ashida, Shinji (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Morita, Koji (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Miyazaki, Hideki (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Kasuya, Yuji (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Hayakawa, Ichiro (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710); Abe, Yuki (c/o Daiichi Sankyo Company Limited1-2-58 HiromachiShinagawa-ku, Tokyo, Tokyo 140-8710)

(74) Fatos DEGA

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

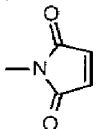
(57) 1. Një metodë për prodhimin e një konjugati antittrup-ilac që përfshin reaksionin e një përbërësi të përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



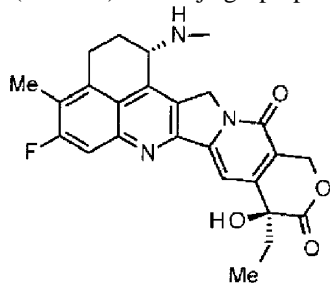
me një antittrup anti-HER2 ose një prejardhës reaktiv të tij, dhe që konjugon një pjesë të ilac-linkerit të antitrupi nëpërmjet një metode për formimin e një lidhjeje tioeteri të një vend lidhjeje disulfite të pranishme në pjesën e nyjes (hinge) së antitrupit, ku

n^1 përfaqëson një numër të plotë nga 0 deri 6,

n^2 përfaqëson një numër të plotë nga 0 deri 5,
 n^3 përfaqëson një numër të plotë nga 2 deri 8,
 L^2 përfaqëson $-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})n^4-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ ose një lidhje njëshe,
 ku n^4 përfaqëson një numër të plotë nga 1 deri 6,
 L^P përfaqëson një mbetje tetrapeptide të $-\text{GGFG}-$, ku G përfaqëson glicinë dhe F përfaqëson fenilalaninë,
 L^a përfaqëson $-\text{O}-$ ose një lidhje njëshe, dhe
 (maleimid-N-il)- është një grup i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:

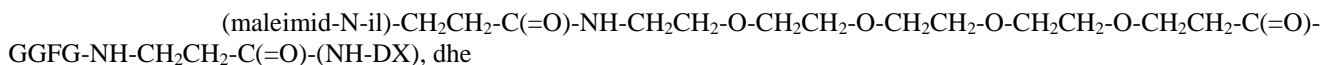
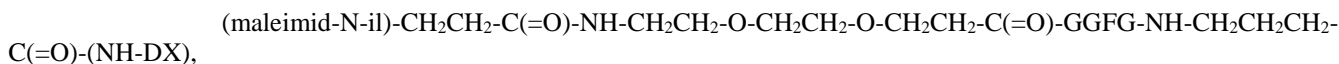
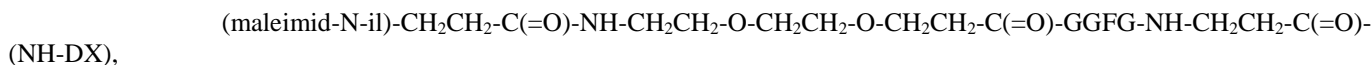
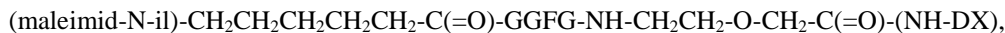
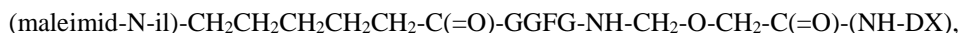
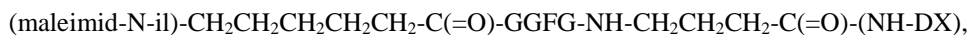
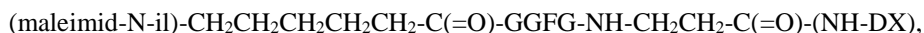


ku atomi i azotit është pozicioni lidhës, dhe
 $-(\text{NH}-\text{DX})$ është një grup i përfaqësuar nga formula e mëposhtme:

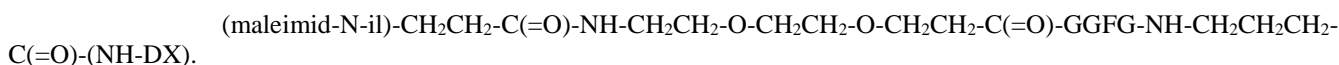
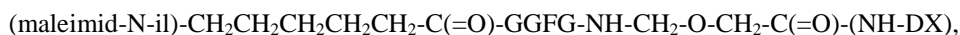


ku atomi i azotit i grupit amino në pozicionin 1 është pozicioni lidhës.

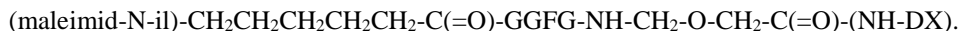
2. Metoda sipas pretendimit 1, ku përbërës është një i përzgjedhur nga grupi i mëposhtëm:



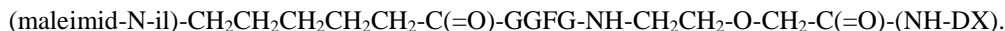
3. Metoda sipas pretendimit 2, ku përbërës është një i përzgjedhur nga grupi i mëposhtëm:



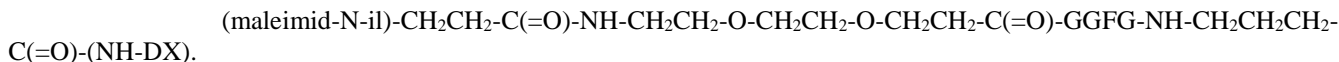
4. Metoda sipas pretendimit 3, ku përbërës është:



5. Metoda sipas pretendimit 3, ku përbërës është:



6. Metoda sipas pretendimit 3, ku përbërës është:

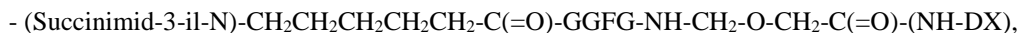


7. Metoda sipas pretendimit 1, ku konjugati antittrup-ilaç ka një strukturë ilaç-linker të përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



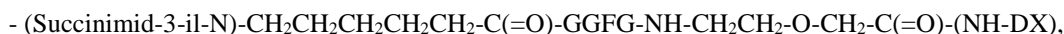
që konjugohet te antitrupi anti-HER2 nëpërmjet lidhjes tioetere të formuar te vendi i lidhjes disulfite të pranishme në pjesën e nyjes (hinge) së antitrupit anti-HER2.

8. Metoda sipas pretendimit 4, ku konjugati antittrup-ilaç ka një strukturë ilaç-linker të përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



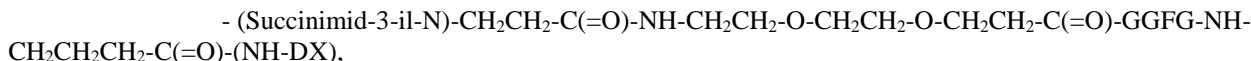
që konjugohet te antitrupi anti-HER2 nëpërmjet lidhjes tioetere të formuar te vendi i lidhjes disulfite të pranishme në pjesën e nyjes (hinge) së antitrupit anti-HER2.

9. Metoda sipas pretendimit 5, ku konjugati antittrup-ilaç ka një strukturë ilaç-linker të përfaqësuar nga formula e mëposhtme:



që konjugohet te antitrupi anti-HER2 nëpërmjet lidhjes tioetere të formuar te vendi i lidhjes disulfite të pranishme në pjesën e nyjes (hinge) së antitrupit anti-HER2.

10. Metoda sipas pretendimit 6, ku konjugati antittrup-ilaç ka një strukturë ilaç-linker të përfaqësuar nga formula e mëposhtme :



që konjugohet te antitrupi anti-HER2 nëpërmjet lidhjes tioetere të formuar te vendi i lidhjes disulfite të pranishme në pjesën e nyjes (hinge) së antitrupit anti-HER2.

11. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 10, ku antitrupi anti-HER2 përmban një zinxhir të rëndë që përbëhet nga një sekuencë aminoacide e përbërë nga mbetje aminoacide 1 deri 449 të SEQ ID NO: 1 dhe një zinxhir të lehtë që përbëhet nga sekuenca aminoacide e paraqitur me SEQ ID NO: 2.

12. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 10, ku antitrupi anti-HER2 përmban një zinxhir të rëndë që përbëhet nga një sekuencë aminoacide e paraqitur me SEQ ID NO: 1 dhe një zinxhir të lehtë që përbëhet nga sekuenca aminoacide e paraqitur me SEQ ID NO: 2.

13. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 12, ku numri mesatar i njësive të përzgjedhura me një strukturë ilaç-linker të konjuguar për antitrup është në intervalin nga 2 deri 8.

14. Metoda sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 12, ku numri mesatar i njësive të përzgjedhura me një strukturë ilaç-linker të konjuguar për antitrup është në intervalin nga 3 deri 8.

(97) EP3122752 / 25/08/2021

(96) 15715934.4 / 26/03/2015

(22) 27/09/2021

(21) AL/P/ 2021/703

(54) PREJARDHËS TË NUKLEOSIDIT TË ZËVENDËSUAR 4' SI FRENUES TË TRANSKRIPTAZËS SË KUNDËRT TË HIV

16/11/2021

(30) PCT/CN2014/074294 28/03/2014 WO

(71) Merck Sharp & Dohme Corp.

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

(72) FU, Jianmin (6 Tai-He RoadBDA, Beijing 100176); ZHANG, Zhibo (6 Tai-He RoadBDA, Beijing 100176); GIRIJAVALLABHAN, Vinay, M. (126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907); OLSEN, David, B. (770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486) ;TANG, Bing-Yu (6 Tai-He RoadBDA, Beijing 100176)

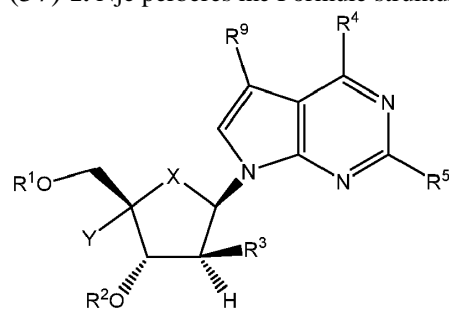
(74) Fatos DEGA

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

(74) Fatos DEGA

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

(57) 1. Një përbërës me Formulë strukturore II



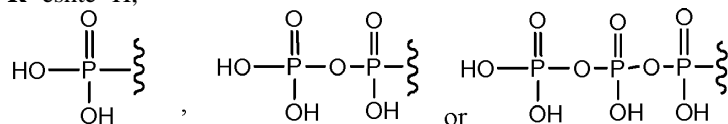
II

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

X është O;

Y është -C=CH;

R¹ është -H,



ose një modifikim pro-ilaj i mono-, di-, ose trifosfatit;

R² është -H;

R³ është -H;

R⁴ është -NH₂;

R⁵ është -H, -Cl, -F, ose -NH₂, dhe;

R⁹ është -H, -F, -Cl, -I, -Br, ose -CH₃.

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

R¹ është -H.

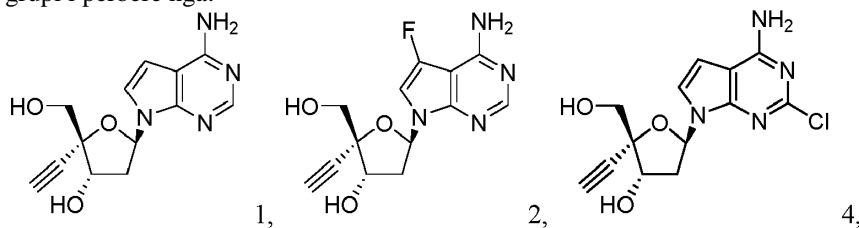
3. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2 që është:

1)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
2)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-fluor-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
3)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-metil-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
4)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-klor-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
5)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-bromo-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-

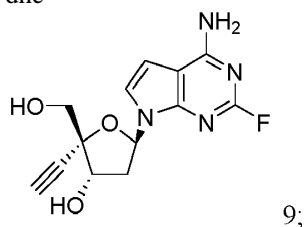
	(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
6)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-klor-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
7)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-iodo-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
8)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,4-diamino-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
9)	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-fluor-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-2-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3-ol ;
13)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat;
14)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-fluor-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat;
15)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-metil-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat;
16)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-klor-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat;
17)	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-5-klor-7 <i>H</i> -pirrol[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat;

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

4. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:

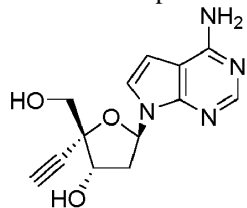


dhe

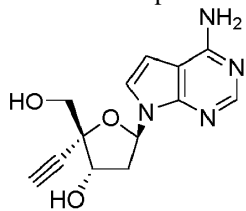


dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tij.

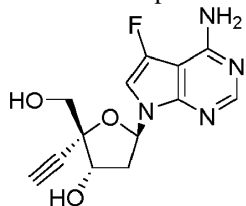
5. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, që është:



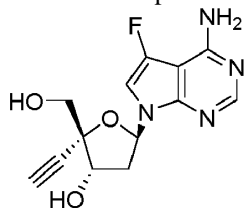
6. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve paraprirëse, që është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e:



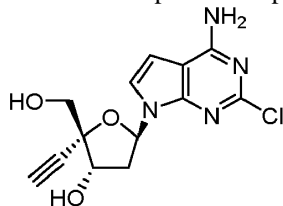
7. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, që është:



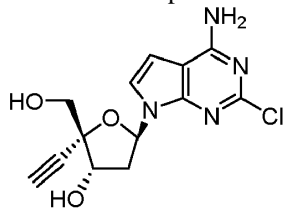
8. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, që është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e:



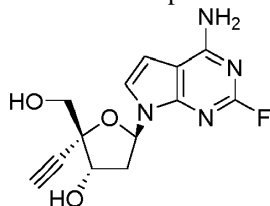
9. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, që është:



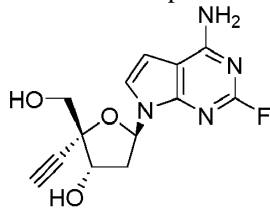
10. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, që është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e:



11. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, që është:



12. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, që është një kripë farmaceutikisht e pranueshme e:



13. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga:

((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat;

((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-5-fluor-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat, dhe;

((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-klor-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat.

14. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, i cili është:

((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat.

15. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, i cili është:

((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-5-fluor-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat.

16. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 4, i cili është:

((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(4-amino-2-klor-7*H*-pirrol[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-etinil-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrogjen trifosfat.

17. Një përbërje farmaceutike, që përmban një përbërës, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 16 dhe një bartës (transportues) farmaceutikisht të pranueshëm.

18. Një përbërës, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 16 për përdorim në terapi.

19. Një përbërës, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 16, për përdorim në frenimin e transkriptazës së kundërt të HIV, mjekimin ose parandalimin e infeksionit nga HIV, ose mjekimin, parandalimin, ose vonimin e nisjes së AIDS.

20. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 17, që përmban edhe një ose më shumë agjentë anti-HIV të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga agjentë antiviralë HIV, imunomodulatorë, dhe agjentë anti-infektivë.

21. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 20, ku agjenti anti-HIV përzgjidhet nga një ose më shumë antiviralë të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga frenues proteaze HIV, frenues transkriptaze të kundërt HIV nukleosidë, frenues transkriptaze të kundërt HIV jo-nukleosidë, frenues integreze HIV, frenues bashkimi (fuzioni) HIV, frenues hyrjeje HIV dhe frenues maturimi HIV.

22. Një kombinim që përfshin një përbërës, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij, sipas cilitdo prej pretendimeve 1 deri 16, dhe një ose më shumë agjentë anti-HIV të përzgjedhur nga agjentë antiviralë HIV, agjentë anti-infektivë, dhe imunomodulatorë për përdorim në frenimin e transkriptazës së kundërt HIV, mjekimin ose parandalimin e infeksionit nga HIV, ose mjekimin, parandalimin, ose vonimin e nisjes ose përparimit të AIDS.

23. Kombinimi për përdorim sipas pretendimit 22, ku agjent anti-HIV është një antiviral i përzgjedhur nga grupi i përbërë nga frenues proteaze HIV, frenues transkriptaze të kundërt HIV nukleosidë, frenues transkriptaze të kundërt HIV jo-nukleosidë, frenues integreze HIV, frenues bashkimi HIV, frenues hyrjeje HIV dhe frenues maturimi HIV.

24. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 20 ose një kombinim për përdorim sipas pretendimit 22, ku agjenti anti-HIV përzgjidhet nga sa më poshtë.

Emri
abakavir, ABC, Ziagen®
abakavir +lamivudin, Epzicom®

Buletini i Pronësisë Industriale

Emri
abakavir + lamivudin + zidovudin, Trizivir®
amprenavir, Agenerase®
atazanavir, Reyataz®
AZT, zidovudin, azidotimidin, Retrovir®
kapravirin
darunavir, Prezista®
ddC, zalcitabin, dideoksicididin, Hivid®
ddI, didanosin, dideoksiinosin, Videx®
ddI (me veshje enterike), Videx EC®
delavirdin, DLV, Reskriptor®
dolutegravir, Tivicay®
doravirin, MK-1439
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®
efavirenz + emtricitabin + tenofovir DF, Atripla®
EFdA (4'-etininil-2-fluor-2'-deoksiadenosin)
Elvitegravir
emtricitabin, FTC, Emtriva®
emtricitabine + tenofovir DF, Truvada®
emvirin, Coactinon®
enfuvirtid, Fuzeon®
didanosinë me veshje enterike, Videx EC®
etravirin, TMC-125
kalcium fosamprenavir, Lexiva®
indinavir, Crixivan®
lamivudin, 3TC, Epivir®
lamivudin + zidovudin, Combivir®
lopinavir
lopinavir + ritonavir, Kaletra®
maravirok, Selzentry®
nelfinavir, Viracept®
nevirapin, NVP, Viramune®
PPL-100 (e njohur gjithashtu si PL-462) (Ambrilia)
raltegravir, MK-0518, Isentress™
Rilpivirin
ritonavir, Norvir®
sakuinavir, Invirase®, Fortovase®
stavudin, d4T, didehidrodeoksitimidin, Zerit®
tenofovir DF (DF = disoproksil fumarat), TDF, Viread®
Tenofovir, heksadeciloksipropil (CMX-157)
Tenofovir alafenamid fumarat (GS-7340)
tipranavir, Aptivus®

Emri
vikrivirok

Ilaçet që pasojnë, të listuar në tabelë, janë në formë kripe; sulfat abakaviri, mesilat delavirdine, sulfat indinaviri, sulfat atazanaviri, mesilat nelfinaviri dhe mesilat sakuinaviri.

25. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 20, ose një kombinim për përdorim sipas pretendimit 22, ku agjenti anti-HIV është doravirin.

26. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 20, ose një kombinim për përdorim sipas pretendimit 22, ku agjenti anti-HIV është tenofovir disoproksil fumarat.

27. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 20, ose një kombinim për përdorim sipas pretendimit 22, ku agjenti anti-HIV është tenofovir alafenamid fumarat.

(11) **10468**

(97) EP3391890 / 25/08/2021

(96) 18171672.1 / 24/06/2011

(22) 27/09/2021

(21) AL/P/ 2021/704

(54) **FORMULIME TË TRETËSIRËS INTRAVENOZE TË POSAKONAZOLËS SË STABILIZUAR NËPËRMJET BETA-CIKLODEKSTRINËS SË ZËVENDËSUAR**

16/11/2021

(30) 359701 P 29/06/2010 US

(71) MERCK SHARP & DOHME CORP.

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

(72) Heimbecher, Susan, K. (556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901-1330) ;Monteith, David

(556 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901-1330)

(74) Fatos DEGA

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

(57) **1.** Një përbërje farmaceutike për administrim intravenoz që përmban:

Posakonazol ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij;

një β-cidodekstrinë të modifikuar që përmban sulfobutileter-β-ciklodekstrinë dhe

një agjent çelatus që përmban EDTA

në tretësirë ujore, ku përqëndrimi i posakonazolit të sipërpërmendur është ndërmjet rreth 14 dhe rreth 22 mg/ml,

bazuar mbi bazën e lirë të posakonazolit, përqëndrimi i sulfobutileter-β-ciklodekstrinës së sipërpërmendur është

ndërmjet rreth 350 dhe rreth 450 mg/mL, dhe përqëndrimi i EDTA së sipërpërmendur është ndërmjet rreth 0.1 dhe

rreth 0.3 mg/mL dhe ku tretësira ujore acidifikohet deri në një pH ndërmjet rreth 2.3 dhe rreth 3.0.

2. Përbërja sipas pretendimit 1, ku përqëndrimi i posakonazolit është rreth 18mg/mL, bazuar mbi bazën e lirë të posakonazolit, përqëndrimi i sulfobutileter-β-ciklodekstrinës së sipërpërmendur është rreth 400mg/mL, dhe përqëndrimi i EDTA së sipërpërmendur është rreth 0.2mg/mL.

3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 2 që përmban përbërësit dhe sasi të secilit, si më poshtë:

Përbërësit	Sasia
Posakonazol	rreth 18 mg/mL
Sulfobutil eter-β-ciklodekstrinë, (SBE-β-CD) kripë natriumi, pesha molekulare 2163 g/mol (shkalla e zëvendësimit = 6.5), tretshmëria në ujë > 800 mg/mL, CAS no. 182410-00-0	rreth 400 mg/mL (185 mM)
Disodium Edetat (EDTA)	rreth 0.2 mg/mL
1N Acid Klorhidrik	sasi e mjaftueshme për të ruajtur një pH rreth 2.6

Përbërësit	Sasia
1N Hidroksid Natriumi	sasi e mjaftueshme për të ruajtur një pH rreth 2.6
Ujë	sasi e mjaftueshme (q.s. ad) 1 mL

4. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 për përdorim në mjekimin ose parandalimin e një infeksioni në një kafshë.
5. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 për përdorim në mjekimin ose parandalimin e një infeksioni në një kafshë, ku përbërja e sipërpërmendur administrohet te kafsha e sipërpërmendur në një sasi të mjaftueshme për dhënien e një doze posakonazoli nga 100 mg deri 400 mg çdo 12 deri 24 orë.
6. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 për përdorim në mjekimin ose parandalimin e një infeksioni në një kafshë, ku përbërja e sipërpërmendur administrohet te kafsha e sipërpërmendur në një sasi të mjaftueshme për dhënien e një doze posakonazoli rreth 200 mg te kafsha e sipërpërmendur.
7. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 5, ku administrimi i sipërpërmendur bëhet një herë në ditë.
8. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 5, ku administrimi i sipërpërmendur bëhet dy herë në ditë.
9. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 4, që përfshin edhe administrimin e një përbërësi të dytë aktiv të përzgjedhur nga një ose më shumë grupe të përbërë nga antikërpudhorë, antibakterialë, antiviralë, steroide, ilaçe anti-inflamatorë josteroidalë, kemoterapeutikë dhe anti-emetikë.
10. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 4, ku antikërpudhorët e sipërpërmendur përzgjidhen nga grupi i përbërë nga azole, ekinokandin, allilaminë, polien, flucitozinë, acid benzoik, ciklopiroks, .1,3-dihidro-5-fluor-1-hidroksi-2,.1-benzoksaborat, tolinaftat, acid undeciklenik, griseofulvin dhe haloprogin.
11. Një kit që përmban:
 - një enë të thyeshme, të vogël;
 - një qese infuzioni;
 - dhe përbërjen sipas pretendimit 1,
 - ku ena e sipërpërmendur përmban përbërjen sipas pretendimit 1,
 - dhe qesja e infuzionit e sipërpërmendur përmban një hollues të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga tretësirë kripe normale dhe 5% tretësirë dekstroze,
 - dhe ku ena e thyeshme, e vogël e sipërpërmendur vendoset drejtpërdrejt brenda qeses së infuzionit të sipërpërmendur për të lejuar në mënyrë të përshtatshme që përbërja e sipërpërmendur të hullohet (tretet) duke thyer enën e thyeshme, të vogël të sipërpërmendur brenda holluesit në qesen e infuzionit të sipërpërmendur.

NDRYSHIMI I EMRIT TË PRONARIT/APLIKANTIT

(11) 7936

(21) AL/P/ 2018/794

(54) METODË PËR PRODHIMIN E NJË IMAZHI TRE-DIMENSIONAL NË BAZË TË RROTULLIMEVE TË LLOGARITURA TË IMAZHIT

(97) EP2553517 / 14/11/2018

(73) IDEMIA the Netherlands B.V

Oudeweg 32, 2031 CC Haarlem, NL

(74) Irma Cami

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

TRANSFERIM I PRONESISE

(11) 8298

(21) AL/P/ 2018/526

(54) PROCESI PËR PËRGATITJEN E NJË AGJENTI APOPTOSIS-NXITËS

(97) EP2970263 / 09/05/2018

(73) AbbVie Ireland Unlimited Company

70 Sir John Rogerson' s Quay, Dublin, 2 Ireland, IE

(74) Krenar LOLOÇI

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

(11) 8298

(21) AL/P/ 2018/526

(54) PROCESI PËR PËRGATITJEN E NJË AGJENTI APOPTOSIS-NXITËS

(97) EP2970263 / 09/05/2018

(73) AbbVie Ireland Unlimited Company

70 Sir John Rogerson' s Quay, Dublin, 2 Ireland, IE

(74) Krenar LOLOÇI

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

KORRIGJIME (NDRYSHIM I PRONESISE)

(11) 8449

(21) AL/P/ 2019/498

(54) PROCESËT PËR PËRGATITJEN E (S)-1-(3-ETOKSI-4METOKSIFENIL)-2-METANESULFONILETILAMINE

(97) EP3312156 / 05/06/2019

(73) Amgen (Europe) GmbH

Suurstoffi 22, 6343 Rotkreuz , CH

(74)

Ela

SHOMO

PANIDHA

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

PUBLIKIM APLIKIMI

(22) 16/09/2021

(21) AL/P/ 2021/679

(54) PAJISJE REHABILITIMI RESPIRATOR ELEKTRO PNEUMATIKE E KONTROLLUAR NGA MIKROPROCESOR

(30) TR/2019/0004781 29/03/2019 TR

(71) T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ [TR/TR]

Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Balkan Yerleşkesi, 22030 Edirne (TR), TR

(72) KUŞÇU, Hilmi (Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Balkan Yerleşkesi, 22030 Edirne (TR));

HATİPOĞLU, Osman Nuri (Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Balkan Yerleşkesi Edirne Merkez, 22030

Edirne (TR)) ;TABAKOĞLU, Erhan (Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Balkan Yerleşkesi Edirne Merkez, 22030 Edirne (TR))

(55)

1. (57) Një pajisje trajtimi respirator që përmban;

- Të paktën një hyrje tubi fryrjeje (3) që pacienti do të fryjë me anë të një gryke sterile të instaluar,
- Të paktën një matës të rrjedhës (DB1) përdorur për të përcaktuar kapacitetin e mushkërisë duke matur sasinë e ajrit të fryrë,
- Të paktën një valvul (V1) që kontrollon ajrin e fryrë nga pacienti me modulim gjerësie të impulse që lejon mushkëritë të hyjnë në rezonancë,
- Të paktën një valvul (V2), e cila gjatë fryrjes nga pacienti, kur të paktën një valvul është e mbyllur, duke u hapur deri në periudhën e përcaktuar, duke aplikuar impulse të presionit pozitiv në mushkëritë e pacientit, siguron rritjen e efektshmërisë të largimit të sekrecionit, si dhe në pacientët, muskujt e mushkërive të cilëve janë dobësuar, parandalon që pacienti të mbytet duke i ndarë muskujt nga njëri-tjetri për shkak të aderencës së mureve të brendshme të mushkërive me njëri-tjetrin gjatë fryrjes,
- Të paktën një sensor analogjik presioni (P1, P2) përdorur për të matur presionin e fryrjes së pacientit dhe vlerat e presionit në tullumbac,
- Të paktën një potenciometër (5) përdorur për të dhënë vlerat e parametrave të kontrollit në mikroprocesor (4),
- Të paktën një tullumbac presioni (D1), që parandalon aderencës e mushkërive që kanë muskuj të dobët duke dhënë presion pozitiv pacientit dhe për të siguruar depozitim të presionit pozitiv te pacienti,
- Të paktën një kompresor me motor DC (K1) që siguron ajër të kompresuar në tullumbacin e presionit (D1),
- Të paktën një kartë kontrolli të mikroprocesorit (4) që kontrollon harduerin dhe ekzekuton algoritmin e softuerit,
- Të paktën një furnizim me korrent (8) që siguron vënien në punë të sistemit,

- Të paktën një tullumbac presioni (D1), që parandalon aderencën e mushkërive që kanë muskuj të dobët duke dhënë presion pozitiv pacientit dhe duke siguruar depozitim të presionit pozitiv për pacientin,
- Të paktën një filtër (F1, F2) që parandalon sekrecionet që të dalin në pajisje gjatë fryrjes nga pacienti,
- dhe një ruajtës të jashtëm (11).