



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 38/2021

Tiranë më, 20 Dhjetor 2021

Kodet e përdorura në gazette.....3
INID Codes used in gazette

Kodet e shteteve.....4
States codes

Patenta të lëshuara.....9
Granted Patents

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

Patentat.

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

Kodet e shteteve

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

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

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

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

PATENTA TË LËSHUARA

(11) **10536**

(97) EP3501549 / 23/06/2021

(96) 18198081.4 / 07/05/2013

(22) 30/08/2021

(21) AL/P/ 2021/630

(54) **TRAJTIMI I AMD DUKE PERDORUR AAV SFLT-1**

16/12/2021

(30) 201261647461 P 15/05/2012 US; 201261670535 P 11/07/2012 US; 201261678555 P 01/08/2012 US; 201261691660 P 21/08/2012 US and 201361775440 P 08/03/2013 US

(71) Avalanche Australia Pty Ltd.

c/o MPR Group Pty Ltd. Floor 19, Building HWT Tower 40 City Road, Southbank, VIC 3006, AU

(72) Constable, Ian J. (134 Glyde Street, Mosman Park, Western Australia 6012); Rakoczy, Elizabeth P. (M405/183 West Coast Hwy, Scarborough, Western Australia 6019); Lai, Chooi-may (27 Kildenny Circle, Waterford, Western Australia 6152); Chalberg, Thomas W., Jr. (2749 Carolina Avenue, Redwood City, CA California 94028)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Një virus rikombinant i shoqëruar-adeno (rAAV) për përdorim në një metodë për trajtimin e degjenerimit makular të njomur që shkaktohet nga moshë (AMD e njomur) në një subjekt njerëzor që ka AMD të njomur, metodë e cila përmban:

- i) administrimin e të paktën një doze nga frenuesi i Faktorit Rritës Vaskular Endotelial (VEGF) të zgjedhur nga një antitrop anti-VEGF dhe një receptor i tretshëm VEGF, ose një protein e shkrire ose fragment i saj, nëpërmjet inxheksionit intravitreal midis 1 deri në 30 ditë përpara administrimit të rAAV tek një subjekt njerëzor;
- ii) inxhektimin në syrin e një subjekti njerëzor të një njësie doze që përmban të paktën 1×10^6 dhe më së shumti 1×10^{15} vektor gjenomi të rAAV dhe një mbajtës të pranueshëm farmaceutikisht, në të cilin rAAV përmban një sekuençë të acidit nukleik që kodon një proteinë anti-VEGF, dhe në të cilën proteina anti-VEGF përmban sFLT1 njerëzore ose një fragment funksional të tij; dhe në mënyrë opsionale
- iii) administrimin e një ose dy dozave të frenuesit VEGF të i) nëpërmjet inxheksionit intraokular në një interval prej 30 ditësh që pason administrimin e rAAV.

2. rAAV për përdorim në metodën për trajtimin e AMD së njomur sipas pretendimit 1, në të cilin inxhektimi është kryer vetëm një herë në të paktën 18 muaj.

3. rAAV për përdorim në metodën për trajtimin e AMD së njomur sipas pretendimit 1 ose 2, në të cilin njësia e dozës përmban të paktën 1×10^8 dhe më së shumti 1×10^{13} vektor gjenome.

4. rAAV për përdorim në metodën për trajtimin e AMD së njomur sipas pretendimit 1 ose 2, në të cilin njësia e dozës përmban të paktën 1×10^9 dhe më së shumti 3×10^{13} vektor gjenome.

5. rAAV për përdorim në metodën për trajtimin e AMD së njomur sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 në 4, në të cilin përdorimi i mëtejshëm përmban matjen e mprehtësisë vizuale nëpërmjet gërmave të Studimit të Trajtimit të Hershëm të Retinopatisë Diabetike (ETDRS) pas administrimit të përbërjes farmaceutike, në të cilën vëzhgohet një pakësim në neovaskularizim nëpërmjet Angiografisë Fluoreshene (FA) që kryhet pas administrimit të përbërjes farmaceutike, ose në të cilën mprehtësia vizuale më e mirë e korrigjuar (BCVA) e subjektit njerëzor zvogëlohet me më pak sesa 15 gërma të matura nga gërmat ETDRS që ndjekin administrimin e përbërjes farmaceutike, ose në të cilën BCVA e subjektit njerëzor përmirësohet me të paktën 1 rresht sipas matjes me gërma ETDRS që ndjekin administrimin e njësive së dozës.

6. rAAV për përdorim në metodën për trajtimin e AMD së njomur sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri 5, në të cilën inxhektimi përmban inxheksion nënretinal

7. rAAV për përdorim në metodën për trajtimin e AMD së njomur sipas pretendimit 6, që përmban më tej heqjen e xhelit qelqor për të inxhektuar njësinë e dozës.

8. rAAV për përdorim në metodën për trajtimin e AMD së njomur sipas cdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, në të cilën frenuesi-VEGF i i) është zgjedhur nga grupi që përbëhet nga bevacizumab, ranibizumab, dhe aflibercept.

(11) **10539**

(97) EP3452012 / 23/06/2021

(96) 17727376.0 / 13/04/2017

(22) 14/09/2021

(21) AL/P/ 2021/676

(54) **PERBERJE PER TRAJTIMIN E SINDROMES SE VEZOREVE POLICISTIKE DHE CRREGULLIMEVE METABOLIKE QE LIDHEN ME TO**

17/12/2021

(30) UA20162575 13/04/2016 IT

(71) S&R Farmaceutici S.p.A.

Via dei Pioppi n. 2, 06083 Bastia Umbra, IT

(72) FIORETTI, Bernard (Via San Giuseppe n. 11, 06038 Spello) ;LEONARDI, Lucio (Via Colventoso n. 13/A, 06034 Gualdo Cattaneo)

(74) Aleksandra Meçaj

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

(57)

1. Përbërje farmaceutike ose nutraceutike që përmban: (i) një përzierje dyshe të mio-inositol dhe D-kiro-inositol dhe b) trans-resveratrol i mbështetur në një hidroksid magnezi.

2. Përbërje sipas pretendimit 1 për përdorim në

a) trajtimin parandalues dhe/ose kurues të crregullimeve metabolike të shoqëruara me sindromën e vezores policistike, në të cilën crregullimet metabolike janë obeziteti, sindroma metabolike, dislipidaemia, hipertensioni, intolerance e glukozës dhe/ose diabeti;

b) trajtimi për të ulur simptomat e shoqëruara me sindromën e vezores policistike, në të cilën simptomat janë zgjedhur nga ndryshimet e ciklit menstrual dhe infertiliteti; dhe/ose

c) trajtimi i uljes së glukozës, triglicerides dhe niveleve BMI në subjekte me sindromën metabolike të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga obeziteti, dislipidaemia, rezistenca nga insulina dhe hipertension.

3. Përbërje sipas pretendimit 1 ose përbërje për përdorim sipas pretendimit 2, në të cilën shkalla molare [mio-inositol] / [D- kiro-inositol] në përzierjen në fjalë është përmbajtur në një shkallë prej 0.01 në 100, preferueshëm me një shkallë molare midis 1 dhe 5 dhe akoma më shumë preferueshëm më pak se 2.5 dhe akoma edhe më shumë preferueshëm midis 0.001 dhe 0.7 dhe akoma edhe më shumë preferueshëm 0.4.

4. Përbërje ose përbërje për përdorim sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme që përmban nga 24% deri në 90% të përzierjes dyshe të inositolëve dhe nga 1% deri në 10% të trans-resveratrolit.

5. Përbërje ose përbërje për përdorim sipas pretendimit 3, që përmban mio-inositol dhe D-kiro- inositol në shkallë molare që përmbahet nga 1 deri në 5, preferueshëm më pak se 2.5 dhe edhe më preferueshëm midis 0.001 dhe 0.7 dhe akoma më shumë preferueshëm 0.4.

6. Përbërje ose përbërje për përdorim sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, që përmban më tej të paktën një përbërës të zgjedhur nga grupi që përbëhet nga acidi folik, vitamina D, preferueshëm vitamina D3, dhe manganez.

7. Përbërje ose përbërje për përdorim sipas pretendimit 6, në të cilën përmbajtja e acidit folik është përmbajtur nga 0.001% deri në 0.1%, përmbajtja e manganezit është përmbajtur nga 0.001% deri në 5% dhe përmbajtja e vitaminës D3 është përmbajtur nga 0.00015 deri në 0.1% për peshë të peshës së përbërjes.

8. Përbërje ose përbërje për përdorim sipas cdonjërit prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** është përgatitur në një formë të zgjedhur nga:

- a) preparate të ngurta për përdorim nga goja dhe qiellza: pluhura, grimca, kapsula, kokrra, camcakëz, kafshata, pluhura të paketuara, tableta, karamеле, cokollata medicinale;
- b) preparate të lëngshme/gjysmë të lëngshme për përdorim nga goja: shurupe, eliksire, pasta, lëngje, tretësira, tretësira me flluska, cajra bimore, verëra medicinale, dhe lëngje shëruese;
- c) preparate për aplikime nga lëkura: kremëra, pomada, xhel, tretësira me flluska, locione, lir, sapunë medicinalë, shampo medicinale ose jo-medicinale, mastik, vajra, pomada, ngjyrues, garza mjekësore;
- d) preparate për membranën e veshit, hundës dhe mukozës, larës veshi, kërca e veshit, larësa hunde, tamponë, vajra, tretësira me flluska, pomada, xhel, tableta, kapsula, filma, allci mjekësore;
- e) preparate oftalmike (pika për sytë, derdhje oftalmike dhe banja okulare);
- f) preparate të administruara nëpërmjet kaviteteve nga poshtë (anale dhe vaginale): supozitorë, kapsula, tableta, inxheksione me pompë, spërkatje, dushe, shkuma, tamponë, qirinj, xhele, pasta, kremëra, pomada, filma, tretësira, mbështjellje, unaza, garza mjekësore;
- g) preparate sprucimi për përdorim lokal në pjesë të trupit, nga hunda, gojor, nga qiellza.

(11) **10537**

(97) EP3405467 / 04/08/2021

(96) 17702954.3 / 23/01/2017

(22) 23/09/2021

(21) AL/P/ 2021/697

(54) **PROCES PËR SINTEZËN E NDËRMJETËSVE TË NEBIVOLOLIT**

16/12/2021

(30) UB20160227 21/01/2016 IT

(71) Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, 1611 Luxembourg, LU

(72) BARTOLI, Sandra (c/o Laboratori Guidotti S.p.A.Via Livornese 897La Vettola, 56122 Pisa);

MANNUCCI, Serena (c/o Laboratori Guidotti S.p.A.Via Livornese 897La Vettola, 56122 Pisa);

GRISELLI, Alessio (c/o Laboratori Guidotti S.p.A.Via Livornese 897La Vettola, 56122 Pisa)

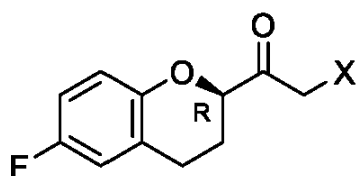
;STEFANINI, Alessio (c/o Laboratori Guidotti S.p.A.Via Livornese 897La Vettola, 56122 Pisa)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

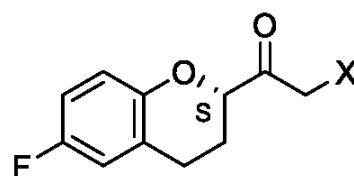
Euromarkpat Albania SH.P.K , Rr. A.Z. Çajupi, Pall. 20/4, Ap.15, Tiranë, 100

(57)

1. Një proces për sintezën e haloketoneve kromanile të formulës IIIa dhe/ose IIIb si izomere të ndara ose si një përzierje racemike



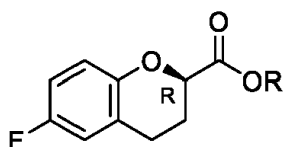
(IIIa)



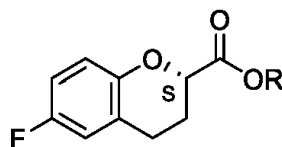
(IIIb)

që përmban hapat si vijon:

- a. reagimin e një esteri të formulës IIa dhe/ose IIb,



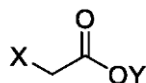
(IIa)



(IIb)

ku R është një grup C₁-C₆ alkil linear, në formën e izomerit të ndarë ose si një përzierje racemike

me një komponim metal-organik dhe një kripë të një acidi haloacetik me formulë të përgjithshme A



Formula A

ku X=F, Cl, Br, I e Y=Li, Na, K, Mg;

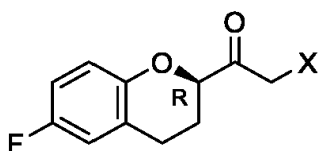
ku reagimi i esterit të përmendur me komponimin metal-organik kryhet në një temperaturë ndërmjet -10°C dhe +10°C,

ku komponimi metal-organik është një komponim organik magnezi me formulën RMgX, ku X është një halogjen dhe R është një aminë ose një mbetje C₁-C₆ alkil lineare ose e degëzuar;

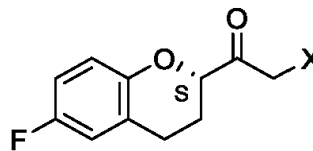
- b. kryerjen e jë dekarboksilimi *in situ* nëpërmjet trajtimit me një acid inorganik ujor derisa të arrihet një pH i barabartë me ose më pak se 5, për të dhënë haloketonin kromanil korrespondues të formulës IIIa dhe/ose IIIb në formën e një izomerit të ndarë ose në formën racemike.

2. Procesi sipas pretendimit 1, ku komponimi metal-organik është një komponim organik magnezi me formulën RMgX ku R është një mbetje C₁-C₆ alkili terciare e degëzuar.
3. Procesi sipas pretendimit 1 ose 2, ku komponimi metal-organik i përmendur është *t*-BuMgCl.
4. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku acidi haloacetik i përmendur është acid kloroacetik ose kripa e përmendur është kloroacetat natriumi.

5. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku reagimi i esterit të përmendur me komponimin metal-organik kryhet në një temperaturë ndërmjet -5°C dhe $+5^{\circ}\text{C}$, ose ndërmjet -3°C dhe $+3^{\circ}\text{C}$.
6. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku tretësi i përdorur në reagimin e esterit të përmendur me komponimin metal-organik është një eter.
7. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku eteri i përmendur është përzgjedhur nga tetrahidrofuran, metil tertbutileter ose përzjerje të tyre.
8. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 7, që përmban hapin shtesë si vijon
c. reduktimin në një tretës apolar të haloketonit të formulës IIIa ose IIIb

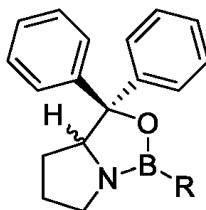


(IIIa)



(IIIb)

me një kompleks të boranit në praninë e një katalizatori oksazaborolidinë (RCBS) të formulës B

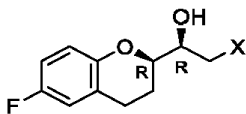


Formula B

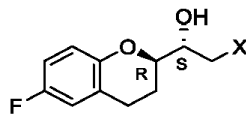
ku R = metil ose butil,

ku katalizatori i përmendur ka kiralitet R ose S,

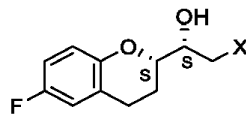
për të përftuar haloalkoolin përkatës të formulës IV



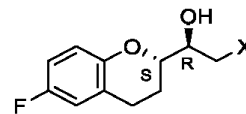
(IVa)



(IVb)



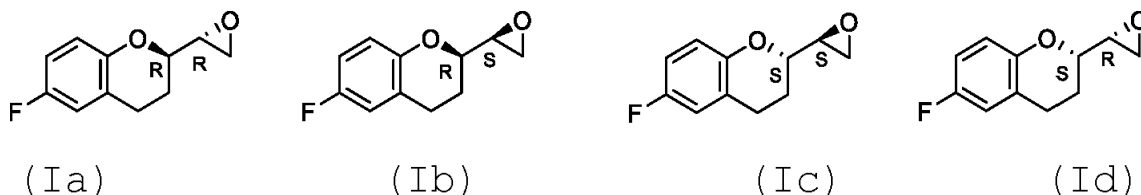
(IVc)



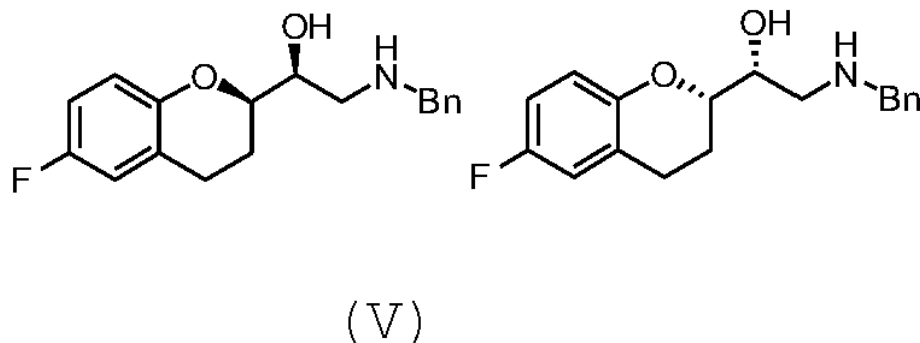
(IVd)

9. Procesi sipas pretendimit 8, ku tretësi apolar i përmendur në hapin c është përzgjedhur nga grupi që përmban cikloheksan, metilcikloheksan dhe heptan.
10. Procesi sipas pretendimit 8 ose 9, ku katalizatori është (R)MeCBS ose (S)MeCBS.
11. Procesi sipas pretendimit 8 ose 9, ku katalizatori është (R)BuCBS ose (S)BuCBS.

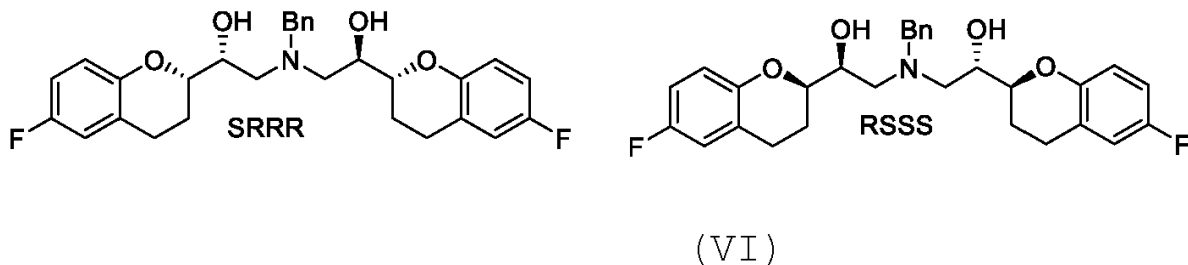
12. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 8 deri në 11, ku kompleksi i boranit është përzgjedhur nga grupi që përmban boran-dietilanilinë (DEA*BH₃), boran-dimetilsulfid (BH₃*DMS), boran-tetrahidrofuran (BH₃*THF).
13. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 12 që përmban hapin shtesë si vijon:
d. kryerjen e një ciklizimi *in situ* të alkoolit të përmendur të formulës IV me një tretësirë ujore të një baze alkaline, për të dhënë epoksidet korresponduese me formulën Ia-Id në formën e izomerëve optikisht aktivë të ndarë:



14. Procesi sipas pretendimit 13, ku baza alkaline në hapin d është një tretësirë NaOH, LiOH ose KOH.
15. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 11 deri në 14, që përmban hapin shtesë si vijon:
e. reagimin e ndarë të izomerit SR të epoksidit (Id) dhe të izomerit RS të epoksidit (Ib) me benzilaminën për të përfutur benzilaminën RS dhe SR të formulës (V)



16. Procesi sipas pretendimit 15, që përmban hapin shtesë si vijon
f. reagimin e ndarë të aminës RS (V) me epoksidin SS (Ic) dhe të aminës SR (V) me epoksidin RR (Ia) për të dhënë ndarazi izomerët SSSR dhe SRRR të benzilneбивololit të formulës (VI)



17. Procesi sipas pretendimit 16, që përmban hapat shtesë si vijon:
g. kombinimin e tretësirave të izomerëve RSSS dhe SRRR të benzilneбивololit të formulës (VI), dhe
h. kryerjen e kristalizimit për të përfutur benzilneбивololin SRRR/RSSS si një racemat.
18. Procesi sipas pretendimit 17, ku kristalizimi i përmendur kryhet me një përzierje acetat/cikloheksan etili dhe bluarjen e imët të mundshme në cikloheksan të nxehtë.

19. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 17 deri në 18, që përmban hapin shtesë si vijon:
i. largimin e grupit mbrojtës benzil dhe formimin e kripës hidroklorure, për të përfutur produktin hidroklorur Nebivololi.
20. Procesi sipas pretendimit 19, ku grupi benzil është larguar nëpërmjet hidrogjenizimit katalitik me katalizatorin $\text{Pd}(\text{OH})_2$.
21. Procesi sipas pretendimit 20, ku tretësi i hidrogjenizimit është acid acetik ujë 7: 1.
22. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 19 deri në 21, në të cilin kripa hidroklorure e nebivololit përftohet nëpërmjet shkëmbimit të kationeve me tretësirën NaCl .

(11) **10535**

(97) EP3371150 / 18/08/2021

(96) 16787866.9 / 27/10/2016

(22) 23/09/2021

(21) AL/P/ 2021/699

(54) **PROCESI PËR TË PËRGATITUR BRIVARACETAM**

16/12/2021

(30) 15192760 03/11/2015 EP

(71) UCB Biopharma SRL

Allée de la Recherche 60, 1070 Brussels, BE

(72) DEFRANCE, Thierry (c/o UCB PHARMA S.A.60 Allée de la Recherche, 1070 Brussels);

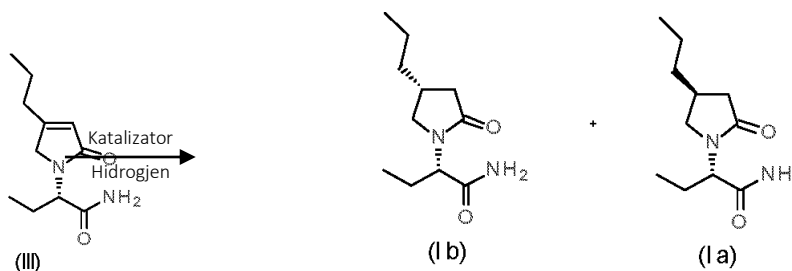
SEPTAVAUZ, Jean (c/o Ecole Centrale de MarseilleTechnopôle de Château-Gombert 38Rue Frédéric Joliot Curie, 13451 Marseille Cedex 20) ;NUEL, Didier (c/o Ecole Centrale de MarseilleTechnopôle de Château-Gombert 38Rue Frédéric Joliot Curie, 13451 Marseille Cedex 20)

(74) Irma Cami

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

(57)

1. Një proces për përgatitjen e (2S)-2-[(4R)-2-okso-4-propiltetrahydro-1H-pirrol-1-il]butanamid (brivaracetam) në një sasi të pasuruar me një raport që shkon nga 78.5/21.5 në 83/17 në favor të diastereomerit brivaracetam, përmes reduktimit katalitik të kryer sipas reaksionit të mëposhtëm:



ku katalizatori është cilido nga të mëposhtmit:

- Pt/C ; me shtim të acidit formik;
- Pd/C ; me shtim të acidit formik;
- Ir/CaCO_3 me shtim të acidit formik.

2. Proçesi sipas pretendimit 1, ku katalizatori është cilido nga të mëposhtmit:
 - Pt/C; me shtim të acidit formik;
 - Ir/CaCO₃ me shtim të acidit formik.
3. Proçesi sipas pretendimit 1 ose 2, i cili kryhet në një tretës polar ose në një tretës polar aprotik ose në një tretës apolar.
4. Proçesi sipas pretendimit 3, i cili kryhet në ujë.
5. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve të mësipërme, ku presioni i hidrogjenit zakonisht rregullohet në një nga vlerat midis 5-40 bar.
6. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve të mësipërme, ku Pt/C; me shtim të acidit formik, në një sasi prej 2eq është përdorur si sistem katalitik (katalizator).
7. Proçesi sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 5, ku Ir/CaCO₃ me shtim të acidit formik, në një sasi prej 2eq është përdorur si sistem katalitik (katalizator).

(11) **10496**

(97) EP3519401 / 29/09/2021

(96) 17792230.9 / 29/09/2017

(22) 08/10/2021

(21) AL/P/ 2021/736

(54) **MODULATOR I RREGULLATORIT TË PËRCJELLSHMËRISË NDËRMEMBRANORE TË FIBROZËS CISTIKE, PËRBËRJET FARMACEUTIKE,METODAT E TRAJTIMIT DHE PROCESI I PRODHIMIT TË MODULATORIT**

25/11/2021

(30) 201662402838 P 30/09/2016 US; 201662410353 P 19/10/2016 US; 201662415409 P 31/10/2016 US and 201662419935 P 09/11/2016 US

(71) Vertex Pharmaceuticals Incorporated

50 Northern Avenue, Boston, MA 02210, US

(72) ZHOU, Jinglan (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); MCCARTNEY, Jason (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); VAN GOOR, Fredrick (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); MILLER, Mark, Thomas (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); ANDERSON, Corey (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); KESHAVARZ-SHOKRI, Ali (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); ZHANG, Beili (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); TERMIN, Andreas, P. (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); CLEVELAND, Thomas (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); KHATUYA, Haripada (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); MELILLO, Vito (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); UY, Johnny (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); ABELA, Alexander, Russell (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); ALCACIO, Timothy (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); BAEK, Minson (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); HADIDA RUAH, Sara, Sabina (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); HUGHES, Robert, M. (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); JOSHI, Pramod, Virupax (13023 Old West Avenue, San Diego, CA 92129); KRENITSKY, Paul, John (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); PARASELLI, Prasuna (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); SIESEL, David, Andrew (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); GROOTENHUIS, Peter (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); MCAULEY-AOKI, Rachel (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); FRIEMAN, Bryan, A. (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210); PIERRE, Fabrice, Jean Denis

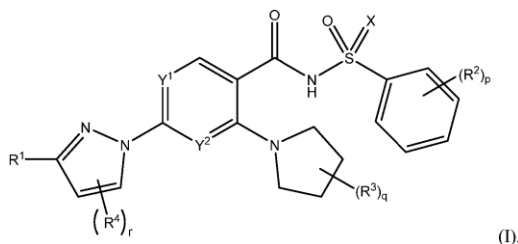
(50 Northern Avenue, Boston, MA 02210) ;BUSCH, Brett, Bradley (50 Northern Avenue, Boston, MA 02210)

(74) Gentjan Hasa

Rruga "Besim Alla" pallati "Dilo" shkalla 5 apt.25 Yzberisht Tiranë

(57)

1. Një përbërës i formulës I:



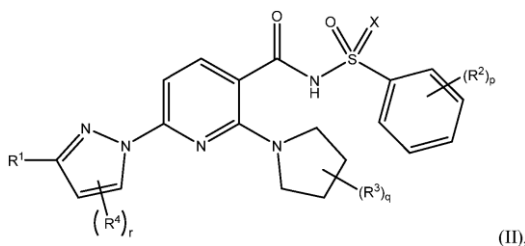
një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

- një nga Y^1 dhe Y^2 është N dhe tjetri është CH;
- X është zgjedhur nga O, NH, dhe grupet $N(C_1-C_4 \text{ alkil})$;
- R^1 është zgjedhur nga grupet $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Ring A})_{n+1}$,

ku çdo **Ring A** në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_3-C_{10} cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupet C_1-C_2 alkil, grupet C_1-C_2 alkil të halogjenuara, dhe halogjenet ku çdo R në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet H, OH, dhe C_1-C_2 alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë halogjene;

- çdo R^2 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_1-C_2 alkil, OH, grupet C_1-C_2 alkoksi, halogjenet, dhe cian;
- çdo R^3 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_1-C_2 alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë grupe OH;
- çdo R^4 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga halogjenet;
- k është 0 ose 1;
- r është 0 ose 1;
- m është 0, 1, 2, ose 3;
- n është 0 ose 1;
- p është 0, 1, 2, 3, 4, ose 5; dhe
- q është 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8.

2. Një përbërës i pretendimit 1, ku përbërësi është nga Formual II:



një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

- X është zgjedhur nga grupet O, NH, dhe $N(C_1-C_4 \text{ alkil})$;

- R^1 është zgjedhur nga grupet $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(Ring\ A)_{n+i}$,

ku çdo **Ring A** në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_3-C_{10} cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupet C_1-C_2 alkil, grupet C_1-C_2 alkil të halogjenuara dhe halogjenet, dhe

ku çdo R në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet H, OH, dhe C_1-C_2 alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë halogjene;

- çdo R^2 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_1-C_2 alkil, OH, grupet C_1-C_2 alkoksi, halogjenet, dhe cian;

- çdo R^3 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_1-C_2 alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë grupe OH;

- çdo R^4 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga halogjenet;

- k është 0 ose 1;

- r është 0 ose 1;

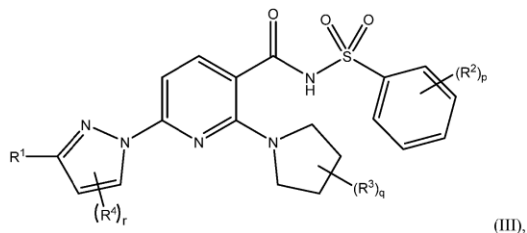
- m është 0, 1, 2, ose 3;

- n është 0 ose 1;

- p është 0, 1, 2, 3, 4, ose 5; dhe

- q është 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8.

3. Një prbërës i pretendimit 1, ku prbërësi është nga Formual III:



një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

- R^1 është zgjedhur nga grupet $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(Ring\ A)_{n+i}$,

ku çdo **Ring A** në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_3-C_{10} cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili në mënyrë të pavarur zgjidhet nga grupet C_1-C_2 alkil, grupet C_1-C_2 alkil të halogjenuara dhe halogjenet, dhe

ku çdo R në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet H, OH, dhe C_1-C_2 alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose me shumë halogjene;

- çdo R^2 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_1-C_2 alkil, OH, grupet C_1-C_2 alkoksi, halogjenet, dhe cian;

- çdo R^3 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga grupet C_1-C_2 alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë grupe OH;

- çdo R^4 në mënyrë të pavarur është zgjedhur nga halogjenet;

- k është 0 ose 1;

- r është 0 ose 1;

- m është 0, 1, 2, ose 3;

- n është 0 ose 1;

- p është 0, 1, 2, 3, 4, ose 5; dhe

- q është 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8.

4. Një prbërës sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-3, një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku nëse R^2 është cian, atëherë R^2 është *meta* ose *para* në raport me atomin e squfurit.

5. Një përbërës sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-3, një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

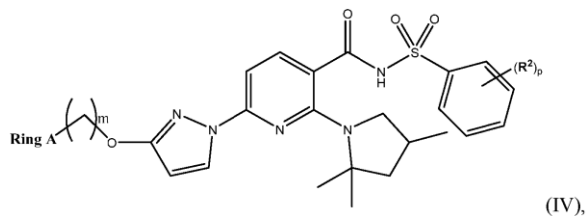
- çdo **Ring A** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C₃-C₁₀ cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose disa zëvendësues secili në mënyrë të pavarur i zgjedhur nga grupet C₁-C₂ alkil, grupet C₁-C₂ alkil të halogjenuara dhe halogjenët, dhe
 - çdo **R** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga H dhe OH;
 - çdo **R²** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C₁-C₂ alkil, OH, grupet C₁-C₂ alkoksi, dhe halogjenet;
 - **R⁴** është F;
 - k është 0;
 - p është 0, 1, ose 2;
 - q është 0, 1, 2, 3, ose 4;
 - r është 0; dhe
- ku m dhe n nuk janë 0 në të njëjtën kohë.

6. Një përbërës sipas pretendimit 5, një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

- **R¹** është zgjedhur nga grupet -O-(CR₂)_m-**Ring A**, ku **Ring A** është zgjedhur nga grupet C₃-C₁₀ cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili zgjidhet sipas dëshirës nga grupet C₁-C₂ alkil, grupet C₁-C₂ alkil të halogjenizuar, dhe halogjenet, dhe
- m është 1 ose 2.

7. Një përbërës sipas pretendimit 6, një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku çdo **R³** është një grup metil dhe q është 3 ose 4.

8. Një përbërës sipas pretendimit 7 ka Formulën IV:



një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

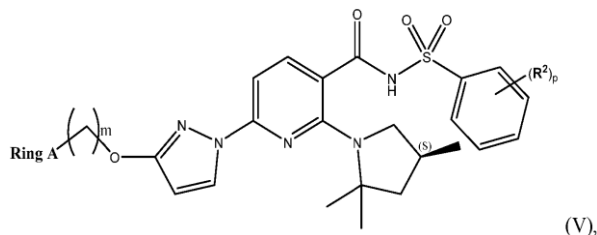
- **Ring A** është zgjedhur nga grupet C₃-C₁₀ cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili i zgjedhet nga grupet C₁-C₂ alkil, grupet C₁-C₂ alkil të halogjenizuar dhe halogjenet; dhe
- çdo **R²** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C₁-C₂ alkil, OH, F, Cl, dhe grupet C₁-C₂ alkoksi;
- m është 1 ose 2; dhe
- p është 0, 1, ose 2.

9. Një përbërës sipas pretendimit 8, ku:

- (a) p është 0 ose 1; ose

(b) p është 0.

10. Një përbërës sipas pretendimit 8 ka Formulën V:



një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

- **Ring A** është zgjedhur nga grupet C₃-C₁₀ cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili zgjidhet nga grupet C₁-C₂ alkil, grupet C₁-C₂ alkil të halogjenizuara, dhe halogjenet; dhe
- çdo **R²** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C₁-C₂ alkil, OH, F, Cl, dhe grupet C₁-C₂ alkoksi;
- m është 1 ose 2; dhe
- p është 0, 1, ose 2.

11. Një përbërës sipas ndonjë prej pretendimeve nga 1-10, një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku cdo $\mathbf{R}^2$ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga CH_3 , OH , F , dhe OCH_3 .

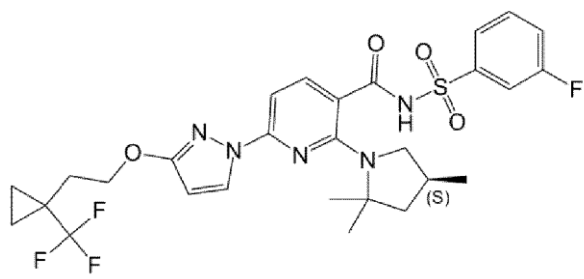
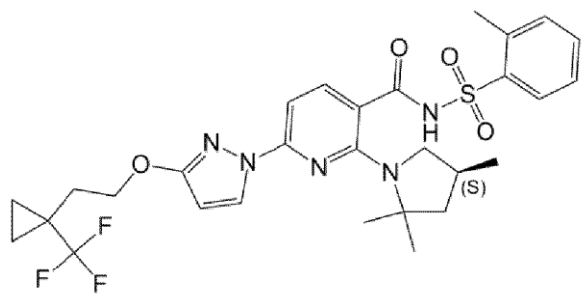
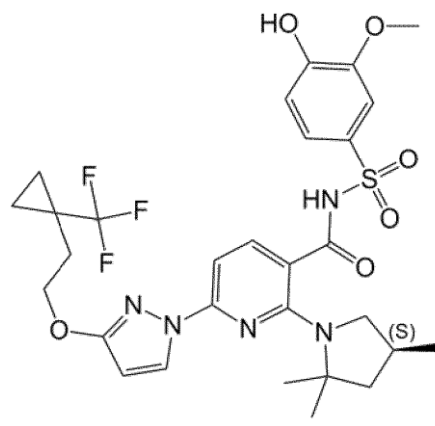
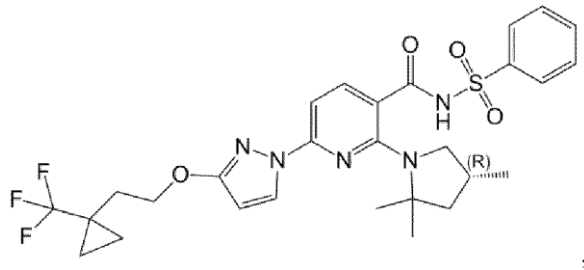
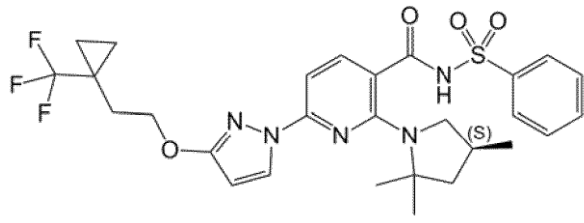
12. Një përbërës sipas pretendimit 11, një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

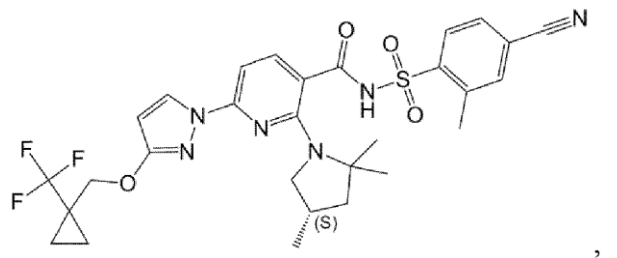
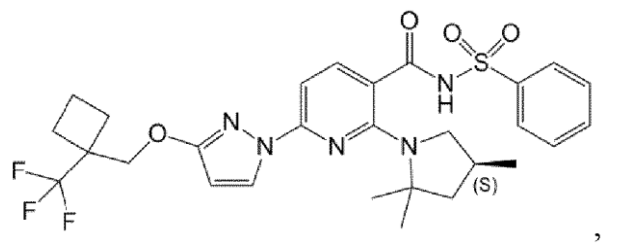
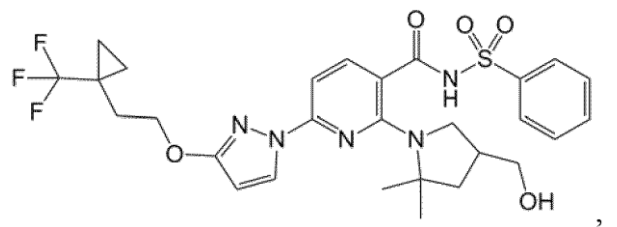
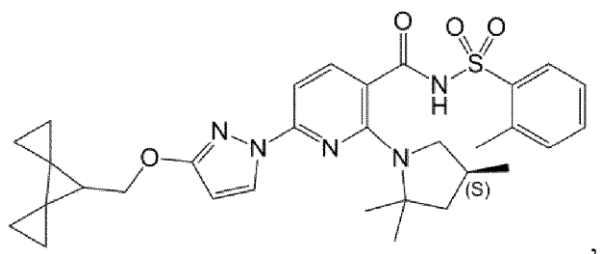
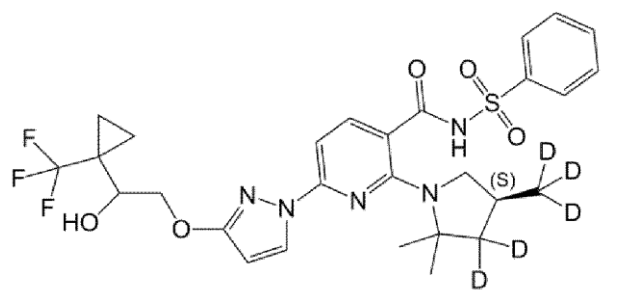
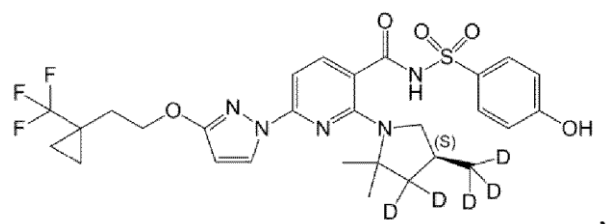
- (a) p është 0 ose 1; ose
(b) p është 0.

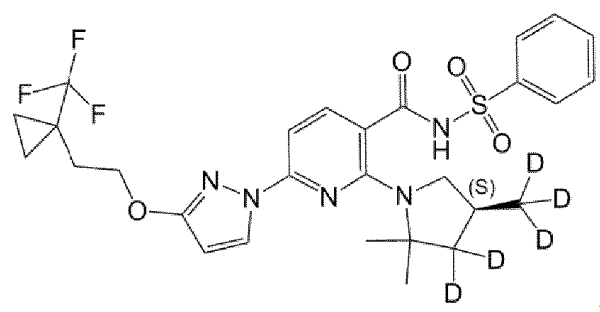
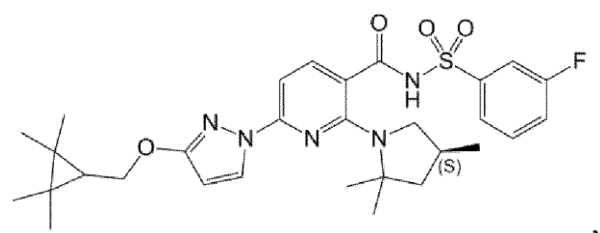
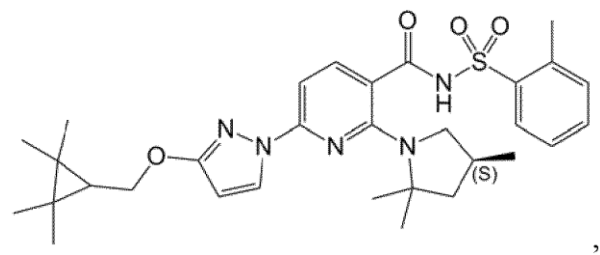
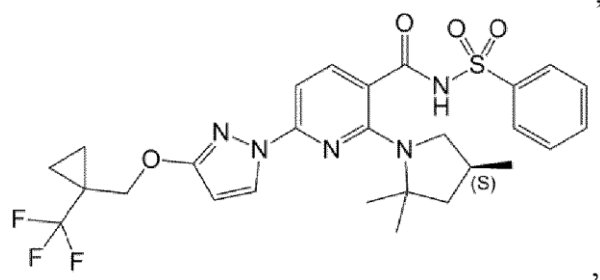
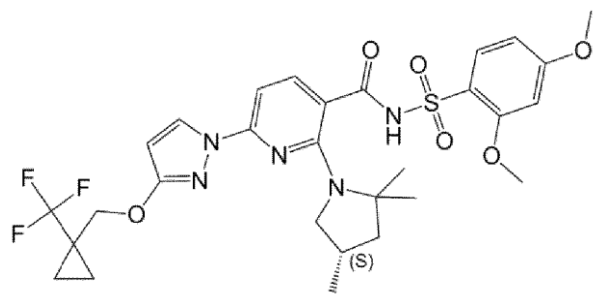
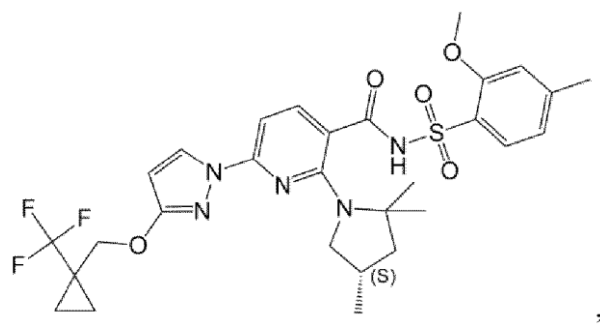
13. Një përbërës sipas pretendimit 10, një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, ku:

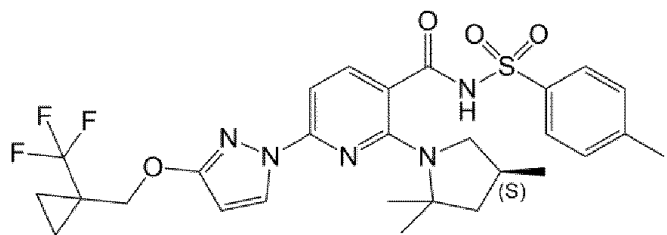
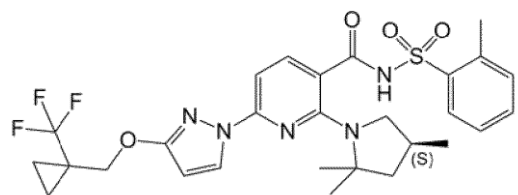
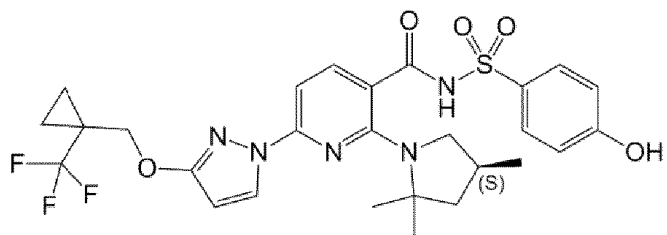
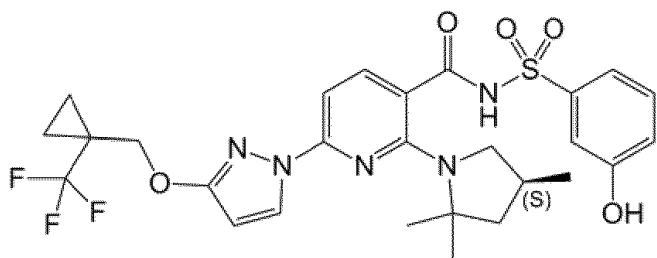
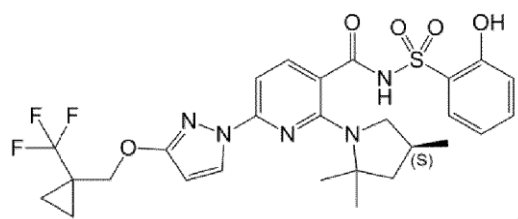
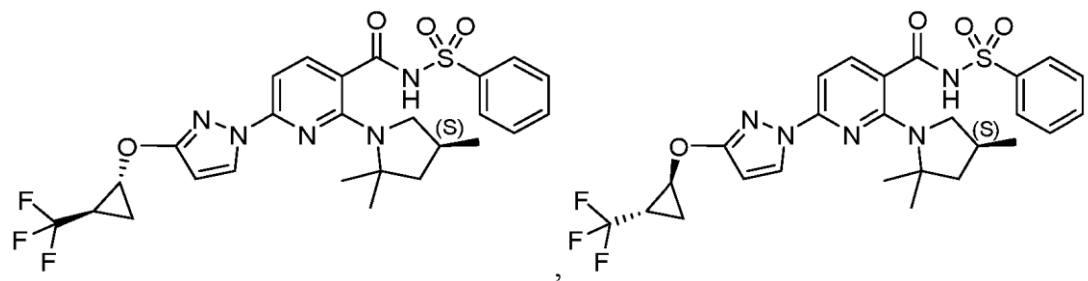
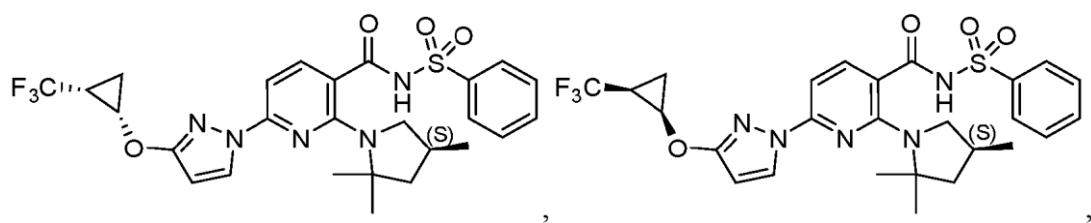
- (a) **Ring A** është një grup ciklopropili i zëvendësuar me një grup C_1 alkil i halogjenizuar ose një grup C_2 alkil i halogjenizuar; ose
- (b) **Ring A** është një grup ciklopropili i zëvendësuar me një grup CF_3 ; ose
- (c) m është 1, **Ring A** është një grup ciklopropili i zëvendësuar me një grup CF_3 , p është 0 ose 1, dhe R^2 , nëse është i pranishëm, është një grup metili, një grup hidroksi, ose një grup metoksi; ose
- (d) m është 2, **Ring A** është një grup C_3 cikloalkil i zëvendësuar me një grup CF_3 , p është 0 ose 1, dhe R^2 , nëse është i pranishëm, është një grup metili, një grup hidroksi, ose një grup metoksi; ose
- (e) m është 2, **Ring A** është një grup ciklopropili i zëvendësuar me një grup CF_3 , dhe p është 0; ose
- (f) **Ring A** është zgjedhur nga grupet C_5 bicikloalkil sipas dëshirës i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_1 - C_2 alkil, grupet e halogjenuara C_1 - C_2 alkil, dhe halogjenet; ose
- (g) **Ring A** është një grup C_5 bicikloalkil sipas dëshirës i zëvendësuar me një halogjen; ose
- (h) **Ring A** është zgjedhur nga grupet C_7 bicikloalkil dhe grupet C_7 tricikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_1 - C_2 alkil, grupet e halogjenizuara C_1 - C_2 alkil, dhe halogjenet; ose
- (i) **Ring A** është një grup C_7 tricikloalkil i pazëvendësuar.

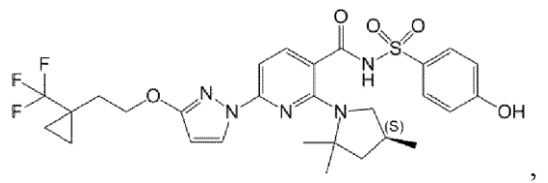
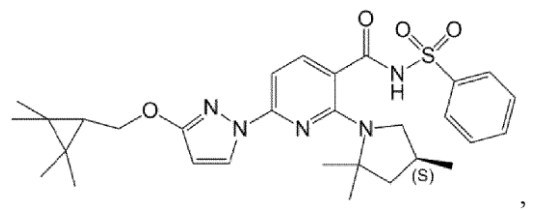
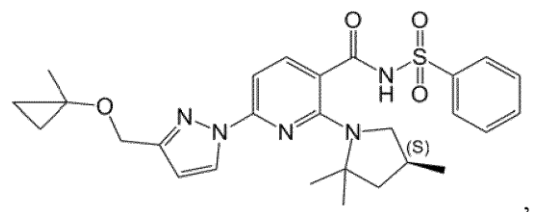
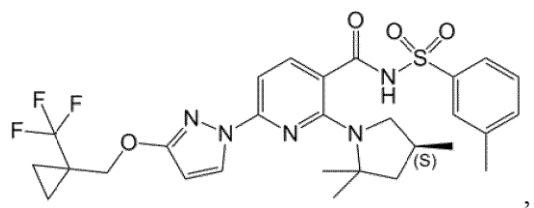
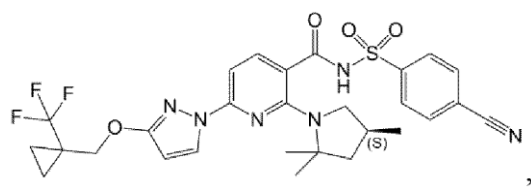
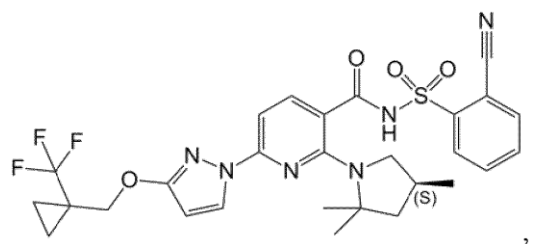
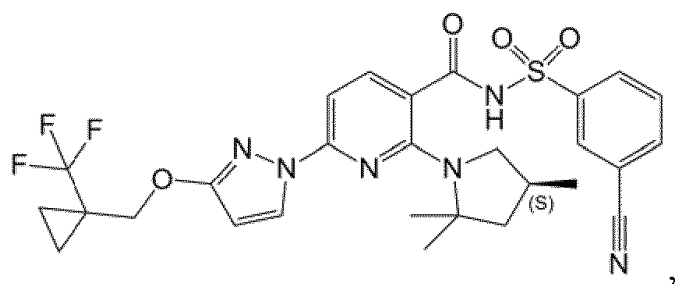
14. Një përbërës sipas pretendimit 1 ka një formulë të zgjedhur nga ndonjë prej formulave të përshkruara më poshtë:

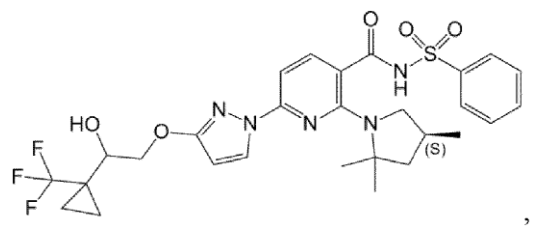
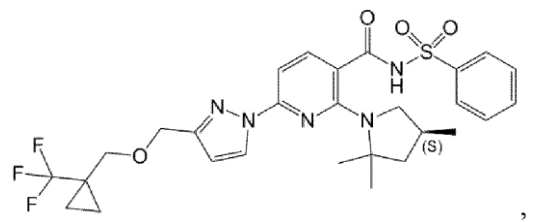
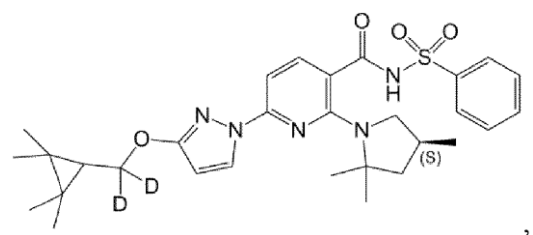
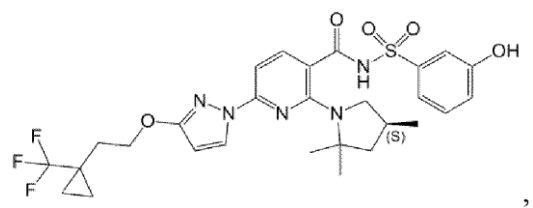
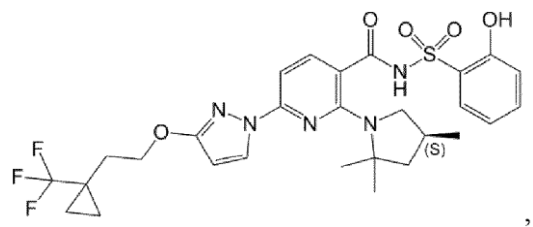
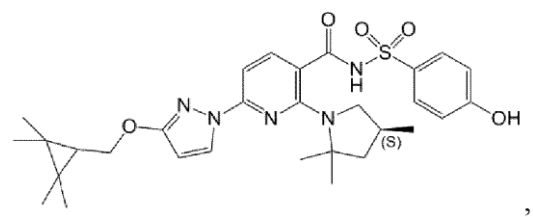
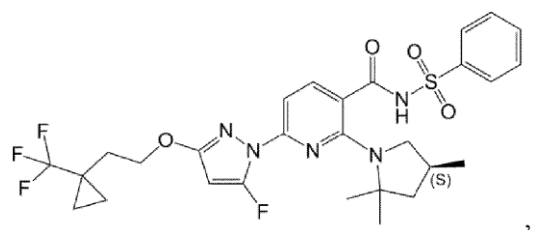


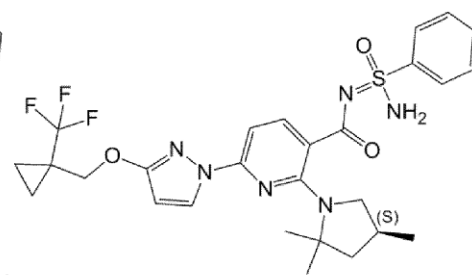
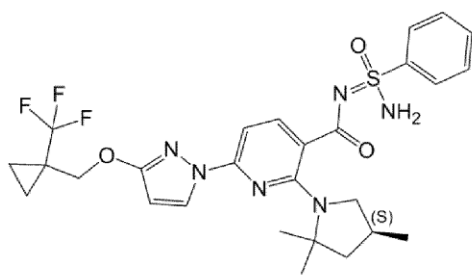
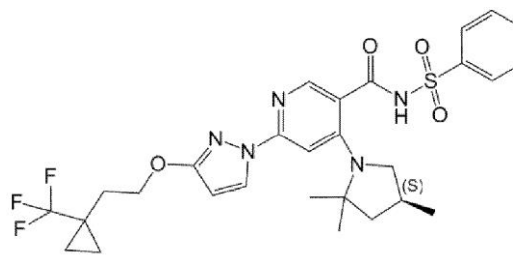
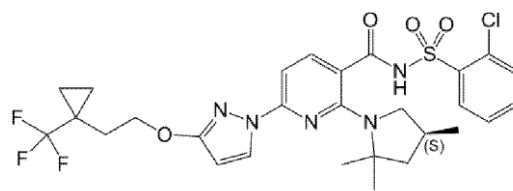
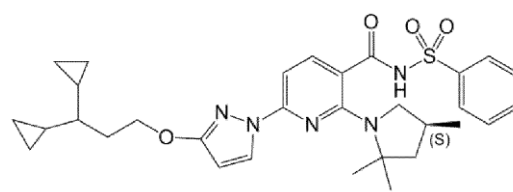
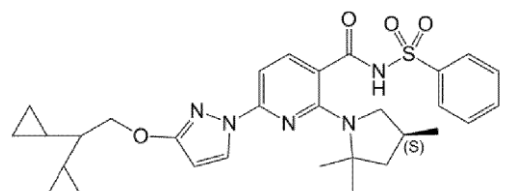
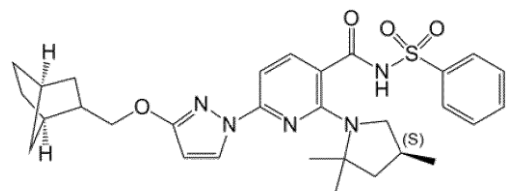
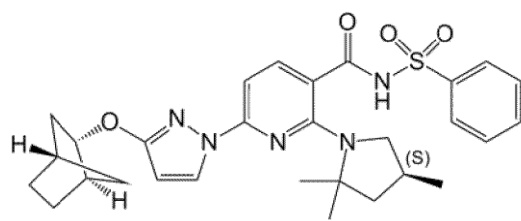






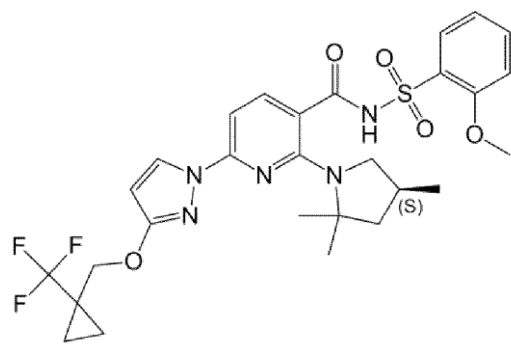
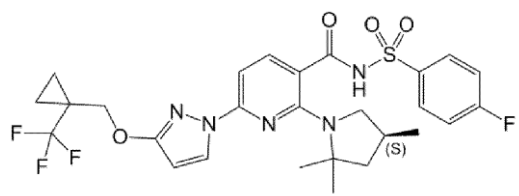
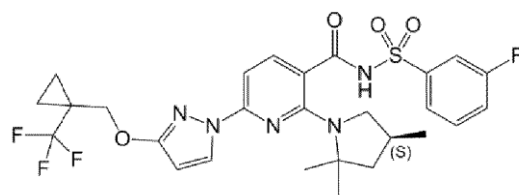
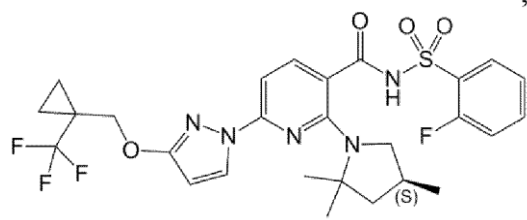
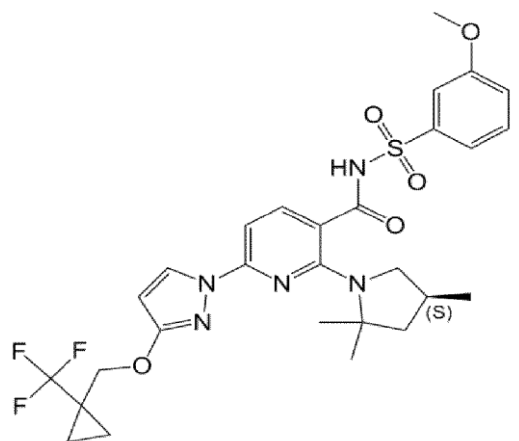
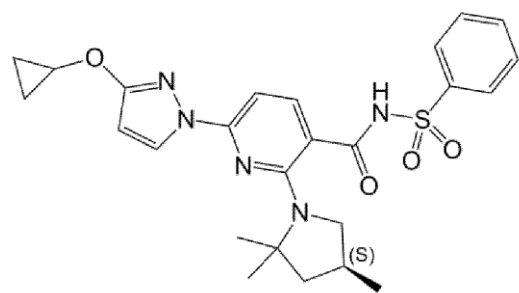


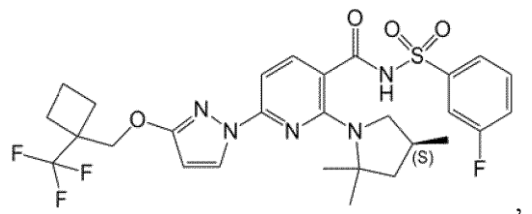
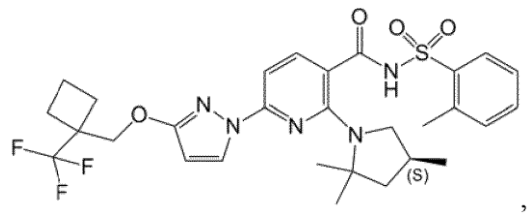
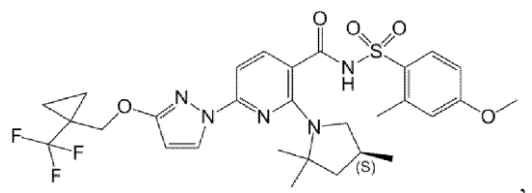
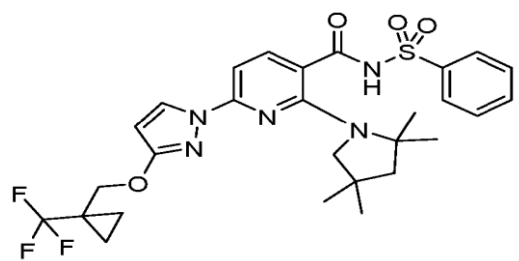
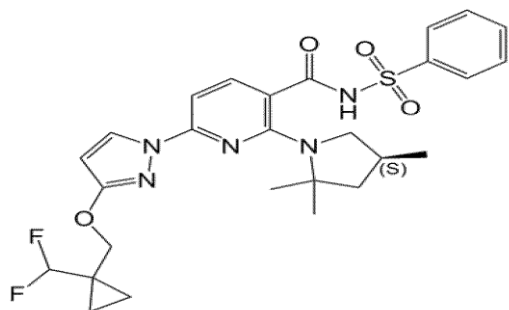
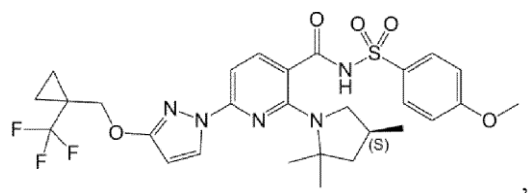


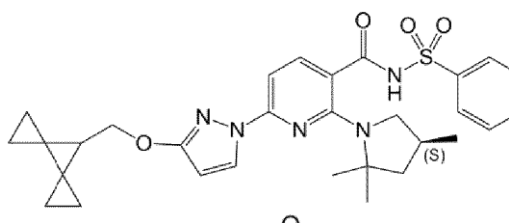
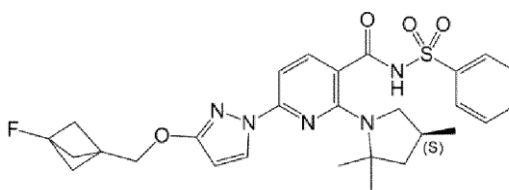
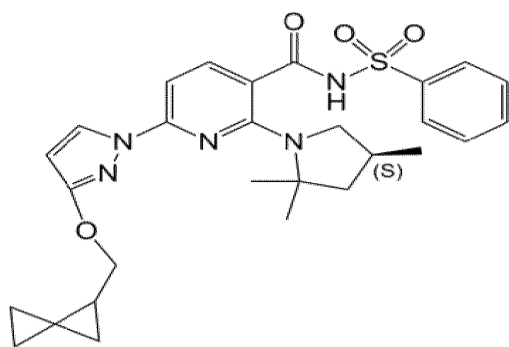


diastereomer 1

diastereomer 2

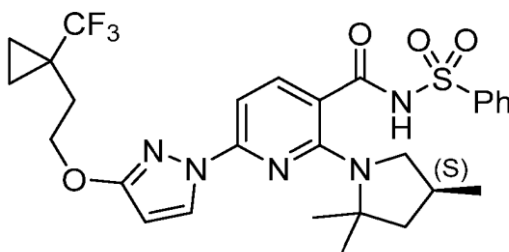






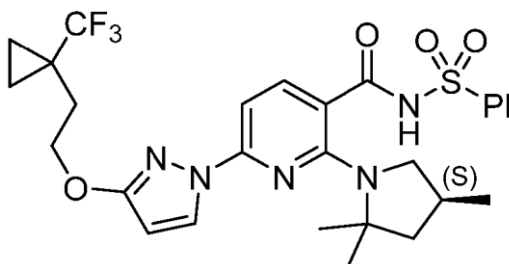
një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër.

15. Një përbërës i pretendimit 1 ka formulën e mëposhtme:



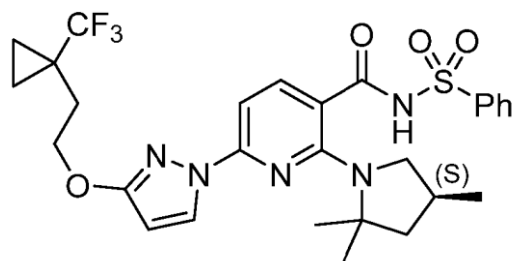
një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër.

16. Një përbërës i pretendimit 15 ka formulën e mëposhtme:



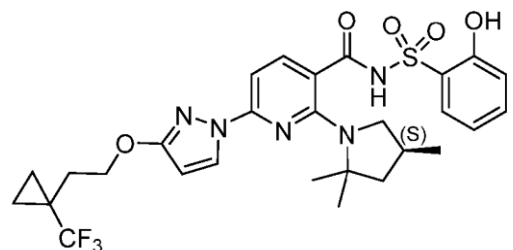
në formën e një kripi farmaceutikisht e pranueshme.

17. Një përbërës i pretendimit 15 ka formulën e mëposhtme:

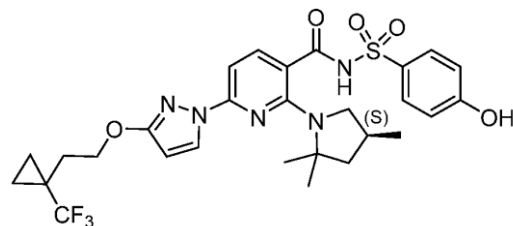


18. Një përbërës i pretendimit 1 ka:

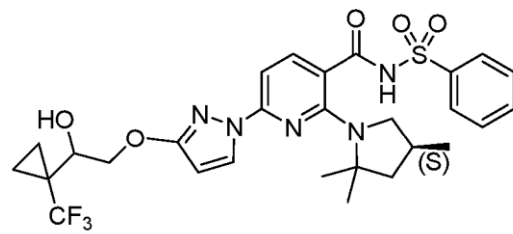
(a) formulën e mëposhtme:



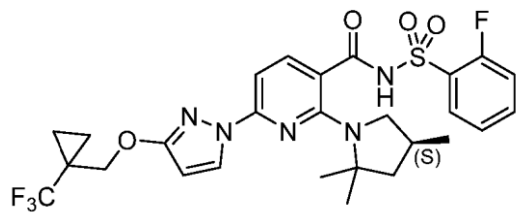
një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër; ose
(b) formulën e mëposhtme:



një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër; ose
(c) formulën e mëposhtme:

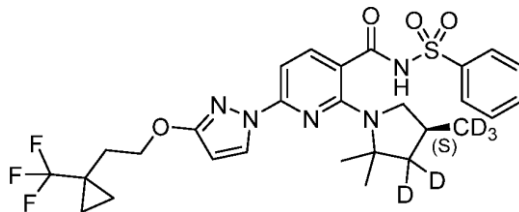


një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër; ose
(d) formulën e mëposhtme:



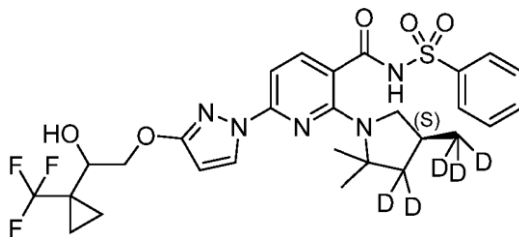
një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër; ose

(e) formulën e mëposhtme:



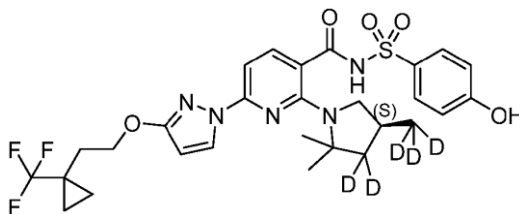
ose një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme.

(f) formulën e mëposhtme:



ose një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme; ose

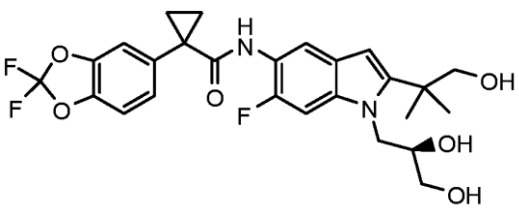
(g) formulën e mëposhtme:



ose një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme.

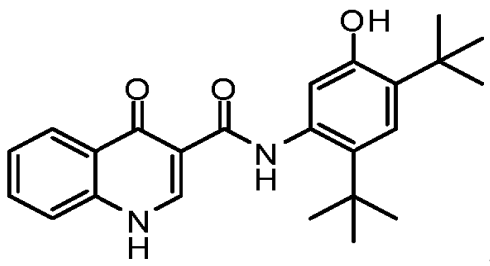
19. Një përbërje farmaceutike përmban përbërësin, një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, si përcaktohet në pretendimin 15.
20. Një përbërje farmaceutike përmban kripën farmaceutikisht të pranueshme të pretendimit 16.
21. Një përbërje farmaceutike përmban përbërësin e pretendimit 17.
22. Një përbërje farmaceutike përmban të paktën një përbërës të zgjedhur nga përbërësit e ndonjë prej pretendimeve nga 1-18, një kripë të tyre farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, dhe sipas dëshirës një ose më shumë nga:

(a) Përbërja II:



një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër;

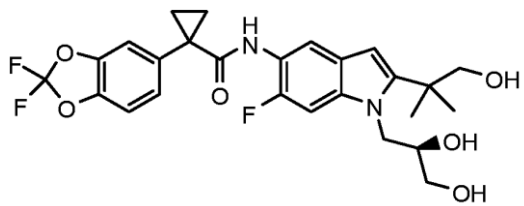
(b) Përbërësi III:



një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër; dhe
(c) një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

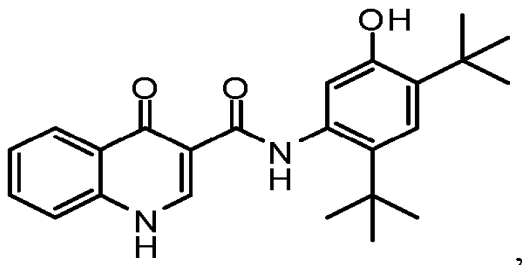
23. Përbërja farmaceutike e pretendimit 22 përmban përbërësin e pretendimit 15 ose një kripë të tij farmaceutikisht e pranueshme, dhe sipas dëshirës një ose më shumë nga :

(a) Përbërësi II:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme;

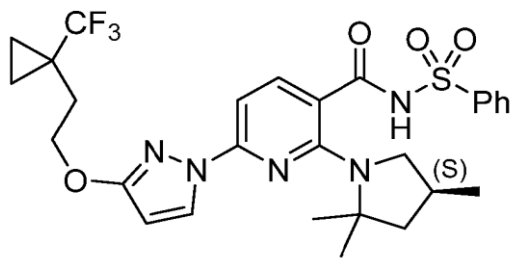
(b) Përbërësi III:



ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme; dhe

(c) një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

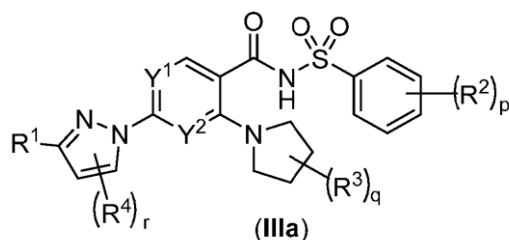
24. Përbërja farmaceutike e pretendimit 23, ku përbërësi ka formulën:



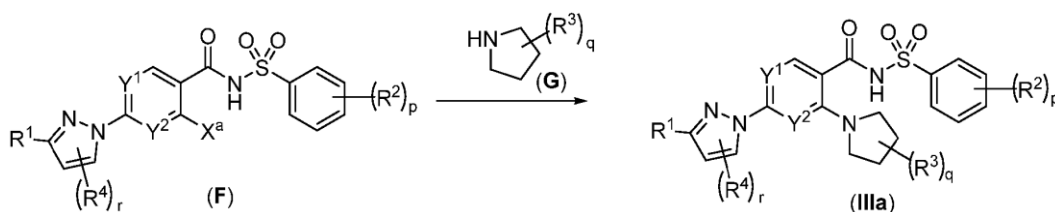
është në formën e një kripte farmaceutikisht e pranueshme.

25. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 22 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.

26. Përbërësi, krija e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, sipas pretendimit 15 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
27. Krija farmaceutikisht e pranueshme sipas pretendimit 16 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
28. Përbërësi sipas pretendimit 17 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
29. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 19 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
30. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 20 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
31. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 21 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
32. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 22 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
33. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 23 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
34. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 24 për përdorim në një metodë për trajtimin e fibrozës cistike.
35. Një metodë për përgatitjen e përbërësit të Formulës (IIIa):



një krije të saj farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, që përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës (F) ose një krije të saj me një përbërës të Formulës (G) ose një krije të saj për të gjeneruar përbërësin e Formulës (IIIa) në fjalë ose një krije të saj farmaceutikisht të pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër:



ku në secilën nga formulat në fjalë:

- një prej Y^1 dhe Y^2 është N dhe tjetri është CH;
- çdo R^1 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Ring A})_{n+1}$,

ku çdo **Ring A** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_3 - C_{10} cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_1 - C_2 alkil, grupet e halogjenuara C_1 - C_2 alkil dhe halogjenet, dhe

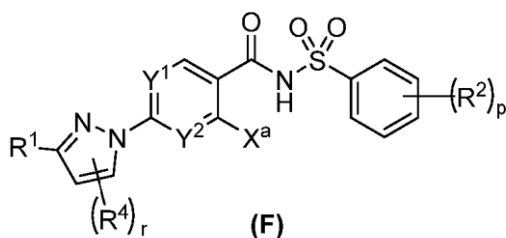
ku çdo **R** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet H, OH, dhe grupet C₁-C₂ alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë halogjene;

- çdo **R**² është i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C₁-C₂ alkil, grupet OH, C₁-C₂ alkoksi, halogjenet, dhe cian;
- çdo **R**³ është i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C₁-C₂ alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë grupe OH;
- çdo **R**⁴ është i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjenet;
- X^a është zgjedhur nga F ose Cl;
- çdo k është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo r është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo m është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, ose 3;
- çdo n është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo p është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, 3, 4, ose 5; dhe
- çdo q është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8; sipas dëshirës, ku çdo Y² është në mënyrë të pavarur N; dhe çdo Y¹ është në mënyrë të pavarur CH.

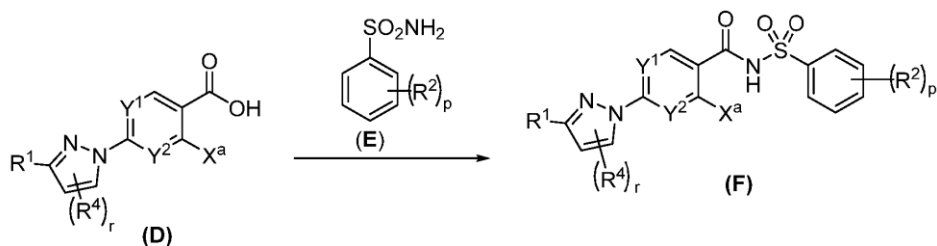
36. Metoda e pretendimit 35, ku reaksioni i një përbërësi të Formulës (F) në fjalë ose e një kripe e tij me një përbërës të Formulës (G) ose një kripe e tij kryhet në praninë e një baze.

37. Metoda e pretendimit 35 ose 36, ku një kripë e përbërësit të Formulës (G) është përdorur; sipas dëshirës, ku kripa e përbërësit të Formulës (G) në fjalë është një kripë HCL e një përbërësi të Formulës (G).

38. Një metodë për përgatitjen e një përbërësi të Formulës (F) ose një kripe të tij:



ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, që përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës (D) ose kripe të tij me një përbërës të Formulës (E) ose një kripe të tij për të gjeneruar një përbërës të Formulës (F) ose një kripe të tij:



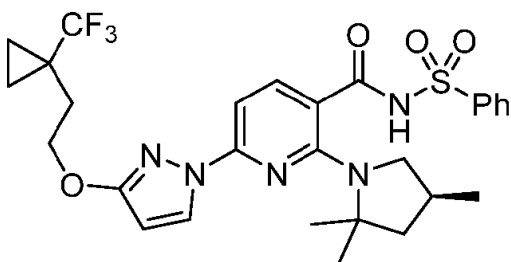
ku në çdo formulë në fjalë:

- një prej Y¹ dhe Y² është në mënyrë të pavarur N dhe tjetri është në mënyrë të pavarur CH;
- çdo **R**¹ është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet $-(\text{CR}_2)_k\text{-O-(CR}_2)_m(\text{CR})_n(\text{Ring A})_{n+1}$,

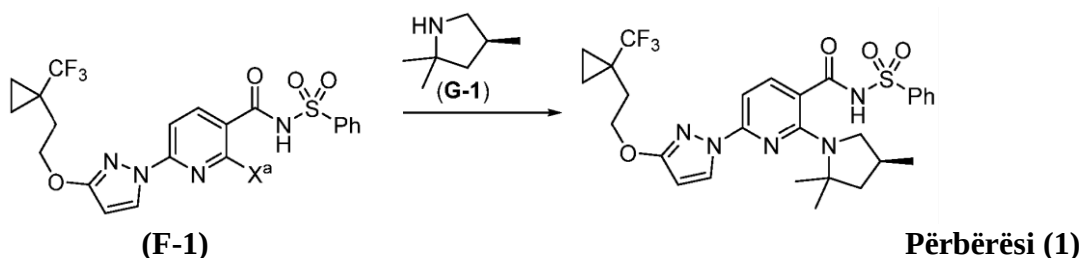
- çdo $\mathbf{R}^2$ është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkil, grupet OH, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkoksi, halogjenet, dhe cian;
- çdo $\mathbf{R}^4$ është e zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjenet;
- X^a është zgjedhur nga F ose Cl;
- çdo k është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo r është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo m është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, ose 3;
- çdo n është në mënyrë të pavarur 0 ose 1; dhe
- çdo p është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, 3, 4, ose 5; sipas dëshirës, ku çdo Y^2 është në mënyrë të pavarur N; dhe çdo Y^1 është në mënyrë të pavarur CH.

39. Metoda e pretendimit 38, ku reaksioni i një përbërësi të Formulës (D) në fjalë ose një kripe e tij me një përbërës të Formulës (E) ose kripë e tij kryhet në praninë e një baze; ose përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës (D-1) me një reagjent bashkues dhe më pas me një përbërës të Formulës (E-1) në praninë e një baze.

40. Metoda e pretendimit 35 e cila është një metodë për përgatitjen e formulës së mëposhtme:



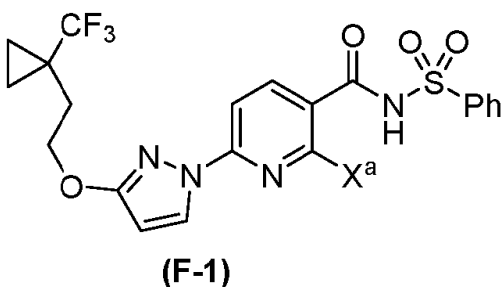
ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, që përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës (F-1) ose një kripë e tij, ku X^a zgjidhet nga F ose Cl, me një përbërës të Formulës (G-1) ose një kripë e saj për të gjeneruar përbërjen në fjalë ose një kripë të saj farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër :



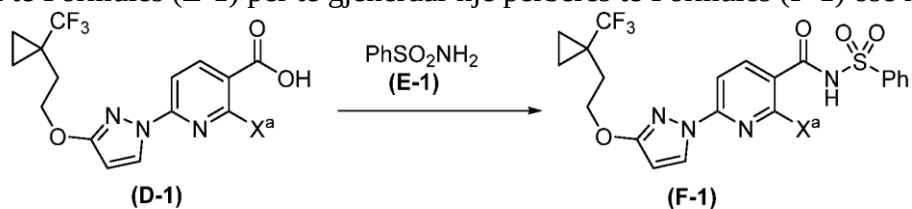
sipas dëshirës, ku reaksioni në fjalë i përbërësit të Formulës (F-1) ose një kripë e tij me një përbërës të Formulës (G-1) ose një kripe të tij kryhet në praninë e një baze.

41. Metoda e pretendimit 40, ku një kripë e përbërësit të Formulës (G-1) është përdorur; sipas dëshirës, ku kripa në fjalë e përbërësit të Formulës (G-1) është një kripë e HCl e një përbërësi të Formulës (G-1).

42. Metoda e pretendimit 38 e cila është një metodë për përgatitjen e një përbërësi të Formulës (F-1) ose një kripe të saj:



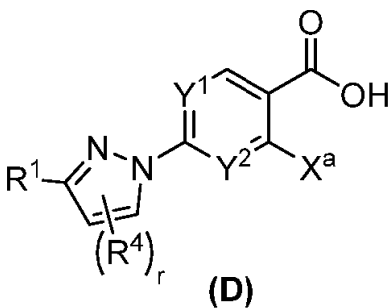
ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës (D-1) dhe një përbërësi të Formulës (E-1) për të gjeneruar një përbërës të Formulës (F-1) ose një kripe të tij:



ku çdo X^a zgjidhet në mënyrë të pavarur nga F ose Cl.

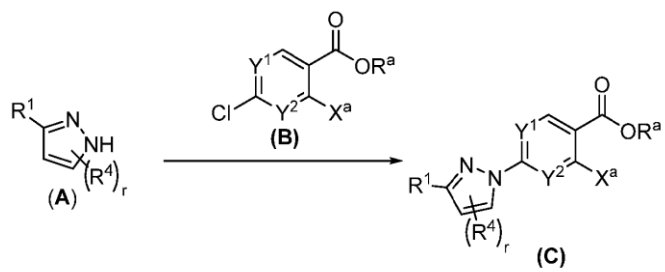
43. Metoda e pretendimit 42, ku reaksioni në fjalë i një përbërësi të Formulës (D-1) ose një kripe të tij me një përbërës të Formulës (E-1) ose një kripe të tij kryhet në praninë e një baze; ose përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës (D-1) me një reagjent bashkues dhe më pas me një përbërës të Formulës (E-1) në praninë e një baze.

44. Një metodë për përgatitjen e një përbërësi të Formulës (D) ose një kripe të tij:



ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, përfshin:

(i) reaksionin e një përbërësi të Formulës (A) ose një kripe të tij me një përbërës të Formulës (B) ose një kripe të tij për të gjeneruar një përbërës të Formulës (C) ose një kripe të tij:



dhe

(ii) hidrolizimi i grupit $-C(O)OR^a$ e një përbërësi të Formulës (C) për të gjeneruar një përbërës të Formulës (D) ose një kripë të tij, ku në çdo formulë në fjalë:

- një prej Y^1 dhe Y^2 është në mënyrë të pavarur N dhe tjetri është në mënyrë të pavarur CH;
- çdo R^1 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(Ring\ A)_{n+1}$,

ku çdo **Ring A** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_3-C_{10} cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_1-C_2 alkil, grupet e halogjenuara C_1-C_2 alkil, dhe halogjenet, dhe ku çdo R është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet H, OH, dhe grupet C_1-C_2 alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë halogjene;

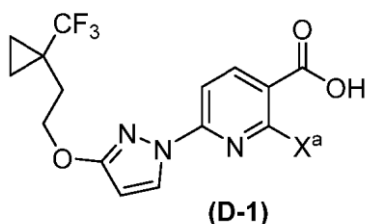
- çdo R^4 është i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjenet;
- çdo R^a është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_1-C_4 alkil;
- çdo X^a është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga F ose Cl;
- çdo k është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo r është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo m është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, ose 3; dhe
- çdo n është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;

sipas dëshirës, ku çdo Y^2 është në mënyrë të pavarur N; dhe çdo Y^1 është në mënyrë të pavarur CH.

45. Metoda e pretendimit 44, ku hidrolizimi i grupit $-C(O)OR^a$ kryhet në praninë e një baze; sipas dëshirës, ku reaksioni në fjalë i përbërësit të Formulës (A) ose një kripe të tij me një përbërës të Formulës (B) ose kripe të tij kryhet në praninë e një baze.

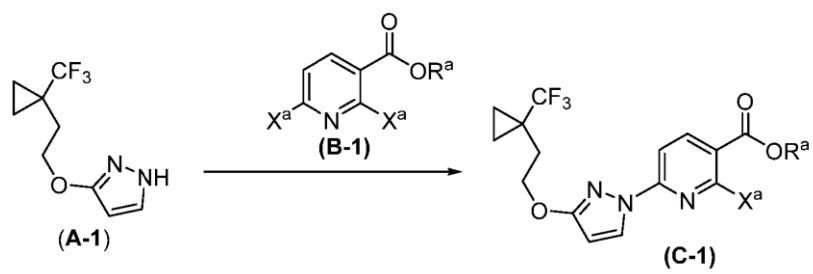
46. Metoda e ndonjë prej pretendimeve 44 ose 45, ku R^a është etil ose *t*-butil

47. Metoda e pretendimit 44 e cila është një metodë për përgatitjen e një përbërësi të Formulës (D-1) ose një kripe të tij:



ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, përfshin:

(i) reaksionin e një përbërësi të Formulës (A-1) ose një kripe të tij dhe një përbërësi të Formulës (B-1) ose një kripe të tij për të gjeneruar një përbërës të Formulës (C-1) ose një kripë të tij:



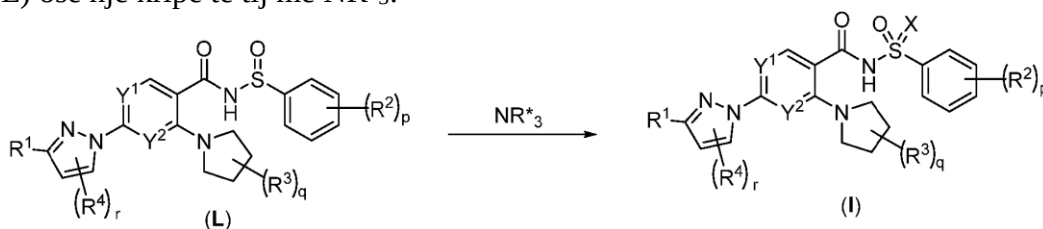
dhe

(ii) hidrolizimin e grupit $-C(O)OR^a$ të një përbërësi të Formulës (C-1) ose një kripe të tij për të gjeneruar një përbërës të Formulës (D-1) ose një kripë të tij,

ku çdo R^a është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga C_1 - C_4 alkil; dhe çdo X^a është i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga F ose Cl; sipas dëshirës, ku hidrolizimi i grupit $-C(O)OR^a$ kryhet në praninë e një baze.

48. Metoda e pretendimit 47, ku reaksioni në fjalë i një përbërësi të Formulës (A-1) ose një kripe të tij dhe një përbërësi të formulës (B-1) ose një kripe të tij kryhet në praninë e një baze; sipas dëshirës, ku R^a është etil ose *t*-butil.

49. Një metodë për përgatitjen e një përbërësi të Formulës (I) ose një kripe të tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, përfshin reaksionin e një përbërësi të Formulës (L) ose një kripe të tij me NR^*_3 :



ku në çdo formulë në fjalë:

- X është NH ose $N(C_1-C_4 \text{ alkil})$;
- një prej Y^1 dhe Y^2 është në mënyrë të pavarur N dhe tjetri është në mënyrë të pavarur CH;
- çdo R^1 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet $-(CR_2)_k-O-(CR_2)_m(CR)_n(\text{Ring A})_{n+1}$,

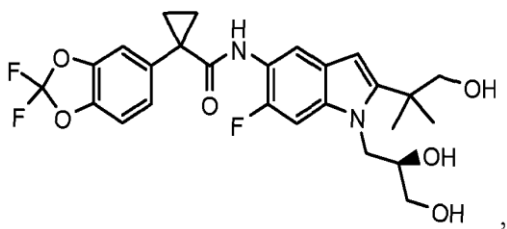
ku çdo **Ring A** është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_3 - C_{10} cikloalkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues secili i zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_1 - C_2 alkil, grupet e halogjenuara C_1 - C_2 alkil, dhe halogjenet, dhe ku çdo R është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet H, OH, dhe grupet C_1 - C_2 alkil sipas dëshirës të zëvendësuar me një ose më shumë halogjene;

- çdo R^2 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_1 - C_2 alkil, grupet OH, C_1 - C_2 alkoksi, halogjenet, dhe cian;
- çdo R^3 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga grupet C_1 - C_2 alkil sipas dëshirës i zëvendësuar me një ose më shumë grupe OH;
- çdo R^4 është zgjedhur në mënyrë të pavarur nga halogjenet;
- R^* është H ose C_1 - C_4 alkil.
- X^a është zgjedhur nga F ose Cl;
- çdo k është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo r është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;

- çdo m është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, ose 3;
- çdo n është në mënyrë të pavarur 0 ose 1;
- çdo p është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, 3, 4, ose 5; dhe
- çdo q është në mënyrë të pavarur 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, ose 8.

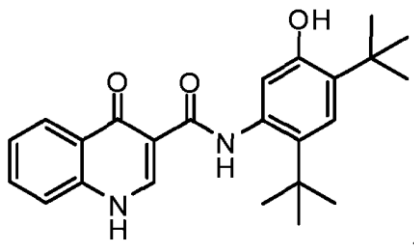
50. Të paktën një përbërës zgjidhet nga përbërësit e ndonjë prej pretendimeve nga 1-18, një kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër, dhe sipas dëshirës një ose më shumë nga:

(a) Përbërësi II:



një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër; dhe

(b) Përbërësi III:



një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ose një derivat deuteriumi i ndonjë nga sa më sipër; për përdorim në trajtimin e fibrozës cistike.

(11) **10497**

(97) EP3402790 / 06/10/2021

(96) 17701785.2 / 13/01/2017

(22) 11/10/2021

(21) AL/P/ 2021/739

(54) **SALICILAMIDET SPIROHEPTANE DHE PËRBËRËSIT E LIDHUR ME TO SI FRENUES TË ROCK**

25/11/2021

(30) 201662278122 P 13/01/2016 US

(71) Bristol-Myers Squibb Company

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

(72) YANG, Wu (c/o Bristol-Myers Squibb Company) 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534); ORWAT, Michael J. (c/o Bristol-Myers Squibb Company) 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534); SMITH II, Leon M. (c/o Bristol-Myers Squibb Company) 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534); DILGER, Andrew K. (c/o Bristol-Myers Squibb Company) 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534); PABBISETTY, Kumar Balashanmuga (c/o Bristol-Myers Squibb Company) 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534); PANDA, Manoranjan (c/o SYNGENE INTERNATIONAL

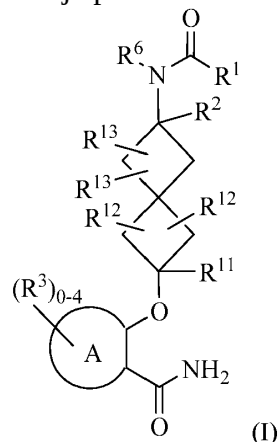
LIMITED Biocon Special Economic Zone Biocon Park Plot No. 2&3 Bommasandra Industrial Area IV Phase Jigani Line Road Bommasandra, Bangalore Karnataka 560 099); LADZIATA, Vladimir (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534); DELUCCA, Indawati (9 Hunters Ridge Drive, Pennington, NJ 08534); PINTO, Donald, J., P. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534); SHAW, Scott A. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534); GLUNZ, Peter W. (c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington New Jersey 08534)

(74) FATOS DEGA

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

(57)

1. Një përbërës me Formulë (I):



ose një stereoizomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

Unaza A përzgjidhet nga fenil ose heteroaril 6-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-3 atome azoti;

R^1 përzgjidhet nga C_{1-4} alkil, NR^5R^5 , OR^5 , karbocikël $-(CR^4R^4)_n$ C_{3-10} dhe heterocikël $-(CR^4R^4)_n$ 4-deri 15-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR^8 , O, dhe $S(O)_p$; ku alkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 1-4 R^7 ;

R^2 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C_{1-5} alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me halogjen, C_{1-4} alkoksi, -OH, CN, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}alkil)$, $-CO(C_{1-4}alkil)$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}alkil)$, dhe $-CON(C_{1-4}alkil)_2$;

R^3 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{1-4} alkoksi, C_{1-4} alkiltio, C_{1-4} haloalkil, $-CH_2OH$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, CN, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}alkil)$, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}alkil)$, $-CO(C_{1-4}alkil)$, $-CH_2NH_2$, $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}alkil)$, $-CON(C_{1-4}alkil)_2$, $-OCH_2CO_2H$, $-NHCO(C_{1-4}alkil)$, $-NHCO_2(C_{1-4}alkil)$, $-NHSO_2(C_{1-4}alkil)$, $-SO_2NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, një karbocikël, dhe një heterocikël, ku alkili, alkenili, alkoksi, alkiltio, haloalkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 ;

R^4 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, OH, NH_2 , CH_2NH_2 , C_{1-4} haloalkil, OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 , $-NH(C_{1-4}alkil)$, $-N(C_{1-4}alkil)_2$, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH , $CH_2O(C_{1-4}alkil)$, CH_2CO_2H , $CH_2CO_2(C_{1-4}alkil)$, C_{1-4} alkil, një karbocikël, dhe një heterocikël, ku alkili, alkoksi, haloalkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 ;

R^5 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, karbocikël $-(CR^6R^6)_n$ C_{3-10} dhe heterocikël $-(CR^6R^6)_n$ 4-deri 10-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR^8 , O, dhe $S(O)_p$, ku alkili, karbocikli dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 1-4 R^7 ;

ndryshe, R^5 dhe R^5 merren së bashku me atomin e azotit të cilin ata bashkohen (fquinjzohen) për të formuar një heterocikël 4-deri 15-anëtarësh të zëvendësuar me 1-4 R^7 ;

R^6 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, CH_2NH_2 , C_{1-4} haloalkil, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH , $CH_2O(C_{1-4}alkil)$, CH_2CO_2H , $CH_2CO_2(C_{1-4}alkil)$, një karbocikël, dhe një

heterocikël, ku alkili, alkoksi, haloalkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R⁷, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, =O, NO₂, halogjen, C₁₋₇ alkil, C₂₋₄ alkenil, C₂₋₄ alkinil, C₁₋₄ alkoksi, CN, OH, CHF₂, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCOH, -NHCO(C₁₋₄ alkil), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkil)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -S(O)_p(C₁₋₄ alkil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ alkil), -SO₂N(C₁₋₄ alkil)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-karbocikël -O(CH₂)_n-heterocikël, -NHCO-karbocikël, -NHCO-heterocikël, -(CH₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR⁸, O, dhe S(O)_p, ku alkili, alkenili, alkinili, alkoksili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R⁸, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₆ alkil, C₂₋₄ alkenil, C₂₋₄ alkinil, -(CH₂)_n-C(O)C₁₋₄alkil, -(CH₂)_n-C(O)karbocikël, -(CH₂)_n-C(O)heterocikël, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(O) C₁₋₄alkil, -(CH₂)_n-C(O)OC₁₋₄alkil, -(CH₂)_n-C(O)C₁₋₄alkil, -(CH₂)_n-C(O)O-karbocikël, -(CH₂)_n-C(O)O-heterocikël, -(CH₂)_n-SO₂alkil, -(CH₂)_n-SO₂karbocikël, -(CH₂)_n-SO₂heterocikël, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-heterocikël, ku alkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

ndryshe, R⁸ dhe R⁸ merren së bashku me atomin e azotit të i cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh të zëvendësuar me 0-4 R⁹;

R⁹, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, OH, =O, CN, NO₂, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, CO(C₁₋₄ alkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nOCONR^a (CH₂)_nCO₂R^a, S(O)_pC₁₋₄alkil, S(O)_pNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_nkarbocikël, -O(CHR¹⁰)_nheterocikël, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, dhe heterocikël -(CHR¹⁰)_n-4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkoksi, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R¹⁰, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₄ alkil;

R¹¹ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₃ alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me halogjen, C₁₋₄ alkoksi, -OH, CN, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkil), -CO(C₁₋₄ alkil), -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkil), dhe -CON(C₁₋₄alkil)₂;

R¹² dhe R¹³ përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga H, OH, -OC₁₋₃ alkil i zëvendësuar me 0-4 R^d, C₁₋₃ alkil i zëvendësuar me 0-4 R^d;

R^a, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄ alkil), COCF₃, CO₂(C₁₋₄ alkil), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-CO₂(C₁₋₄ alkil), C₁₋₄ alkilen-CO₂(C₁₋₄ alkil), R^c, CO₂R^c, dhe CONHR^c; ndryshe, R^a dhe R^a merren së bashku me atomin e azotit të i cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkileni, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R^b, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, OH, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, OCF₃, OC(O)C₁₋₄ alkil, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄ alkil)₂, CO(C₁₋₄ alkil), CO(C₁₋₄ haloalkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkil), -CON(C₁₋₄ alkil)₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-O(C₁₋₄ alkil), -CONH-C₁₋₄ alkilen-NH(C₁₋₄ alkil), -CONH-C₁₋₄ alkilen-N (C₁₋₄ alkil)₂, -C₁₋₄ alkilen-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -R^c, COR^c, CO₂R^c, dhe CONHR^c, ku alkili dhe alkoksi i sipërpërmendur zëvendësohet me R^d;

R^c, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga -(CH₂)_n-C₃₋₆ cikloalkil, -(CH₂)_n-fenil, dhe heterocikël -(CH₂)_n-5- deri 6-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: N, NH, N(C₁₋₄ alkil), O, dhe S(O)_p; ku çdo pjesë unaze zëvendësohet me 0-2 R^d;

R^d, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, halogjen, -OH, C₁₋₄ alkil, NH₂, NH(C₁₋₄ alkil), N(C₁₋₄ alkil)₂, C₁₋₄ alkoksi, dhe -NHCO(C₁₋₄ alkil);

n, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, 2, 3, dhe 4; dhe

p, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, dhe 2.

The chemical structure shows a bicyclic system consisting of two fused cyclohexane rings. One of the rings is substituted with a carbamate group ($\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$) and a substituent R^2 . The other ring is substituted with a substituent R^{11} and an oxygen atom that is part of a spirocyclic system. The spirocyclic system is connected to a substituent A , which is further substituted with $(\text{R}^3)_{0-4}$ groups. The substituent A is also connected to a carbonyl group ($\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$).

Unaza A përzgjidhet nga fenil ose heteroaril 6-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-2 atome azoti;

R² përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₅ alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me halogjen, C₁₋₄ alkoksi, -OH, dhe CN.

R⁴, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, OH, NH₂, CH₂NH₂, C₁₋₄ haloalkil, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, -NH(C₁₋₄ alkil), -N(C₁₋₄alkil)₂, C₁₋₄ alkoksi, CH₂OH, CH₂O(C₁₋₄ alkil), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(C₁₋₄ alkil), C₁₋₄ alkil, një karbocikël, dhe një heterocikël, ku alkili, alkoksi, haloalkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

ndryshe, R⁵ dhe R⁵ merren së bashku me atomin e azotit të i cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 15-anëtarësh të zëvendësuar me 1-4 R⁷:

R⁷, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, =O, NO₂, halogjen, C₁₋₇ alkil, C₂₋₄ alkenil, C₂₋₄ alkinil, C₁₋₄ alkoksi, CN, OH, CHF₂, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCOH, -NHCO(C₁₋₄ alkil), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkil)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NH₂SO₂(C₁₋₄ alkil), -S(O)_p(C₁₋₄ alkil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ alkil), -SO₂N(C₁₋₄ alkil)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-karbocikël -O(CH₂)_n-heterocikël, -NHCO-karbocikël, -NHCO-heterocikël, -(CH₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-

heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR⁸, O, dhe S(O)_p, ku alkili, alkenili, alkinili, alkoksili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R⁸, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₆ alkil, C₂₋₄ alkenil, C₂₋₄ alkinil, -(CH₂)_n-C(O)C₁₋₄alkil, -(CH₂)_n-C(O)karbocikël, -(CH₂)_n-C(O)heterocikël, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(O)C₁₋₄alkil, -(CH₂)_n-C(O)OC₁₋₄alkil, -(CH₂)_n-C(O)C₁₋₄alkil, -(CH₂)_n-C(O)-karbocikël, -(CH₂)_n-C(O)O-heterocikël, -(CH₂)_n-SO₂alkil, -(CH₂)_nSO₂karbocikël, -(CH₂)_n-SO₂heterocikël, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-heterocikël, ku alkili, alkenili, alkinili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

ndryshe, R⁸ dhe R⁸ merren së bashku me atomin e azotit të cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh të zëvendësuar me 0-4 R⁹;

R⁹, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, OH, =O, CN, NO₂, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, CO(C₁₋₄ alkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nOCONR^a(CH₂)_nCO₂R^a, S(O)_pC₁₋₄alkil, S(O)_pNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_nkarbocikël, -O(CHR¹⁰)_nheterocikël, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, dhe heterocikël -(CHR¹⁰)_n-4-deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkoksi, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R¹⁰, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₄ alkil;

R¹¹ përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₃ alkil jodetyrimisht i zëvendësuar me halogjen, C₁₋₄ alkoksi, -OH, dhe CN;

R^a, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄ alkil), COCF₃, CO₂(C₁₋₄ alkil), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-CO₂(C₁₋₄ alkil), C₁₋₄ alkilen-CO₂(C₁₋₄ alkil), R^c, CO₂R^c, dhe CONHR^c; ndryshe, R^a dhe R^a merren së bashku me atomin e azotit të cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkileni, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R^b, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, OH, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, OCF₃, OC(O)C₁₋₄ alkil, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄ alkil)₂, CO(C₁₋₄ alkil), CO(C₁₋₄ haloalkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkil), -CON(C₁₋₄ alkil)₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-O(C₁₋₄ alkil), -CONH-C₁₋₄ alkilen-N(C₁₋₄ alkil)₂, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -R^c, COR^c, CO₂R^c, dhe CONHR^c, ku alkili dhe alkoksi i sipërpërmendur zëvendësohet me R^d;

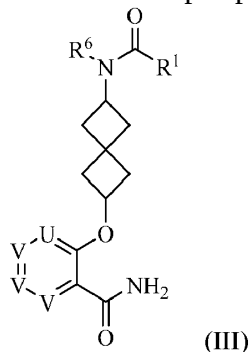
R^c, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga -(CH₂)_n-C₃₋₆ cikloalkil, -(CH₂)_n-fenil, dhe heterocikël -(CH₂)_n-5- deri 6-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: N, NH, N(C₁₋₄ alkil), O, dhe S(O)_p; ku çdo pjesë unaze zëvendësohet me 0-2 R^d;

R^d, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, halogjen, -OH, C₁₋₄ alkil, NH₂, NH(C₁₋₄ alkil), N(C₁₋₄ alkil)₂, C₁₋₄ alkoksi, dhe -NHCO(C₁₋₄ alkil);

n, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, 2, 3, dhe 4; dhe

p, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, dhe 2.

3. Përbërësi sipas pretendimit 1 ose 2, me Formulë (III):



ose një stereoisomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R^a, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄ alkil), COCF₃, CO₂(C₁₋₄ alkil), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-CO₂(C₁₋₄ alkil), C₁₋₄ alkilen-CO₂(C₁₋₄ alkil), R^c, CO₂R^c, dhe CONHR^c; ndryshe, R^a dhe R^a merren së bashku me atomin e azotit të i cili

ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkileni, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R^b, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, OH, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, OCF₃, OC(O)C₁₋₄ alkil, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄ alkil)₂, CO(C₁₋₄ alkil), CO(C₁₋₄ haloalkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkil), -CON(C₁₋₄ alkil)₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-O(C₁₋₄ alkil), -CONH-C₁₋₄ alkilen-N(C₁₋₄ alkil)₂, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -R^c, COR^c, CO₂R^c, dhe CONHR^c, ku alkili dhe alkoksi i sipërpërmendur zëvendësohet me R^d;

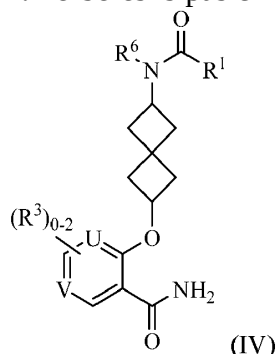
R^c, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga -(CH₂)_n-C₃₋₆ cikloalkil, -(CH₂)_n-fenil, dhe heterocikël -(CH₂)_n-5- deri 6-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: N, NH, N(C₁₋₄ alkil), O, dhe S(O)_p; ku çdo pjesë unaze zëvendësohet me 0-2 R^d;

R^d, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, halogjen, -OH, C₁₋₄ alkil, NH₂, NH(C₁₋₄ alkil), N(C₁₋₄ alkil)₂, C₁₋₄ alkoksi, dhe -NHCO(C₁₋₄ alkil), dhe një heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: N, NH, N(C₁₋₄ alkil), O, dhe S(O)_p;

n, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, 2, 3, dhe 4; dhe

p, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, dhe 2.

4. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-3, me Formulë (IV):



ose një stereoisomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

U dhe V përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga CH, CR³, dhe N; me kusht që të paktën njëri prej U dhe V është N;

R¹ përzgjidhet nga -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ karbocikël, dhe heterocikël -(CH₂)_n- 5- deri 14-anëtarësh, ku karbocikli dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 1-4 R⁷;

R³, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, C₁₋₆ alkil, dhe C₁₋₄ alkoksi;

R⁶, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₄ alkil;

R⁷, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, =O, NO₂, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCOH, -NHCO(C₁₋₄ alkil), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkil)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -S(O)₂(C₁₋₄ alkil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ alkil), -SO₂N(C₁₋₄ alkil)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-karbocikël, -O(CH₂)_n-heterocikël, -NHCO-karbocikël, -NHCO-heterocikël, -(C H₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR⁸, O, dhe S(O)_p, ku alkili, alkenili, alkinili, alkoksili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R⁸, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, C₂₋₄ alkenil, C(O)C₁₋₄alkil, C(O)karbocikël, C(O)heterocikël, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, - (CH₂)_n-NR^aC(O)C₁₋₄alkil, C(O)OC₁₋₄alkil, C(O)O-karbocikël, C(O)O-heterocikël, SO₂alkil, SO₂karbocikël, SO₂heterocikël, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-heterocikël, ku alkili, alkenili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R^9 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, OH, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH , $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ alkil), CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkil), $-(\text{CHR}^{10})_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CHR}^{10})_n\text{CONR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CHR}^{10})_n\text{NR}^a\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ alkil), $-\text{O}(\text{CHR}^{10})_n$ karbocikël, $-\text{O}(\text{CHR}^{10})_n$ heterocikël, $-\text{O}(\text{CHR}^{10})_n\text{NR}^a\text{R}^a$, dhe heterocikël $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{10})_n$ -4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkoksi, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b ;

R^{10} , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C_{1-4} alkil;

R^a , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ alkil), COCF_3 , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkil), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ alkilen- $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkil), C_{1-4} alkilen- $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkil), R^c , CO_2R^c , dhe CONHR^c ; ndryshe, R^a dhe R^a merren së bashku me atomin e azotit të cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkileni, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b ;

R^b , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga $=\text{O}$, halogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, OCF_3 , $\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ alkil, NH_2 , NO_2 , $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alkil) $_2$, $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ alkil), $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ haloalkil), $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkil), CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ alkil), $-\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ alkil) $_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ alkilen- $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ alkil), $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ alkilen- $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alkil) $_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4}$ alkil), $-\text{R}^c$, COR^c , CO_2R^c , dhe CONHR^c , ku alkili dhe alkoksi i sipërpërmendur zëvendësohet me R^d ;

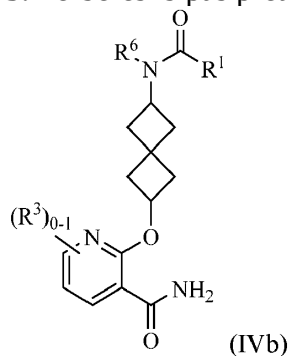
R^c , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ cikloalkil, $-(\text{CH}_2)_n$ -fenil, dhe heterocikël $-(\text{CH}_2)_n$ -5- deri 6-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alkil), O, dhe $\text{S}(\text{O})_p$; ku çdo pjesë unaze zëvendësohet me 0-2 R^d ;

R^d , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga $=\text{O}$, halogjen, $-\text{OH}$, C_{1-4} alkil, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ alkil), $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alkil) $_2$, C_{1-4} alkoksi, dhe $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-4}$ alkil), dhe një heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: N, NH, $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alkil), O, dhe $\text{S}(\text{O})_p$;

n, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, 2, 3, dhe 4; dhe

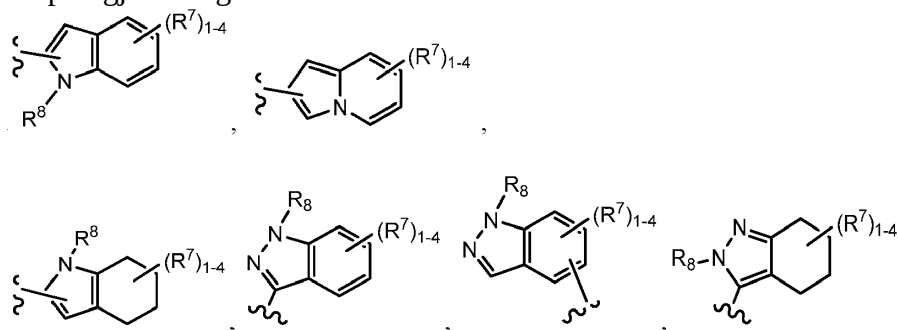
p, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, dhe 2.

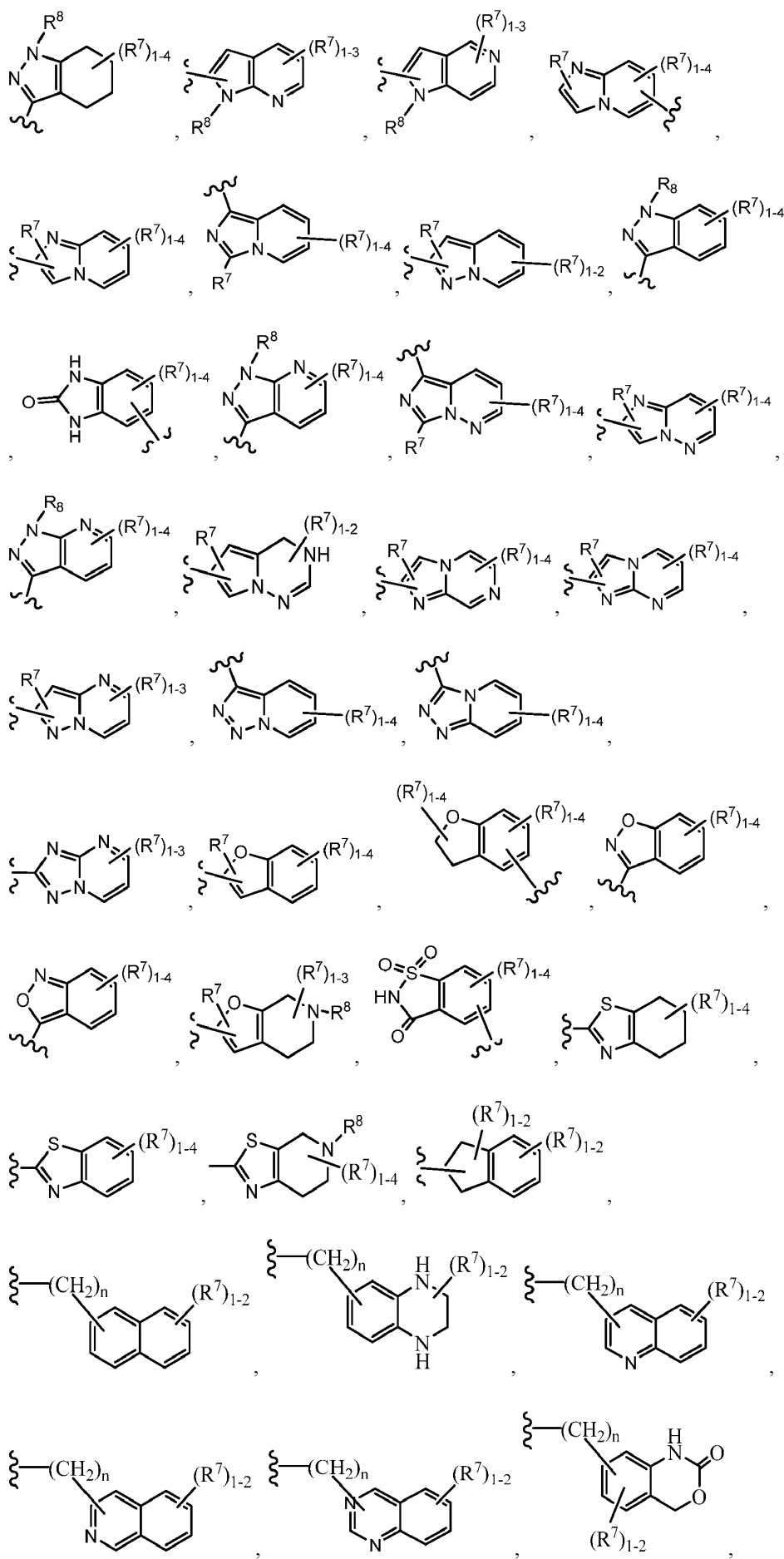
5. Përbërësi sipas pretendimit 4, me Formulë (IVb):

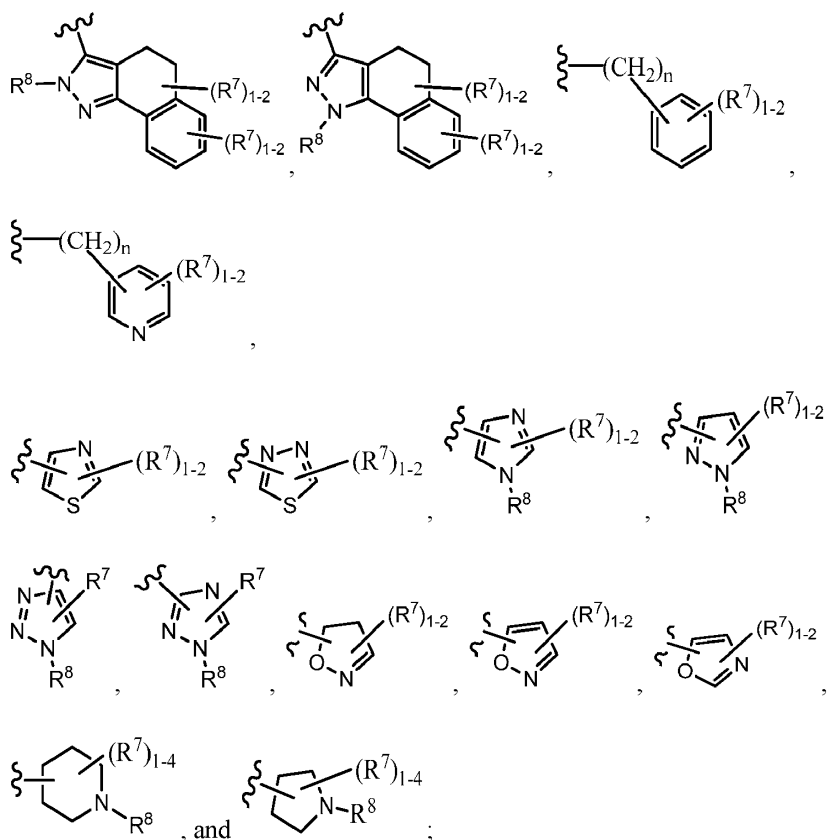


ose një stereoizomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R^1 përzgjidhet nga







R^3 është C_{1-4} alkoksi;

R^7 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, =O, NO_2 , halogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CF_3 , $-(CH_2)_n-CO_2H$, $-(CH_2)_n-CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n-NR^8R^8$, $-NHCO(C_{1-4}$ alkil), $-NHCOCF_3$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_3O(C_{1-4}$ alkil), $-NHCO_2(CH_2)_2OH$, $-NHCO_2(CH_2)_2NH_2$, $-NHCO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-CH_2NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-NHC(O)NR^8R^8$, $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_{1-4}$ alkil), $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-SO_2NH(CH_2)_2OH$, $-SO_2NH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alkil), $-(CH_2)_n-CONR^8R^8$, $-O(CH_2)_n$ -karbocikël, $-O(CH_2)_n$ -heterocikël, $-NHCO$ - karbocikël, $-NHCO$ -heterocikël, $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil) $_2$ -karbocikël, $-SO_2N(C_{1-4}$ alkil)-heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR^8 , O, dhe $S(O)_p$, $(CH_2)_n$ -karbocikël, dhe $-(CH_2)_n$ -heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR^8 , O, dhe $S(O)_p$, ku alkili, alkoksili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 ;

R^8 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, $C(O)C_{1-4}$ alkil, $C(O)$ karbocikël, $C(O)$ heterocikël, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $C(O)OC_{1-4}$ alkil, $C(O)O$ -karbocikël, $C(O)O$ -heterocikël, SO_2 alkil, SO_2 karbocikël, SO_2 heterocikël, $SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$ -karbocikël, dhe $-(CH_2)_n$ -heterocikël, ku alkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 ; ndryshe, R^8 dhe R^8 merren së bashku me atomin e azotit të cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh të zëvendësuar me 0-4 R^9 ;

R^9 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, OH, =O, CN, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, $-(CH_2)_nNHCO(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-O(CH_2)_n$ heterocikël, $-O(CH_2)_2$ - NR^aR^a , dhe heterocikël $-(CR^{10}R^{10})_n$ -4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkoksili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b ;

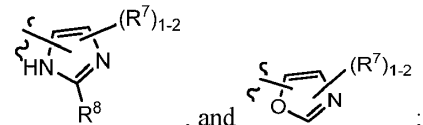
R^{10} , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C_{1-4} alkil;

R^a , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C_{1-4} alkil; ndryshe, R^a dhe R^a merren së bashku me atomin e azotit të cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkileni, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b ; dhe

4 alkil)₂, dhe -NHCO₂(C₁₋₄ alkil).

një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

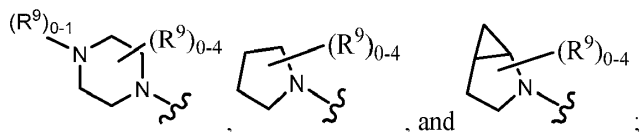
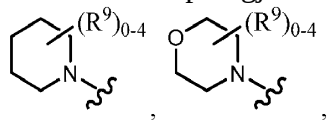
R^1 përzgjidhet nga,



R⁷, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, -NR⁸R⁸, C₃₋₆ cikloalkil, fenil, dhe -(CH₂)_n-heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR⁸, O, dhe S(O)_p, ku alkili, alkoksili, cikloalkili, fenili, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R^8 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cikloalkil, $-(CH_2)_n$ -fenil, dhe $-(CH_2)_n$ -heterocikël, ku alkili, cikloalkili, fenili, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 ;

ndryshe, R^8 dhe R^8 merren së bashku me atomin e azotit të cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël të përzgjedhur nga



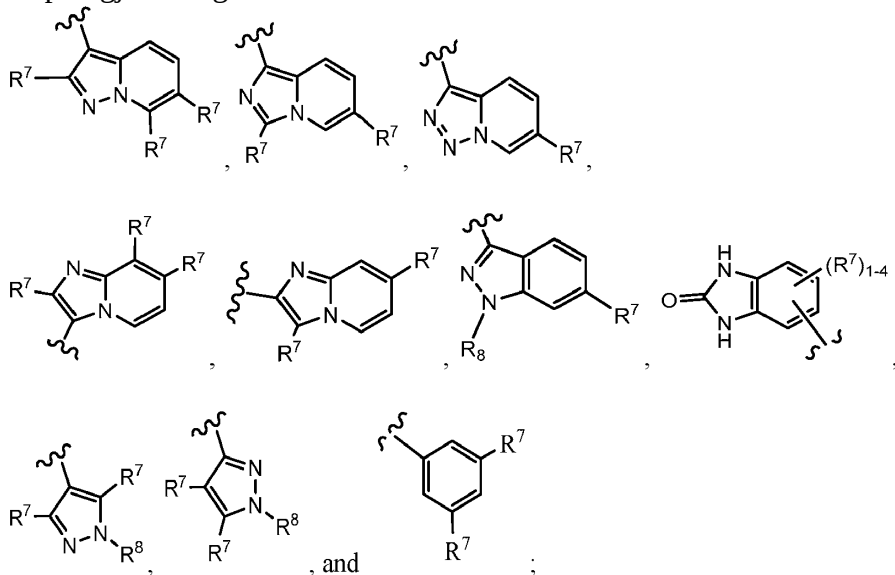
R^9 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga F, Cl, OH, =O, CN, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCONR^aR^a$, C_{3-6} cikloalkil, dhe një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkoksili, cikloalkili, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b ;

R^a , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen- $CO_2(C_{1-4}$ alkil), dhe C_{1-4} alkilen- $CO_2(C_{1-4}$ alkil); dhe

R^b , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ haloalkil), $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-O(C_{1-4} alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-N(C_{1-4} alkil) $_2$, dhe $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil).

7. Përbërësi sipas pretendimit 6 ose një stereoizomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

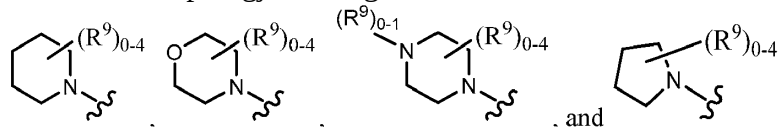
R^1 përzgjidhet nga



R^7 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, halogjen, CN, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, $-NR^8R^8$, C_{3-6} cikloalkil, fenil, dhe heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR^8 , O, dhe $S(O)_p$, ku alkili, alkoksili, cikloalkili, fenili, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 ;

R^8 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cikloalkil, $-(CH_2)_n$ -fenil, dhe $-(CH_2)_n$ -heterocikël, ku alkili, cikloalkili, fenili, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 ;

ndryshe, R^8 dhe R^8 merren së bashku me atomin e azotit të cilin ata bashkohen për të formuar një heterocikël të përzgjedhur nga

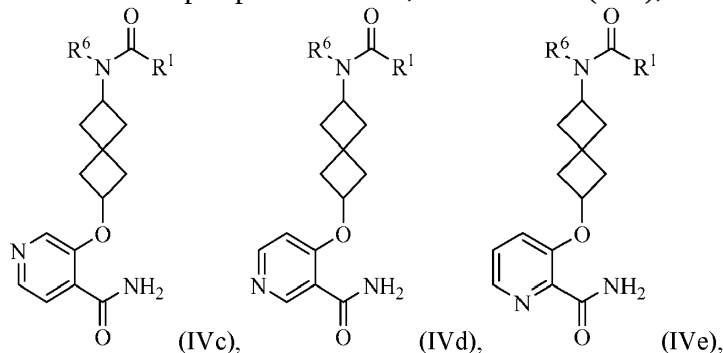


R^9 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga F, Cl, OH, CN, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, C_{3-6} cikloalkil, dhe një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkoksili, cikloalkili, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b ;

R^a , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, $-(CH_2)_nOH$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $-CONH_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen- $CO_2(C_{1-4}$ alkil), dhe C_{1-4} alkilen- $CO_2(C_{1-4}$ alkil); dhe

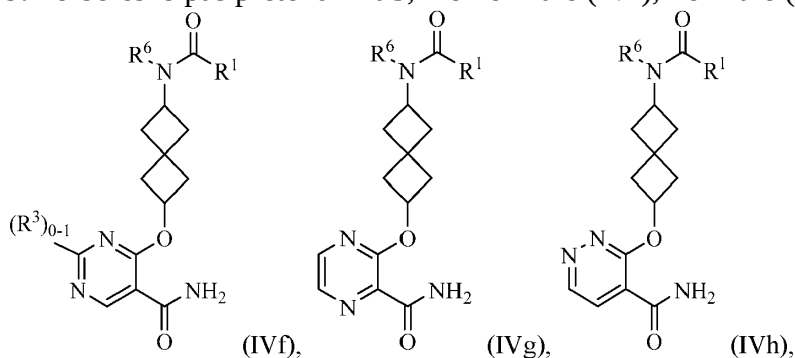
R^b , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $CO(C_{1-4}$ alkil), $CO(C_{1-4}$ haloalkil), $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alkil), $-CON(C_{1-4}$ alkil) $_2$, $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-O(C_{1-4} alkil), $-CONH-C_{1-4}$ alkilen-N(C_{1-4} alkil) $_2$, dhe $-NHCO_2(C_{1-4}$ alkil).

8. Përbërësi sipas pretendimit 3, me Formulë (IVc), Formulë (IVd) ose Formulë (IVe):



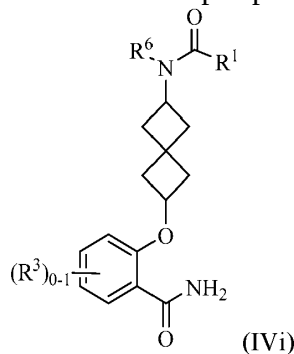
ose një stereoisomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

9. Përbërësi sipas pretendimit 3, me Formulë (IVf), Formulë (IVg), ose Formulë (IVh):



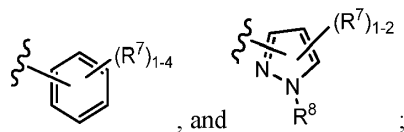
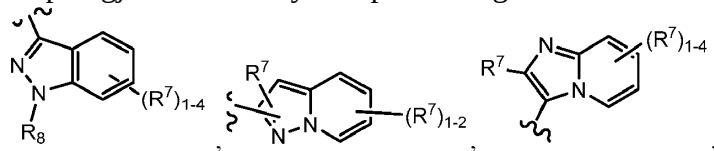
ose një stereoisomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij.

10. Përbërësi sipas pretendimit 3, me Formulë (IVi):

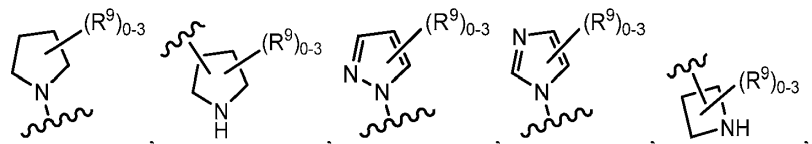
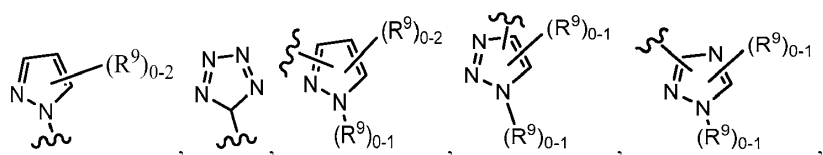
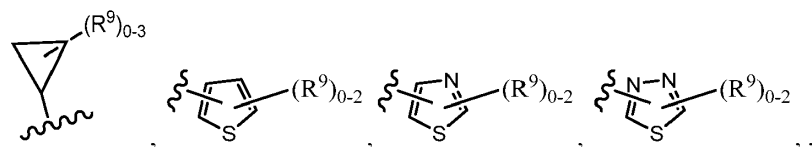
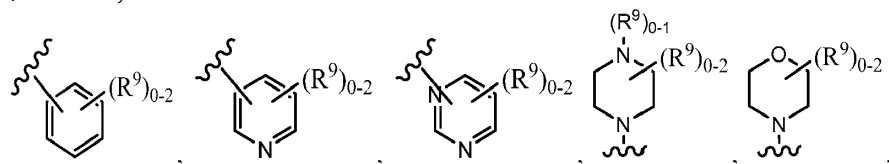


ose një stereoizomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

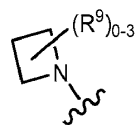
R^1 përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga



R^3 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{1-4} alkoksi,



dhe



ku alkili, alkenili, dhe alkoksi i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 ;

R^7 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, $-NR^8R^8$, $-S(O)_2(C_{1-4}$ alkil), $-O$ -heterocikël, C_{3-6} cikloalkil, fenil, dhe heterocikël që përmban atome karboni

dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR⁸, O, dhe S(O)_p, ku alkili, alkoksili, cikloalkili, fenili, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

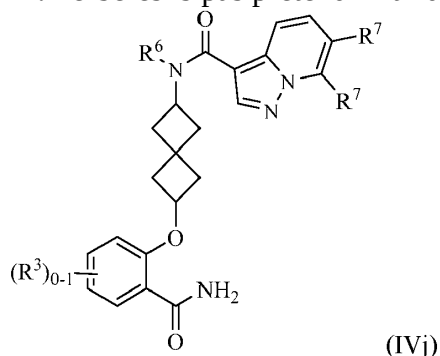
R⁸, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, C(O)C₁₋₄alkil, C(O)karbocikël, C(O)heterocikël, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, C(O)OC₁₋₄alkil, C(O)O-karbocikël, C(O)O-heterocikël, SO₂alkil, SO₂karbocikël, SO₂heterocikël, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-heterocikël, ku alkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹; ndryshe, R⁸ dhe R⁸ merren së bashku me atomin e azotit të i cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh të zëvendësuar me 0-4 R⁹;

R⁹, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, OH, =O, CN, NO₂, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, CO(C₁₋₄ alkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, S(O)_p(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nOCONR^a (CH₂)_nCO₂R^a, S(O)_pC₁₋₄alkil, S(O)_pNR^aR^a, -O(CHR¹⁰)_nkarbocikël, -O(CHR¹⁰)_nheterocikël, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, dhe heterocikël -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkoksi, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R¹⁰, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₄ alkil;

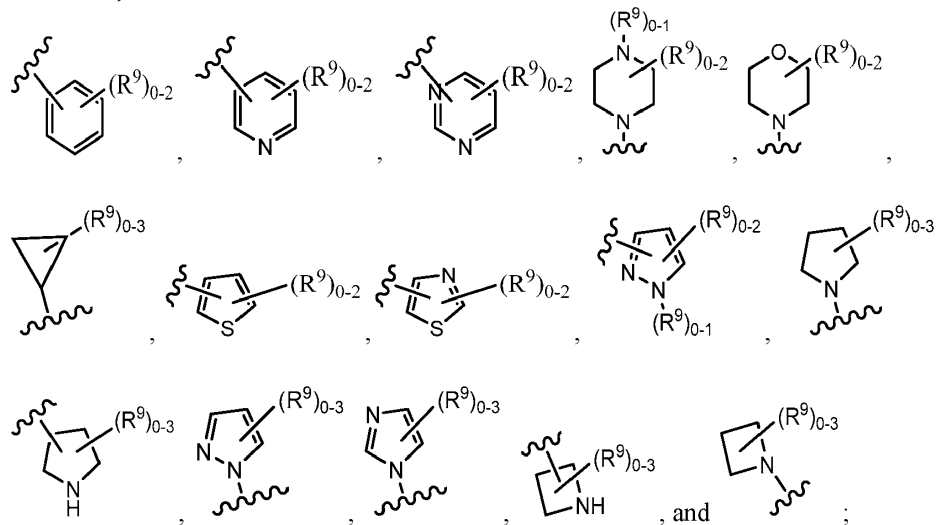
R^a, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₄ alkil; ndryshe, R^a dhe R^a merren së bashku me atomin e azotit të i cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkileni, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b; dhe R^b, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄ alkil)₂, CO(C₁₋₄ alkil), CO(C₁₋₄ haloalkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkil), -CON(C₁₋₄ alkil)₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-O(C₁₋₄ alkil), -CONH-C₁₋₄ alkilen-N(C₁₋₄ alkil)₂, dhe -NHCO₂(C₁₋₄ alkil).

11. Përbërësi sipas pretendimit 10, me Formulë (IVj):



ose një stereoisomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

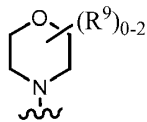
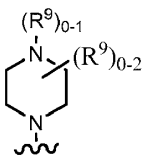
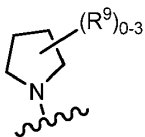
R³, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga F, Cl, Br, C₁₋₆ alkil, C₂₋₆ alkenil, C₁₋₄ alkoksi,



ku alkili, alkenili, dhe alkoksi i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R⁷, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil i zëvendësuar me 0-4 R⁹, C₁₋₄ alkoksi i zëvendësuar me 0-4 R⁹, NR⁸R⁸, C₃₋₆ cikloalkil, -O-heterocikël, dhe ku alkili, alkoksi, C₃₋₆ cikloalkili, heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹ dhe ku heterocikli përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR⁸, O, dhe S(O)_p;

R⁸, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, C(O)OC₁₋₄alkil dhe fenil; ndryshe, R⁸ dhe R⁸ merren së bashku me atomin e azotit të cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh të përzgjedhur nga



, and ;

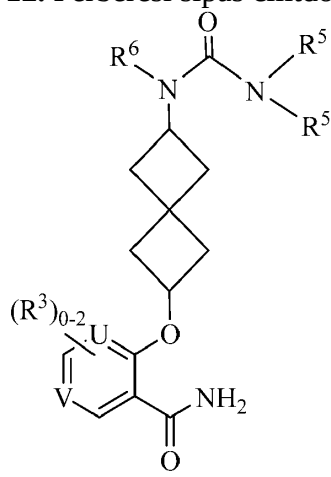
R⁹, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, OH, =O, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄ alkil, C₂₋₄ alkenil, C₁₋₄ alkoksi, CH₂OH, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), CH₂OC(O)NH(CH₂)₁₋₂C(O)OH, CH₂OC(O)NH(CH₂)₁₋₂C(O)OC₁₋₄ alkil; ; CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -(CH₂)_nNHCO(C₁₋₄ alkil), -S(O)₂(C₁₋₄ alkil), -O(CH₂)_nheterocikël, -O(CH₂)₂₋₄NR^aR^a, dhe heterocikël -(CR¹⁰R¹⁰)_{n-4} deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkenili, alkoksili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R¹⁰, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₄ alkil;

R^a, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₄ alkil; ndryshe, R^a dhe R^a merren së bashku me atomin e azotit të cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkileni, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b; dhe

R^b, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄ alkil)₂, CO(C₁₋₄ alkil), CO(C₁₋₄ haloalkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkil), -CON(C₁₋₄ alkil)₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-O(C₁₋₄ alkil), -CONH-C₁₋₄ alkilen-N(C₁₋₄ alkil)₂, dhe -NHCO₂(C₁₋₄ alkil).

12. Përbërësi sipas cilitdo prej pretendimeve 1-3, me Formulë (V):



(V)

ose një stereoizomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

U dhe V përzgjidhen në mënyrë të pavarur nga CH, CR³, dhe N;

R⁵, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, -(CR⁶R⁶)_n-C₃₋₁₀ karbocikël, dhe heterocikël -(CR⁶R⁶)_{n-4} deri 10-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të

përzgjedhur nga N, NR⁸, O, dhe S(O)_p, ku alkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 1-4 R⁷;

ndryshe, R⁵ dhe R⁵ merren së bashku me atomin e azotit të i cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh të zëvendësuar me 1-4 R⁷;

R⁷, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, =O, NO₂, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(C₁₋₄ alkil), -NHCOCF₃, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₃O(C₁₋₄ alkil), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkil)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(C₁₋₄ alkil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ alkil), -SO₂N(C₁₋₄ alkil)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(C₁₋₄ alkil), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-karbocikël, -O(CH₂)_n-heterocikël, -NHCO-karbocikël, -NHCO-heterocikël, -(CH₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga N, NR⁸, O, dhe S(O)_p, ku alkili, alkenili, alkinili, alkoksili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R⁸, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, C(O)C₁₋₄alkil, C(O)karbocikël, C(O)heterocikël, -(CH₂)_nC(O)NR^aR^a, C(O)OC₁₋₄alkil, C(O)O-karbocikël, C(O)O-heterocikël, SO₂alkil, SO₂karbocikël, SO₂heterocikël, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-karbocikël, dhe -(CH₂)_n-heterocikël, ku alkili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R⁹;

R⁹, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, OH, CN, NO₂, CHF₂, CF₃, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, CH₂OH, CO(C₁₋₄ alkil), CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkil), -(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nCONR^aR^a, -(CHR¹⁰)_nNR^aCO(C₁₋₄ alkil), -O(CHR¹⁰)_nkarbocikël, -O(CHR¹⁰)_nheterocikël, -O(CHR¹⁰)_nNR^aR^a, dhe heterocikël -(CR¹⁰R¹⁰)_n-4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkoksi, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R¹⁰, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C₁₋₄ alkil;

R^a, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, C₁₋₄ alkil, -(CH₂)_nOH, CO(C₁₋₄ alkil), COCF₃, CO₂(C₁₋₄ alkil), -CONH₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-CO₂(C₁₋₄ alkil), C₁₋₄ alkilen-CO₂(C₁₋₄ alkil), R^c, CO₂R^c, dhe CONHR^c; ndryshe, R^a dhe R^a merren së bashku me atomin e azotit të i cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh, ku alkili, alkileni, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^b;

R^b, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, halogjen, C₁₋₄ alkil, C₁₋₄ alkoksi, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄ alkil)₂, CO(C₁₋₄ alkil), CO(C₁₋₄ haloalkil), CO₂(C₁₋₄ alkil), CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkil), -CON(C₁₋₄ alkil)₂, -CONH-C₁₋₄ alkilen-O(C₁₋₄ alkil), -CONH-C₁₋₄ alkilen-N(C₁₋₄ alkil)₂, -NHCO₂(C₁₋₄ alkil), -R^c, COR^c, CO₂R^c, dhe CONHR^c;

R^c, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga -(CH₂)_n-C₃₋₆ cikloalkil, -(CH₂)_n-fenil, dhe heterocikël -(CH₂)_n-5- deri 6-anëtarësh që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: N, NH, N(C₁₋₄ alkil), O, dhe S(O)_p; ku çdo pjesë unaze zëvendësohet me 0-2 R^d;

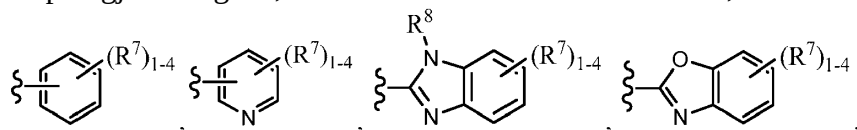
R^d, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga =O, halogjen, -OH, C₁₋₄ alkil, NH₂, NH(C₁₋₄ alkil), N(C₁₋₄ alkil)₂, C₁₋₄ alkoksi, dhe -NHCO(C₁₋₄ alkil), dhe një heterocikël që përmban atome karboni dhe 1-4 heteroatome të përzgjedhur nga grupi i përbërë nga: N, NH, N(C₁₋₄ alkil), O, dhe S(O)_p;

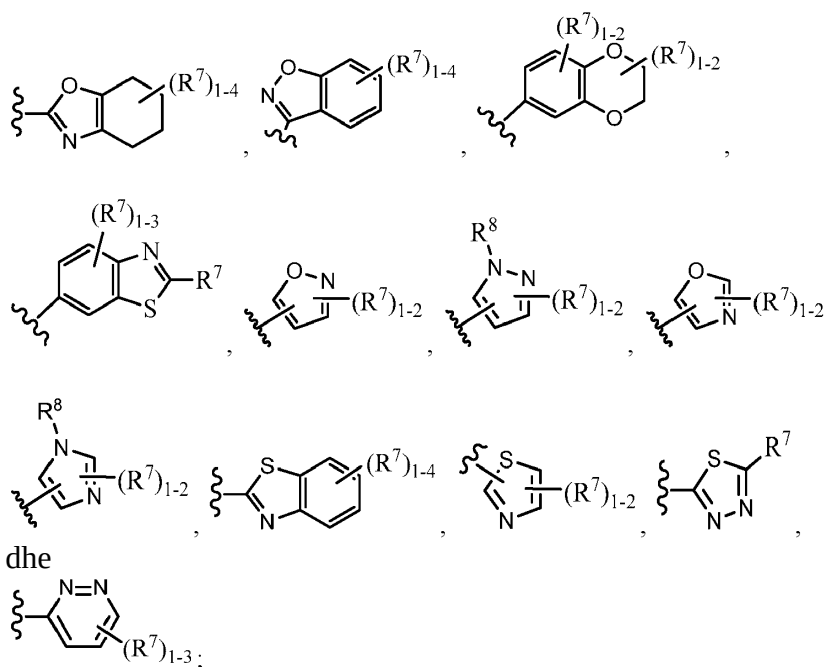
n, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, 2, 3, dhe 4; dhe

p, në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga 0, 1, dhe 2.

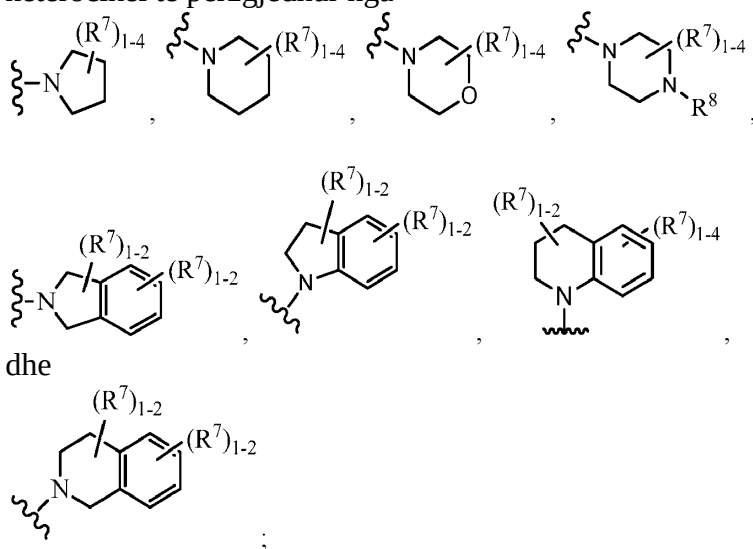
13. Përbërësi sipas pretendimit 12 ose një stereoizomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij, ku:

R⁵ përzgjidhet nga H, C₁₋₄ alkil i zëvendësuar me 1-4 R⁷,





ndryshe, R^5 dhe R^5 merren së bashku me atomin e azotit të i cili ata bashkohen për të formuar një heterocikël të përzgjedhur nga



R^7 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H, halogjen, C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, CN, OH, CF_3 , $-NR^8R^8$, SO_2C_{1-4} alkil, $-(CH_2)_n$ -karbocikël, dhe $-(CH_2)_n$ -heterocikël, ku alkili, alkoksili, karbocikli, dhe heterocikli i sipërpërmendur zëvendësohet me 0-4 R^9 .

R^8 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga H dhe C_{1-4} alkil; dhe

R^9 , në çdo shfaqje, përzgjidhet në mënyrë të pavarur nga halogjen, OH, NO_2 , CHF_2 , CF_3 , C_{1-4} alkil, C_{1-4} alkoksi, CH_2OH , CO_2H , $CO_2(C_{1-4}$ alkil), $CONH_2$, $-NH_2$, dhe një heterocikël 4- deri 10-anëtarësh.

14. Një përbërje farmaceutike që përmban një ose më shumë përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-13 ose një stereoisomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht të pranueshme të tij dhe një bartës (transportues) ose hollues (tretës) farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-13, ose një stereoisomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim si një ilaç.

16. Një përbërës sipas cilitdo prej pretendimeve 1-13, ose një stereoisomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij për parandalimin dhe/ose

mjekimin e çrregullimeve të shoqëruara me aktivitetin aberrant të kinazës Rho, ku ky çrregullim përzgjidhet nga grupi i përbërë nga një çrregullim kardiovaskular, një çrregullim i lidhur me muskujt e lëmuar, një sëmundje fibrotike, një sëmundje inflamatore, çrregullimet neuropatike, çrregullimet onkologjike, dhe një çrregullim autoimun.

17. Përbërësi ose një stereoizomer, një enantiomer, një diastereoizomer, një tautomer, një kripë farmaceutikisht e pranueshme e tij për përdorim sipas pretendimit 16, ku çrregullimi kardiovaskular i sipërpërmendur përzgjidhet nga grupi i përbërë nga angina, ateroskleroza, goditja, sëmundja cerebrovaskulare, infakti, sëmundja e arteries koronare, infarkti miokardial, sëmundja vaskulare periferike, stenoza, vazospazma, hipertensioni dhe hipertensioni pulmonar.

(11) **10498**

(97) EP3475425 / 25/08/2021

(96) 17732939.8 / 28/06/2017

(22) 11/10/2021

(21) AL/P/ 2021/740

(54) **TRAJTIME TË STEATOHEPATITIT JO-ALKOOLIK (NASH)**

25/11/2021

(30) 16176755 28/06/2016 EP

(71) Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des Öffentlichen Rechts

Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, DE

(72) HEIKENWÄLDER, Mathias (Mannheimer Strasse 15, 69115 Heidelberg); ZENDER, Lars

(Schwalbenstrasse 5, 72108 Rottenburg) ;WEBER, Achim (Hadlaubstrasse 45, 8006 Zürich)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova" , Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një frenues i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim në trajtimin ose parandalimin e steatohepatitit jo-alkoolik (NASH), ku frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve është një frenues i Gp1b (glikoproteina 1 b), dhe ku frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve është një antitруп anti-Gp1b ose një fragment antigjen-lidhës i tij.

2. Frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim sipas pretendimit 1, ku antitрупi anti-Gp1b, ose fragmenti antigjen-lidhës i tij, është një antitруп anti-Gp1b që lidhet në mënyrë specifike dhe selektive të një proteinë Gp1b dhe frenon funksionin e saj.

3. Frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku trajtimi është një lehtësim ose një progresion i reduktuar i NASH.

4. Frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku trajtimi është një progresion i reduktuar, i vonuar, ose i përmbysur i NASH në cirrozë të mëlçisë.

5. Frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku trajtimi është një progresion i reduktuar, i vonuar, ose i përmbysur i NASH në karcinomë hepatocelulare (HCC)

6. Frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 5, ku trajtimi është një parandalimi i HCC në një pacient NASH në rrezik për të zhvilluar cirrozë dhe/ose HCC.

7. Frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim sipas ndonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku trajtimi është kryer në një pacient në rrezik të zhvillimit të NASH.

8. Frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim sipas pretendimit 7, ku pacienti në rrezik të zhvillimit të NASH është zgjedhur nga një pacient me diabeti, një pacient obez, ose një pacient që vuan nga sindroma metabolike ose nga çrregullim metabolik tjetër.

9. Frenuesi i agregimit ose aktivizimit të trombociteve për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku subjekti që do të trajtohet nuk ka një gjendje të zgjedhur nga grupi i mëposhtëm i përbërë prej dëmtimi alkoolik i mëlçisë, dëmtimi i mëlçisë i shkaktuar nga droga, hepatiti kronik aktiv, steatoza hepatike dhe apoptoza e hepatociteve.

10. Një kompozim farmaceutik për përdorim në trajtimin ose parandalimin e NASH, që përfshin: një frenues të agregimit ose aktivizimit të trombociteve siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve të mësipërme, dhe një mbartës dhe/ose eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

11. Një metodë *in vitro* për të identifikuar nëse një antitруп antiGp1b, ose fragment antigjen lidhës i tij, ka një aktivitet drejt një trajtimi të NASH, metoda që përfshin kontaktimin e një qelize që shpreh një proteinë Gp1b, me një antitруп anti-Gp1b kandidat, ose fragmentin antigjen lidhës të tij, që përcakton shprehjen, qëndrueshmërinë dhe/ose aktivitetin e proteinës së sipërpërmendur krahasuar me një qelizë kontrolli që shpreh proteinën dhe e cila nuk është e kontaktuar me antitрупin anti-Gp1b, ose fragmentin antigjen lidhës të tij, ku një shprehje, qëndrueshmëri dhe/ose aktivitet i reduktuar i proteinës pas kontaktit me një antitруп anti-Gp1b kandidat, ose fragmentin antigjen lidhës të tij, tregon që antitрупi anti-Gp1b, ose fragmenti antigjen lidhës i tij, ka një aktivitet drejt një trajtimi të NASH.

12. Metoda sipas pretendimit 11, ku antitрупi antiGp1b, ose fragmenti lidhës i tij, lidhet në mënyrë specifike dhe selektive te një proteinë Gp1b.

(11) **10531**

(97) EP3464338 / 21/07/2021

(96) 17734885.1 / 06/06/2017

(22) 11/10/2021

(21) AL/P/ 2021/742

(54) **ARN E MODIFIKUAR QË KODON POLIPEPTIDET VEGF-A, FORMULIMET , DHE PËRDORIMET E LIDHURA ME TO**

16/12/2021

(30) 201662346979 P 07/06/2016 US; 201662411091 P 21/10/2016 US and 201662432005 P 09/12/2016 US

(71) Modernatx, Inc.

200 Technology Square, Cambridge, MA 02139, US

(72) PARINDER, Leif Karlsson (AstraZeneca AB, 431 83 Mölndal); FRITSCHÉ DANIELSON, Regina Desirée (AstraZeneca AB, 431 83 Mölndal); HANSSON, Kenny Mikael (AstraZeneca AB, 431 83 Mölndal); GAN, Li Ming (AstraZeneca AB, 431 83 Mölndal); CLARKE, Jonathan (Karolinska Institutet35 Berzelius Vag, 171 65 Stockholm); EGNEll, Ann-Charlotte Eva (AstraZeneca AB, 431 83 Mölndal) ;CHIEN, Kenneth Randall (Karolinska Institutet35 Berzelius Vag, 171 65 Stockholm)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova" , Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një kompozim që përfshin një mRNA të modifikuar që kodon polipeptidin VEGF-A të SEQ ID NO: 2 dhe një zbutës të kripur citrati, ku zbutësi i kripur i citratis është pa katione dyvalente, ku kompozimi i përmendur është për përdorim në një metodë terapie.

2. Një formulim që përfshin një sasi të pranueshme farmaceutikisht të mRNA të modifikuar që kodon polipeptidin VEGF-A të SEQ ID NO: 2 dhe një zbutës të kripur citrati, ku zbutësi i kripur i citratis është pa katione dyvalente, ku formulimi i përmendur është për përdorim në një metodë terapie.

3. Formulimi për përdorim sipas pretendimit 2, ku zbutësi i kripur i citratis nuk përmban kalcium dhe magnez.

4. Formulimi për përdorim sipas pretendimit 2, që përfshin më tej një ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm, në mënyrë opsionale ku ekscipienti farmaceutikisht i pranueshëm është zgjedhur nga një tretës, mjedis shpërndarës, diluent, shpërndarje, ndihmë pezullimi, agjent aktiv sipërfaqeje, agjent izotonik, agjent fryrës ose emulsifikues, preservativ, nanogrimca me guaskë bërthamore, polimet, peptid, proteinë, qelizë, hialuronidazë, dhe përzierje të tyre.
5. Formulimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 2-4, ku formulimi nuk përfshin asnjë kompleks me bazë lipidi.
6. Formulimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 2-4, ku formulimi nuk përfshin një lipozom, lipopleks, ose nangrimcë lipide.
7. Kompozimi ose formulimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6 ku metoda e përmendur e terapisë është një metodë e trajtimit të një sëmundje që i përgjigjet terapisë VEGF-A, në mënyrë opsionale ku sëmundja është zgjedhur nga arresti i zemrës me fraksion nxjerrjeje të reduktuar ose të ruajtur, sëmundja e veshkave, një sëmundje që përfshin ndërrimin e lëkurës dhe ndërrimin e indeve, mosfunksionimi kardiak pas-MI, sëmundja ishemike e zemrës, një dëmtim vaskular nga trauma ose operacioni, një ulçerë e lëkurës që përfshin një ulçerë diabetike, ishemia kritike e gjymtyrëve, hipertensioni pulmonar, dhe sëmundja e arterieve periferike.
8. Kompozimi ose formulimi për përdorim sipas pretendimit 7, ku kompozimi ose formulimi administrohet te subjekti nëpërmjet rrugës intramuskulare, intradermale, nënlëkurore, intrakardiake, ose epikardiake, nëpërmjet një kateteri të venës portale, përmes një kateteri të sinusit koronar, dhe/ose me administrim të drejtpërdrejtë në zonën që do të trajtohet.
9. Kompozimi ose formulimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6, ku kompozimi ose formulimi administrohet pas infarkt të miokardit (MI) në momentin e pikut të aktivizimit të qelizave të derivuara nga epikardi në miokard.
10. Kompozimi ose formulimi për përdorim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6 ose 9, ku kompozimi ose formulimi administrohet rreth 7 ditë pas-MI, rreth 10 ditë pas-MI, rreth 2 javë pas-MI, rreth 3 javë pas-MI, ose rreth 6 javë pas-MI.
11. Kompozimi ose formulimi për përdorim sipas çdonjë prej pretendimeve të mëparshme, ku terapia përfshin tajtimin e infarkt të miokardit me fraksionin e nxjerrjes të reduktuar ose trajtimin e arrestit të zemrës me fraksionin e nxjerrjes të ruajtur.
12. Kompozimi ose formulimi për përdorim sipas pretendimit 11, ku kompozimi ose formulimi injektohet në zonën kufitare ndërmjet indit të shëndetshëm dhe të infraktuar.

(11) **10499**

(97) EP3626729 / 08/09/2021

(96) 19199101.7 / 16/12/2015

(22) 12/10/2021

(21) AL/P/ 2021/743

(54) **PEPTIDE TË REJA DHE KOMBINIM I PEPTIDEVE PËR TU PËRDORUR NË IMUNOTERAPINË KUNDËR KARCINOMËS HEPATOQELIZORE (HCC) DHE KANCEREVE TË TJERA**

25/11/2021

(30) 201423016 23/12/2014 GB; 201501017 21/01/2015 GB and 201462096165 P 23/12/2014 US

(71) immatics Biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Straße 15, 72076 Tübingen, DE

(72) WEINSCHENK, Toni (Im Morgenrain 15, 73773 Aichwald); FRITSCHKE, Jens (Lärchenweg 11, 72144 Dusslingen); MAHR, Andrea (Horemer 17, 72076 Tübingen); MÜLLER, Phillip (Obere Karlsstrasse 14, 34117 Kassel); WIEBE, Anita (Quellenstraße 49, 72124 Ruebgarten); MISSEL, Sarah (Französische Allee 13, 72072 Tübingen)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

EUROMARKPAT ALBANIA SH.P.K., Rruga A.Z. CAJUPI, P.20/4, Ap.15

(57)

1. Një peptid që përmban sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 89, ose një kripë të tij farmaceutikisht të pranueshme, ku peptidi i përmendur ka një gjatësi të përgjithshme prej deri në 30 aminoacide, dhe ku peptidi i përmendur ka aftësinë të lidhet tek një molekulë e kompleksit kryesor të histokompatibilitetit njerëzor (MHC) të klasës I.
2. Peptidi sipas pretendimit 1, ku peptidi i përmendur ka një gjatësi të përgjithshme prej deri në 16 aminoacide, dhe preferueshëm ku peptidi konsiston në sekuencën aminoacide sipas SEQ ID No. 89.
3. Peptidi sipas Pretendimit 1 ose 2, ku peptidi i përmendur përfshin lidhje jo-peptide, dhe/ose ku peptidi i përmendur është pjesë e një proteine fuzioni që përmban aminoacide N-fundore të zinxhirit të pandryshueshëm (li) të shoqëruar me antigjen HLA-DR.
4. Një antitруп, i tretshëm ose i lidhur me membranën, që specifikisht njeh peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, preferueshëm peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3 që është i lidhur tek një molekulë MHC.
5. Një receptor i qelizës T (TCR), i tretshëm ose i lidhur me membranë, që është reaktiv me një ligand HLA, ku ligandi i përmendur ka të paktën 88% ngjashmëri me, dhe preferueshëm konsiston në, sekuencën aminoacide të SEQ ID No. 89, ku opsionalisht TCR i përmendur ofrohet si një molekulë e tretshme dhe për më tej mbart opsionalisht një funksion efektor tjetër të tillë si një të tillë si një zonë ose toksinë që stimulon imunitetin.
6. Një acid nukleik, që kodon një peptid sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, ose një vektor shprehës që shpreh acidin nukleik të përmendur.
7. Një qelizë pritëse që përmban peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose acidin nukleik ose vektorin shprehës sipas pretendimit 6, ku qeliza pritëse e përmendur preferueshëm është një antigjen që paraqet qelizë të tillë si një qelizë dendritike, ose një qelizë T ose qelizë NK.
8. Një metodë për të prodhuar peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, ose TCR sipas pretendimit 5, ku metoda përmban kultivimin e qelizës pritëse sipas pretendimit 7 që paraqet peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ose shpreh acidin nukleik ose vektorin shprehës sipas pretendimit 6, dhe që izolon peptidin e përmendur, antitrupin e përmendur ose TCR e përmendur nga qeliza pritëse dhe/ose ambjenti i saj kultivues.
9. Një metodë in vitro për të prodhuar limfocite T, ku metoda përmban kontaktimin in vitro të qelizave T me molekula MHC njerëzore të klasës I të ngarkuara me antigjen të shprehura në sipërfaqen e një qelize antigjen-paraqitëse të përshtatshme ose të një structure artificiale që imiton një qelizë antigjen-paraqitëse për një periudhë kohore të mjaftueshme për të aktivizuar qelizat T të

përmendura në një mënyrë specifike antigjenike, ku antigjeni i përmendur është një peptid sipas pretendimit 1 ose 2.

10. Një qelizë T e aktivizuar, e prodhuar nga një metodë sipas pretendimit 9, që përzgjedhshmërisht njeh një qelizë e cila paraqet një polipeptid që përmban një sekuencë aminoacide të dhënë në pretendimin 1 ose 2.
11. Një përbërje farmaceutike që përmban të paktën një përbërës aktiv të përzgjedhur nga grupi që konsiston në peptidin sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, dhe një transportues farmaceutikisht të pranueshëm, dhe opsionalisht, mbushësa dhe/ose stabilizues farmaceutikisht të pranueshëm.
12. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur në mjekësi.
13. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur në trajtimin e kancerit.
14. Peptidi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, antitrupi sipas pretendimit 4, TCR sipas pretendimit 5, acidi nukleik ose vektori shprehës sipas pretendimit 6, qeliza pritëse që përmban vektorin shprehës sipas pretendimit 7, qeliza T e aktivizuar sipas pretendimit 10, ose përbërja farmaceutike sipas pretendimit 11 për tu përdorur sipas pretendimit 13, ku kanceri i përmendur është përzgjedhur nga grupi i HCC, kanceri i trurit, kanceri i veshkës, kanceri pankreatik, kanceri i zorrës së trashë ose rektale ose i leuçemisë dhe tumore të tjera që shfaqin një mbishprehje të SLC10A5.
15. Një kit që përmban:
 - (a) një konteiner që përmban një përbërje farmaceutike sipas pretendimit 11, në formë tretësire ose të liofilizuar;
 - (b) opsionalisht, një konteiner i dytë që përmban një tretës dhe një tretësirë ristrukturuese për formulimin e liofilizuar;
 - (c) opsionalisht, instruksione për (i) të përdorur tretësirën ose (ii) ristrukturimin dhe/ose për të përdorur formulimin e liofilizuar, dhe, opsionalisht,
 - (d) për më tej përmban një ose më shumë nga (iii) një amrotizues, (iv) një tretës, (v) filtër, (vi) një age ose (vii) një shiringë.

(11) **10500**

(97) EP3429616 / 04/08/2021

(96) 17710307.4 / 15/03/2017

(22) 13/10/2021

(21) AL/P/ 2021/746

(54) PËRBËRJE PËR TRAJTIMIN DHE PARANDALIMIN E SËMUNDJEVE TË THUNDRAVE DHE THONJVE

25/11/2021

(30) 16160532 15/03/2016 EP

(71) Polyakov, Igor and Ivanova, Liudmila

Eberhardtstrasse 40, 89073 Ulm, DE ;Eberhardtstrasse 40, 89073 Ulm, DE

(72) Polyakov, Igor (Eberhardtstrasse 40, 89073 Ulm) ;Ivanova, Liudmila (Eberhardtstrasse 40, 89073 Ulm)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova" , Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Përbërje që përfshin material antigjenik të kërpudhave keratinofilike dhe/ose majasë keratinofilike për përdorim në një metodë të trajtimit dhe/ose parandalimit të sëmundjeve të thundrave dhe thonjve in bovidae dhe/ose derra, më veçanërisht në gjedh, ku sëmundjet e thundrave dhe thonjve zgjidhen nga grupi i përbërë nga dermatit digjital, dermatit interdigjital dhe/ose flegmoni interdigjital dhe materiali antigjenik përfshin antigjene të kërpudhave keratinofilike dhe/ose maja keratinofilike.

2. Përbërja për përdorim e pretendimit 1, ku materiali antigjenik i kërpudhave dhe/ose majasë keratinofilike përfshin mikrokonidia dermatofite të çaktivizuara të homogjenizuara dhe/ose blastospore të majasë së homogjenizuar të çaktivizuar dhe/ose materiali antigjenik i mikrokonidieve të dermatofiteve dhe/ose materialit antigjenik të blastosporeve të majasë.

3. Përbërja për përdorim e pretendimit 2, ku materiali antigjenik i mikrokonidisë dermatofite dhe/ose materiali antigjenik i blastosporeve të majave përfshijnë materiale antigjenike, të patretshme në tretësira ujore, që përfshijnë polisakarid dhe/ose glikopeptid (ANMP), materiale antigjenike, të tretshme në tretësira ujore, që përmbajnë polisakarid dhe/ose glikopë ASMP) ose material ekzogjen antigjenik që përmban polisakarid dhe/ose glikopeptid (AEMP).

4. Përbërja për përdorim e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku sëmundjet e thundrave dhe thonjve rezultojnë në çalim.

5. Përbërja për përdorim e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku materiali antigjenik i kërpudhave keratinofilik dhe/ose majasë keratinofilike rrjedhin nga speciet Trikofiton, në veçanti Trikofiton verrucosum,

Trikofiton mentagrofites, Trikofiton equinum, Trikofiton sarkisovii, Trikofiton rubrum ose Trikofiton mentagrofites, Microsporum, në veçanti Microsporum gypseum, Microsporum canis, në veçanti Microsporum canis var. obesum ose Microsporum canis var. distortum dhe/ose Candida, në veçanti Candida albicans.

6. Përbërja për përdorim e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku materiali antigjenik i kërpudhave keratinofilik

rrjedh nga shtamet Trichofiton mentagrofites DSM - 7279, Trikofiton verrucosum DSM - 28406, Trichofiton rubrum DSM - 9469, Trikofiton rubrum DSM - 9470, Trikofiton rubrum DSM - 9471, ose Trikofiton rubrum DSM - 9472 dhe/ose materiali antigjenik i majasë keratinofilike rrjedh nga shtamet Candida albicans DSM - 9456, Candida albicans DSM - 9457, Candida albicans DSM - 9458, ose Candida albicans DSM - 9459.

7. Përbërja për përdorim e secilit prej pretendimeve 2 deri në 6, ku mikrokonidiet janë në gjendje të fryrë dhe/ose kanë tuba embrioni.

8. Përbërja për përdorim e secilit prej pretendimeve 2 deri në 7, ku blastosporet dhe/ose mikrokonidiet janë çaktivizuar me tiomersal, formaldehid dhe/ose 2- propiolakton.

9. Përbërja për përdorim e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku përbërja përfshin një ose më shumë substanca/ve imunomoduluese.

10. Përbërja për përdorim e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku përbërja përfshin chitosan shtesë të modifikuar nga acidi valerik, acid laktik, acid *para*-aminobenzoik, acid glukuronik ose klorur i acidit valerik ose një hidrokloid që përfshin:

(i) 0.1% deri në 5% (w/v) chitosan dhe 0.001 deri në 5% (w/v) acid valerik, ose një kripë e saj, në mënyrë të preferuar klorid i acidit valerik ose

(ii) 0.1% deri në 5% (w/w) chitosan dhe 0.001 to 5% acid glukuronik ose (ë/ë) acid p-aminobenzoik ose një kripë e saj.

11. Përbërja për përdorim e secilit prej pretendimeve parardhëse, ku përbërja është një përbërje farmaceutike, në mënyrë të preferuar një vaksinë.

12. Shtamë trikofiton verrucosum DSM - 28406.

13. Shtamë trikofiton verrucosum DSM - 28406, mikrokonidia dermatofite të homogjenizuara të çaktivizuara të Trikofiton verrucosum DSM - 28406 ose material antigjenik që përmban antigjene të llojit Trikofiton verrucosum DSM – 28406 përfshirë ANMP, AEMP dhe ASMP të mikrokonidieve të dermatofiteve të Trikofiton verrucosum DSM - 28406 për përdorimi në mjekësinë njerëzore dhe/ose veterinare dhe/ose si vaksinë.

14. Trikofiton verrucosum DSM - 28406, mikrokonidia dermatofite të homogjenizuara të çaktivizuara të Trikofiton verrucosum DSM - 28406 ose material antigjenik që përfshin antigjene të llojit Trikofiton verrucosum DSM – 28406 përfshirë ANMP, AEMP dhe ASMP të mikrokonidieve të dermatofiteve të Trikofiton verrucosum DSM - 28406 për përdorimi në një metodë të trajtimit dhe/ose parandalimit të sëmundjeve të thundrave dhe thonjve të përzgjedhura nga grupi i përbërë nga ato digjitale dermatit, dermatit interdigjital dhe/ose flegmone interdigjitale, çalim ose dermatofitozë te kafshët dhe/ose lythar tek njerëzit.

(11) **10501**

(97) EP3134068 / 21/07/2021

(96) 15718423.5 / 20/04/2015

(22) 13/10/2021

(21) AL/P/ 2021/748

(54) **SISTEMET E SHPËRNDARJES POLIMERIKE ME VEPRIM TË GJATË**

25/11/2021

(30) 201461982314 P 21/04/2014 US; 201461996788 P 14/05/2014 US and 201562131797 P 11/03/2015 US

(71) Heron Therapeutics, Inc.

4242 Campus Point Court Suite 200, San Diego, CA 92121, US

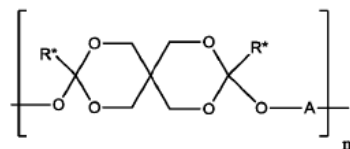
(72) OTTOBONI, Thomas, B. (1211 North Road, Belmont, CA 94002) ;GIROTTI, Lee Ann, Lynn (2721 Berkshire Drive, San Bruno, CA 94066)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova" , Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

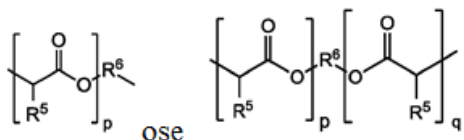
1. Një kompozim gjysmë i ngurtë, që përfshin: një poliortoester të biodegradueshëm, bupivacaine, dhe meloksikam, ku poliortoesteri përfaqësohet nga Formula I:



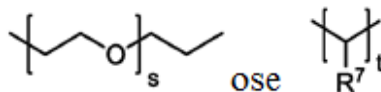
ku:

R^* është një metil, etil, propil ose butil, n është numri i njësive të përsëritura dhe është një numër i plotë që varion nga 5 deri në 400, dhe A në secilën nënjësi është R^1 ose R^3 , ku

R^1 është

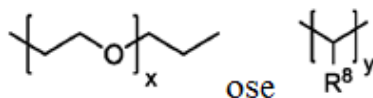


ku p dhe q janë secila në mënyrë të pavarur numra të plotë që variojnë nga rreth 1 deri në 20, secili R^5 është në mënyrë të pavarur hidrogjen ose C_{1-4} alkil; dhe R^6 është:



ku s është një numër i plotë nga 0 deri në 10; t është një numër i plotë nga 2 deri në 30; dhe R^7 është hidrogjen ose C_{1-4} alkil; dhe

R^3 është:



ku x është një numër i plotë që varion nga 1 deri në 100; y është një numër i plotë në rangun nga 2 deri në 30; dhe R^8 është hidrogjen ose C_{1-4} alkil.

2. Kompozimi i pretendimit 1, ku bupivacaine është e pranishme në një kompozim në ndërmjet rreth 0.01 wt % dhe rreth 7.5 wt%, ose ku meloksikam është i pranishëm në një sasi sipër rreth 0.01 wt% të kompozimit.

3. Kompozimi i pretendimit 1 ose 2, që përfshin më tej një protik ose një tretës aprotik.

4. Kompozimi i pretendimit 3, ku tretësi është një tretës aprotik polar i zgjedhur nga dimetilsulfoksid, N-metil pirrolidon dhe dimetil acetamide.
5. Kompozimi i çdonjërit prej pretendimeve 1-4, që përfshin më tej një agjent reduktues të viskozitetit të triglicerideve, ku agjenti që redukton viskozitetin e triglicerideve përfshin tre grupe të acideve yndyrore secili në mënyrë të pavarur që përfshin ndërmjet 1-7 atome karbon.
6. Kompozimi i pretendimit 5, ku agjenti që redukton viskozitetin e triglicerideve është zgjedhur nga grupi i përbërë prej triacetin dhe tributirin.
7. Një kompozim sipas çdonjërit prej pretendimeve 1-6 për përdorim në një metodë për menaxhimin e dhimbjes ose për trajtimin profilaktik të dhimbjes në një subjekt në nevojë të tij, metoda që përfshin: administrimin te subjekti të kompozimit.
8. Kompozimi për përdorimin e pretendimit 7, ku administrimi është intramuskular, nënlëkuror, perineural ose në një plagë.
9. Kompozimi për përdorimin e pretendimeve 7 ose 8, ku dhimbja është dhimbje akute ose dhimbje kronike.

(11) **10502**

(97) EP3628687 / 28/07/2021

(96) 19193858.8 / 07/12/2015

(22) 13/10/2021

(21) AL/P/ 2021/749

(54) **RECEPTORET E ANTIGJENIT KIMERIK BCMA**

25/11/2021

(30) 201462091419 P 12/12/2014 US and 201562200505 P 03/08/2015 US

(71) Bluebird Bio, Inc.

60 Binney Street, Cambridge, MA 02142, US

(72) MORGAN, Richard (P.O. Box 1254, Centre Harbor New Hampshire, 03226-1254) ;FRIEDMAN, Kevin (4 Clover Circle, Melrose, MA 02176)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino Nd. 1/ H34/ 28

(57)

1. Një receptor i antigjenit kimerik (CAR) që përfshin amino acidet 22-493 e sekuencës amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO: 9.

2. CAR i pretendimit 1, që përfshin sekuencën amino acide të përcaktuar në SEQ ID NO: 9.

3. CAR i pretendimit 2, ku CAR kodohet nga sekuenca polinukleotide e përcaktuar në SEQ ID NO: 10.
4. Një vektor që përfshin një polinukleotid që kodon CAR e pretendimit 2.
5. Vektori i pretendimit 4, ku vektori është një vektor shprehjeje, një vektor episomal, një vektor viral, një vektor retroviral, ose një vektor lentiviral.
6. Vektori i pretendimit 5, ku vektori lentiviral zgjidhet nga grupi i përbërë në mënyrë thelbësore prej: virusit të imunodeficiencës së njeriut 1 (HIV-1); virusit të imunodeficiencës së njeriut 2 (HIV-2), virusit visna-maedi (VMV) virus; virusit të artritis-encefalitit të dhisë (CAEV); virusit të anemisë infektive të kuajve (EIAV); virusit të mungesës së imunitetit të maces (FIV); virusit të mungesës së imunitetit të gjedhit (BIV); dhe virusit të mungesës së imunitetit simian (SIV).
7. Vektori sipas çdonjërit prej pretendimeve 5 deri në 6, që përfshin një LTR retroviral të majtë (5'), një sinjal paketimi Psi (Ψ), një trakt qendror polipurine/përplasje ADN-je (cPPT/FLAP), një element eksporti retroviral; një nxitës të lidhur në mënyrë operative me polinukleotidin; dhe një retroviral të djathtë (3') LTR.
8. Vektori i pretendimit 7, që përfshin më tej një sekuençë heterologjike të poliadenilimit.
9. Vektori i pretendimit 6 ose pretendimit 7, ku nxitësi i LTR 5' zëvendësohet me një nxitës heterolog.
10. Vektori i pretendimit 8, ku nxitësi heterolog është një nxitës i citomegalovirusit (CMV), një nxitës i Rous Sarcoma Virus (RSV), ose një nxitës i Simian Virus 40 (SV40).
11. Vektori i çdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 10, ku 5' LTR ose 3' LTR është një lentivirus LTR.
12. Vektori i çdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 10, ku 3' LTR është një vetëaktivizues (SIN) LTR.
13. Vektori i çdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 12, ku sekuenca e poliadenilimit është një poliadenilim i hormonit të rritjes së gjedhit ose sekuençë poliadenilimi β -globin lepurit.
14. Vektori i çdonjërit prej pretendimeve 7 deri në 13, ku nxitësi i lidhur në mënyrë operative me polinukleotidin e pretendimit 2 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej: një nxitësi të menjëhershëm të gjenit të hershëm të citomegalovirusit (CMV), një nxitësi alfa të faktorit të zgjatjes 1 (EF1- α), një nxitësi fosfoglicerat kinaz-1 (PGK), një nxitësi ubiquitin-C (UBQ-C), një përforcuesi të citomegalovirusit/nxitës i beta-aktinës së pulës (CAG), nxitës i poliomës/nxitës i herpes simpleks timidine kinazë (MC1), një nxitës beta aktin (β -ACT), një nxitës i virusit simian 40 (SV40), dhe një përforcues të virusit të sarkomës mieloproliferative, rajoni i kontrollit negativ fshihet, dl587rev nxitës i zëvendësimit të vendit të lidhjes së abetareve (MND).
15. Një qelizë efektive imunitare *ex vivo* ose *in vitro* që shpreh një polinukleotid që kodon CAR të pretendimit 2.
16. Një qelizë efektive imunitare *ex vivo* ose *in vitro* që përfshin vektorin e çdonjërit prej pretendimeve 4 deri në 14.
17. Qeliza efektive imunitare *ex vivo* ose *in vitro* e çdonjërit prej pretendimeve 15 deri në 16, ku qeliza efektive imunitare zgjidhet nga grupi i përbërë prej: një limfociti T dhe një qelize vrasëse natyrore (NK).

- 18.** Një kompozim që përfshin qelizën efektive imunitare *ex vivo* ose *in vitro* të çdonjërit prej pretendimeve 15 deri në 17 dhe një ekscipient fiziologjikisht të pranueshëm.
- 19.** Një metodë *in vitro* ose *ex vivo* e gjenerimit të një qelize efektive imunitare që përfshin CAR e pretendimit 1, që përfshin futjen në një qelizë efektive imunitare vektorin e çdonjërit prej pretendimeve 4 deri në 14.
- 20.** Metoda e pretendimit 19, ku qeliza efektive imunitare është limfociti T dhe një qelizë NK.

(11) **10503**

(97) EP2714735 / 21/07/2021

(96) 12792320.9 / 01/06/2012

(22) 13/10/2021

(21) AL/P/ 2021/750

(54) **ANTITRUPA SPECIFIKE PER TGF-BETA**

25/11/2021

(30) 201161493230 P 03/06/2011 US

(71) XOMA Technology Ltd.

XOMA Corporation 2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710, US

(72) BEDINGER, Daniel (c/o Xoma Corporation 2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710); KHAN, Shireen, S. (c/o Xoma Corporation 2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710); MIRZA, Amer (c/o Xoma Corporation 2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710); NARASIMHA, Ajay, J. (c/o Xoma Corporation 2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710); TAKEUCHI, Toshihiko (c/o XOMA Corporation 2910 Seventh Street, Berkeley, CA 94710)

(74) Raimonda KARAPICI

Rr. Ndreko Rino Nd. 1/ H34/ 28

(57)

1. Nje antitrup qe lidh faktorin transformues te rritjes beta (TGFβ)1, TGFβ2 and TGFβ3 i perbere nga:

- (a) nje sekuencë aminoacidesh zinxhir te rende CDR1 e përcaktuar në VARGUN ID NR: 19;
 - (b) nje sekuencë aminoacidesh zinxhir te rende CDR2 e përcaktuar në VARGUN ID NR: 20; dhe
 - (c) nje sekuencë aminoacidesh zinxhir te rende CDR3 e përcaktuar në VARGUN ID NR: 21;
 - (d) nje sekuencë aminoacidesh zinxhir i lehte CDR1 e përcaktuar në VARGUN ID NR: 22;
 - (e) nje sekuencë aminoacidesh zinxhir i lehte CDR2 e përcaktuar në VARGUN ID NR: 23; dhe
 - (f) nje sekuencë aminoacidesh zinxhir i lehte CDR3 e përcaktuar në VARGUN ID NR: 24;
- ku antitrupi lidhet tek TGFβ1 dhe TGFβ2 me afinitet me te madh se TGFβ3 dhe lidh TGFβ1 dhe TGFβ2 me nje afinitet Kd prej 10^{-9} M ose me pak e matur me rezonance plazmonike siperfaqesore ose analize perjashtimi kinetik.

2. Antitrupi i cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, qe permбан me tej nje zone konstante zinxhir te rende, ku zona konstante zinxhir i rende eshte nje IgG, IgM, IgA, IgD, IgE e modifikuar ose e pamodifikuar, nje fragment i tyre, ose nje kombinim i tyre.

3. Antitrupi i cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ne te cilin nje apo me shume amino acide me strukture zinxhir te lehte jane zevendesuar me aminoacidet perkatese nga nje sekuence tjeter aminoacidesh te antitrupave njerezore.

4. Antitrupi i cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku antitrupi ka nje sekuence amino acide te zones variabel zinxhir te rende te percaktuar ne VARGUN ID NR: 6 dhe nje sekuence amino acide te zones variabel zinxhir te lehte te percaktuar ne VARGUN ID NR: 8.

- 5.** Antitrupi i cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, qe permban me tej nje zone konstante zinxhir i lehte humane te ngjitur tek zona variabel zinxhir i lehte ne fjale.
- 6.** Nje antitруп i cdonjerit prej pretendimeve te mesiperme, ku antitrupi neutralizon aktivitetin e TGFβ1 dhe TGFβ2 tek nje në nje mase me te madhe se TGFβ3.
- 7.** Nje molecule acidi nukleik e izoluar e perbere nga nje varg nukleotid qe kodon zinxhirin e rende dhe nje varg nukleotide qe kodon zinxhirin e lehte te nje antitrupi, ku e njejta molecule acidi nukleik kodon zinxhirin e rende dhe zinxhirin e lehte; ose molekulat e acidit nukleik te izoluar permbajne nje varg nukleotide qe kodon zinxhirin e rende dhe nje varg nukleotide qe kodon zinxhirin e lehte te nje antitrupi, ku molekula te ndryshme acidi nukleik kodojne zinxhirin e rende dhe zinxhirin e lehte; ku antitrupi eshte sipas ndonjerit prej pretendimeve te mesiperme.
- 8.** Nje vektor shprehjeje ose vektore shprehjeje qe permbajne molekulen e acidit nukleik ose molekulat e acidit nukleik te pretendimit 7, ku vargu nukleotide qe kodon zinxhirin e rende dhe vargu nukleotide qe kodon zinxhirin e lehte jane seicili i lidhur operativisht me nje sekuenca kontrolli te shprehjes.
- 9.** Nje qelize bartese qe perfshin vektorin ose vektoret e pretendimit 8 ose nje molecule acidi nukleik ose molekula te acidit nukleik te pretendimit 7.
- 10.** Qeliza bartese e pretendimit 9, e perbere nga nje molecule acidi nukleik ose molekula acidi nukleik qe kodojne nje zone variabel zinxhir te lehte dhe zinxhir te rende, ku acidet nukleike zinxhir te rende dhe zinxhir te lehte jane shprehur me ane te acideve nukleike te ndryshem ose te njejtit acid nukleik.
- 11.** Nje metode e perdorimit te qelizes bartese te pretendimit 9 ose 10 per te prodhuar nje antitруп, metode qe perfshin kultivimin e qelizes bartese te pretendimit 9 ose 10 ne kondita te pershtateshme dhe nxjerrjen e antitрупit te permendur.
- 12.** Nje perberje farmaceutike sterile e perbere nga antitrupi sipas cdonjerit prej pretendimeve 1-6 dhe nje bartes te pranueshem farmaceutikisht.
- 13.** Nje antitруп i ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6 ose nje perberje farmaceutike e pretendimit 12, per perdorim ne nje metode per trajtimin e kanserit ose fibrozës, metoda perfshin hapin e administrimit tek nje subjekt ne nevoje te nje sasie efektive terapeutikisht te antitрупit ose perberjes farmaceutike.
- 14.** Nje antitруп i ndonjerit prej pretendimeve 1 deri ne 6 ose nje perberje farmaceutike e pretendimit 12, per perdorim ne nje metode per trajtimin e kanserit tek nje subjekt ne nevoje.
- 15.** Antitrupi ose perberja farmaceutike per perdorim sipas pretendimit 14, ku antitrupi ose perberja rrit numrin e qelizave vrasese natyrore (NK) ne një tumor dhe/ose permireson aktivitetin citolitik te qelizave NK.
- 16.** Antitrupi ose perberja farmaceutike per perdorim sipas pretendimit 14, ku antitrupi ose perberja zvogelon numrin e qelizave rregullatore T ne nje tumor dhe/ose pengon funksionin rregullator te qelizave T.
- 17.** Antitrupi ose perberja farmaceutike per perdorim sipas pretendimit 14, ku antitrupi ose perberja rrit numrin e qelizave T citotoksike (CTL) ne nje tumor dhe/ose rrit funksionin CTL.

18. Antitrupi ose perberja farmaceutike per perdorim sipas pretendimit 14, ku antitrupi zvoglon numrin e qelizave shtypese te nxjerra nga mieloidi (MDSC) ne nje tumor dhe/ose pengon funksionin e MDSC.

19. Antitrupi ose perberja farmaceutike per perdorim sipas pretendimit 14, ku antitrupi zvoglon numrin e qelizave dendritike (DC) ne nje tumor dhe/ose pengon funksionin e qelizave dendritike.

20. Antitrupi ose perberja farmaceutike per perdorim sipas njerit prej pretendimeve 14 deri në 19, ku kanceri zgjidhet nga grupi i perbere nga kanceri i mushkërive, kanceri i prostatës, kanceri i gjirit, kanceri hepatocelular, kanceri i ezofagut, kanceri kolorektal, kanceri pankreatik, kanceri i fshikëzës , kanceri i veshkave, kanceri i vezoreve, kanceri i stomakut, kanceri fibrotik, glioma dhe melanoma.

21. Nje antitrup i secilit prej pretendimeve 1 deri në 6 ose nje perberje farmaceutike e pretendimit 12, per perdorim ne nje metode trajtimi te fibrozës tek nje subjekt qe ka nevojë per te.

(11) **10524**

(97) EP3613745 / 01/09/2021

(96) 19196939.3 / 01/07/2016

(22) 15/10/2021

(21) AL/P/ 2021/759

(54) **FORMA DHE FORMULIME TË NGURTA TË (S)-4-(8-AMINO-3-(1-(BUT-2-INOIL)PIRROLIDIN-2-IL)IMIDAZO[1,5-A]PIRAZIN-1-IL)-N-(PIRIDIN-2-IL)BENZAMID**

16/12/2021

(30) 201562188468 P 02/07/2015 US and 201562271708 P 28/12/2015 US

(71) Acerta Pharma B.V.

Kloosterstraat 9, 5349 AB Oss, NL

(72) ARET, Edwin (Stellingmolenstraat 109, 1333 CJ Almere); BLATTER, Fritz (Oerinstrasse 67, CH-4153 Reinach); INGALLINERA, Tim (987 Haight Street Apt. 8, San Francisco, CA 94117); BARF, Tjeerd (St. Luciastraat 7, 5371 AS Ravenstein); KREJSA, Cecile (3222 Northwest 65th Street, Seattle, WA 98117); EVARTS, Jerry (14491 NE 57th Street, Bellevue, WA 98007)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një kompozim që përfshin kristalinë (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamid maleate Forma A, **karakterizuar nga** një model difraksioni pluhuri me rreze X me të paktën pesë kulme të zgjedhura nga grupi i përbërë prej 5.3, 9.8, 10.6, 11.6, 13.5, 13.8, 13.9, 14.3, 15.3, 15.6, 15.8, 15.9, 16.6, 17.4, 17.5, 18.7, 19.3, 19.6, 19.8, 20.0, 20.9, 21.3, 22.1, 22.3, 22.7, 23.2, 23.4, 23.7, 23.9, 24.5, 24.8, 25.2, 25.6, 26.1, 26.4, 26.7, 26.9, 27.1, 27.6, 28.8, 29.5, 30.0, 30.3, 30.9, 31.5, 31.9, 32.5, 34.0, dhe 35.1, me pozicione kulmesh të matura në $2\theta \pm 0.2^\circ$, ku modeli i difraksionit të pluhurit me rreze X është përfutur duke përdorur burimin e rrezatimit Cu-K $_{\alpha 1}$.

2. Kompozimi i pretendimit 1, ku kristalina (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamid maleate Forma A **karakterizohet nga** shpërndarja e modelit të difraksionit të pluhurit me rreze X që përfshin kulme në 5.3, 9.8, 10.6, 11.6, dhe 19.3 $2\theta \pm 0.2^\circ$.

3. Kompozimi i pretendimit 1 ose 2, ku kristalina (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamid maleate **karakterizohet më tej nga** prania e ujit në strukturën e kristalit me një stoikiometri në lidhje me (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamid që është ekuivalent me një monohidrat.

4. Kompozimi i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 3, ku kompozimi është një kompozim farmaceutik i ngurtë i përshtatshëm për administrim oral, që përfshin më tej një eksipient farmaceutik.
5. Kompozimi i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 4, ku kulmet janë të pranishme kur reflektimi i difraksionit të pluhurit me rreze X kryhet duke përdorur një difraktometër me rreze X të pluhurit Bruker D8 Advance të pajisur me një detektor LynxEye dhe që vepron në modalitetin e gjeometrisë së reflektimit Bragg-Brentano, një tension tubi prej 40 kV dhe rrymë 40 mA, një çarje divergjence e ndryshueshme me një dritare 3°, një madhësi hapi prej 0.02 ° 2θ, rrotullimi i mostrës prej 0.5 rps, dhe një hap prej 37 sekondash.
6. Kompozimi i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5, ku kristalina (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamid maleate **karakterizohet më tej nga** një termogram kalorimetrie skanimit diferencial që përfshin një kulm endotermik në 174° C.
7. Kompozimi i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5, ku kristalina (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamid maleate **karakterizohet më tej nga** nga një izotermë dinamike e absorbimit të avullit që shfaq një ndryshim të përmbytjes së ujit prej 0.5% ndërmjet lagështisë relative 20% dhe lagështisë 80%.
8. Kompozimi i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5, ku kristalina (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)imidazo[1,5-a]pirazin-1-il)-N-(piridin-2-il)benzamid maleate **karakterizohet më tej nga** një termogram kalorimetrie skanimit diferencial që përfshin një kulm endotermik në 174° C, dhe një izotermë dinamike e absorbimit të avullit që shfaq një ndryshim të përmbytjes së ujit prej 0.5% ndërmjet lagështisë relative 20% dhe lagështisë 80%.
9. Kompozimi i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku kompozimi përfshin më tej të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.
10. Kompozimi i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 9, për përdorim në trajtimin e një sëmundje hiperproliferative, ku sëmundja hiperproliferative është zgjedhur nga grupi i përbërë prej leuçemisë limfocitike kronike, leuçemisë së vogël limfocitike, limfomës jo-Hodgkin, limfomës së madhe difuze të qelizës B, limfomës së qelizës së mantelit, limfomës folikulare, sëmundjes limfoproliferative të qelizës B, leuçemisë limfoblastike akute të qelizës B, dhe makroglobulinemisë Waldenstrom.
11. Kompozimi për përdorim i Pretendimit 10, ku sëmundja hiperproliferative është leuçemi kronike limfocitike.
12. Kompozimi për përdorim i Pretendimit 10, ku sëmundja hiperproliferative është leuçemi e vogël limfocitike.
13. Kompozimi për përdorim i Pretendimit 10, ku sëmundja hiperproliferative është limfomë e qelizës së mantelit.
14. Kompozimi për përdorim i Pretendimit 10, ku sëmundja hiperproliferative është makroglobulinemia Waldenstrom.

(11) 10525

(97) EP3615014 / 06/10/2021

(96) 18717085.7 / 18/04/2018

(22) 18/10/2021

(21) AL/P/ 2021/760

(54) Përbërje farmaceutike aktuale që përfshin të paktën amitriptilin, për trajtimin e dhimbjeve neuropatike periferike

16/12/2021

(30) 1753577 25/04/2017 FR

(71) Algothérapeutix

49 rue des nouvelles, 92150 Suresnes, FR

(72) GRÉCO, Céline (76 bd. de Reuilly, 75012 Paris)

(74) Eno DODBIBA

rr. Naim Frasheri, 60/3, I/16,

(57)

1. Përbërja farmaceutike që përfshin, në një suport farmaceutikisht të pranueshëm të përshtatshëm për aplikim lokal, nga 10% në 30% të peshës së amitriptilinës, në raport me peshën totale të përbërjes, amitriptilinë ose një kripë të saj farmaceutikisht të pranueshme, për përdorim në trajtimin lokal të dhimbjes neuropatike periferike të shkaktuar nga kimioterapia.

2. Përbërja sipas Pretendimit 1, për përdorim në trajtimin e dhimbjeve neuropatike periferike të shkaktuara nga kimioterapia, me aplikim në pjesët periferike (duart dhe këmbët).

3. Përbërja sipas Pretendimit 1 ose 2, e karakterizuar në atë që përmban nga 10% në 20% të peshës, mundësisht më shumë se 10% deri në 15% të peshës, në raport me peshën totale të përbërjes, të amitriptilinës ose të një kripe të saj farmaceutikisht të pranueshme.

4. Përbërja sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 3, që përmban amitriptilin si agjent të vetëm për trajtimin e dhimbjeve neuropatike.

5. Përbërja sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim parandalues para një trajtimi me kimioterapi me qëllim të zvogëlimit, apo edhe parandalimit të dhimbjeve neuropatike periferike të shkaktuara nga kimioterapia.

6. Përbërja sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 4, për përdorim në trajtimin e kancerit që përfshin seanca kimioterapie, ku përbërja administrohet midis seancave të kimioterapisë me qëllim që të korrigjojë ose parandalojë dhimbjet neuropatike që mund të shkaktohen nga kimioterapia.

7. Përbërja sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 6, për përdorim në trajtimin e kancerit që përfshin seanca kimioterapie, ku përbërja administrohet në mënyrë parandaluese para seancës së kimioterapisë, më pas gjatë dhe midis regjimeve të kimioterapisë dhe duke vazhduar nëse është e nevojshme pas trajtimit të kimioterapisë në varësi të gjendjes së dhimbjes neuropatike.

8. Përbërja sipas secilit prej Pretendimeve 1 deri në 7, në formën e një emulsioni vaj-në-ujë dhe që përfshin të paktën substanca yndyrore, një ose më shumë agjentë aktiv hidratues dhe surfaktantë jo-jonikë.

9. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, e karakterizuar në atë që përmban një ose më shumë substanca yndyrore, mundësisht të zgjedhura nga vajra sintetikë, shtazorë, mineral ose vegjetal, vajra silikoni, acide yndyrore, alkoole yndyrore, dyllëra, gomëra dhe përzierje të këtyre komponimeve, dhe mundësisht të zgjedhura nga vajrat minerale, acidet yndyrore, dyllërat dhe përzierjet e këtyre komponimeve, dhe në veçanti përbërja përfshin një përzierje të një ose më shumë vajrave minerale, të një ose më shumë acideve yndyrore dhe të një ose më shumë dyllërave.

10. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, e karakterizuar në atë që përfshin një ose më shumë surfaktantë jo-jonikë të zgjedhur nga esteret e sorbitanit, esteret e glicerolit dhe përzierjet e këtyre komponimeve.

11. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, e karakterizuar në atë që përfshin një ose më shumë agjentë në formë xheli, mundësisht të zgjedhur nga polimere karboksivinili, derivate me bazë celulozë, goma ksantan, goma vegjetale, silikate alumini/magnezi, goma guar, polimere poliakrilamide, kopolimere akrilate, amidon të modifikuar dhe përzierje të këtyre komponimeve, dhe të zgjedhur në mënyrë më preferenciale nga polimeret karboksini.

12. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, e karakterizuar në atë që përmban:

- nga 10% deri në 30%, mundësisht nga 10% deri në 20% të peshës, mundësisht më shumë se 10% deri në 15% të peshës së amitriptilinës ose të një kripe të saj farmaceutikisht të pranueshme,
- nga 2% deri në 8% të peshës së një ose më shumë surfaktantëve,
- nga 15% deri në 25% të peshës së një ose më shumë prej substancave yndyrore,
- nga 0.1% deri në 4% të peshës së një ose më shumë agjentëve xhelatinor,
- nga 7% deri në 15% të peshës së një ose më shumë prej agjentëve aktiv hidratues,
- opsionalisht nga 0 deri në 3% të peshës së një ose më shumë prej lëndëve ruajtëse,
- opsionalisht nga 0 deri në 1% të peshës së një ose më shumë prej rregullatorëve të pH,
- ujë.

13. Përbërja sipas Pretendimit 12, e karakterizuar në atë që përmban:

- nga 10% deri në 30%, mundësisht nga 10% deri në 20% të peshës, mundësisht nga 10.5% deri në 15% të peshës së amitriptilinës ose të një kripe të saj farmaceutikisht të pranueshme,

- nga 2% deri në 8% të peshës së një ose më shumë prej surfaktantëve të zgjedhur nga esteret e sorbitanit, esteret e glicerolit dhe përzierjet e këtyre komponimeve,
- nga 15% deri në 25% të peshës së një ose më shumë prej substancave yndyrore të zgjedhura nga vajrat minerale, acidet yndyrore, dyllërat dhe përzierjet e këtyre komponimeve,
- nga 0.1% deri në 4% të peshës së një ose më shumë prej agjentëve xhelatinor të zgjedhur nga polimeret karboksivinil,
- nga 7% deri në 15% të peshës së një ose më shumë prej agjentëve aktiv hidratues,
- opsionalisht nga 0 deri në 3% të peshës së një ose më shumë prej lëndëve ruajtëse,
- opsionalisht nga 0 deri në 1% të peshës së një ose më shumë prej rregullatorëve të pH,
- ujë.

14. Përbërja sipas Pretendimit 12 ose 13, e karakterizuar në atë që përmban:

- nga 10% deri në 30%, mundësisht nga 10% deri në 20% të peshës, mundësisht nga 10.5% deri në 15% të peshës së amitriptilinës ose të një kripe të saj farmaceutikisht të pranueshme,
- nga 2% deri në 8% të peshës së një përzierje të një ose më shumë prej estereve të sorbitanit dhe të një ose më shumë prej estereve të glicerolit,
- nga 15% deri në 25% të peshës së një përzierje të një ose më shumë vajrave mineral, të një ose më shumë prej acideve yndyrore dhe të një ose më shumë prej dyllërave,
- nga 0.1% deri në 4% të peshës së një ose më shumë prej polimereve karboksivinil,
- nga 7% deri në 15% të peshës së glicerolit,
- opsionalisht nga 0 deri në 3% të peshës së një ose më shumë prej lëndëve ruajtëse,
- opsionalisht nga 0 deri në 1% të peshës së një ose më shumë prej rregullatorëve të pH,
- ujë.

15. Përbërja sipas secilit prej pretendimeve të mësipërme, e karakterizuar në atë që është në formën e një kremi.

ABSTRAKTI

Përbërja farmaceutike për përdorim lokal që përmban të paktën amitriptilinë, për trajtimin e dhimbjeve neuropatike periferike

Shpikja e përshkruar ka të bëjë me një përbërje farmaceutike që përmban nga 10% deri në 30% të peshës së amitriptilinës ose të një kripe ose esteri të saj farmaceutikisht të pranueshme, në raport me peshën totale

të përbërjes, amitriptilinë, për përdorim në trajtimin lokal të dhimbjes neuropatike periferike të shkaktuar nga kimioterapia.

(11) **10526**

(97) EP3423012 / 28/07/2021

(96) 17718407.4 / 02/03/2017

(22) 18/10/2021

(21) AL/P/ 2021/766

(54) **APARAT DHE METODË PËR PRODHIMIN E NJË ELEMENTI ABSORBUES PËR PRODUKTE SANITARE**

16/12/2021

(30) UB20161229 02/03/2016 IT

(71) Texol S.R.L.

Via Corradino D'Ascanio 3, 65020 Alanno (PE), IT

(72) DI BERARDINO, Marino (Via Cento Croci 13, 66010 Roccamontepiano (CH)) ;DI BERARDINO,

Fabio (Via Cento Croci 16, 66010 Roccamontepiano (CH))

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një element absorbues (1; 2; 3) për lëngje biologjike, e përshtatur për t'u inkorporuar në një artikull sanitar, element absorbues i cili përmban:

- një shtresë të parë prej materiali të hollë (11), që ka një tërësi kavitetesh të para (111);
- një tërësi masash materiali super-absorbues (10), çdo njëri i marë në një kavitete respektiv të parë (111) të shtresës së parë të përmendur të materialit të hollë (11);
- një shtresë e dytë materiali të hollë (12), që ka një tërësi kavitetesh të dyta (121), të vendosura në një mënyrë që çdo njëri të merret në një kavitete respektiv të parë (111) të shtresës së parë të materialit të përmendur (11), konveksitet (123) i kavitetit të dytë që ndodhet përballë konkavitetit (112) të kavitetit të parë dhe masa respektive e materialit super-absorbues (10) e marrë atje,

ku kavitetet e parë (111) dhe të dytë (121) kooperojnë për të përcaktuar një vend që mer masën respektive të materialit super-absorbues (10),

ku shtresa e materialit të hollë të përmendur të parë (11) dhe të dytë (12) janë të fiksuara tek njëri tjetri të paktën në porcionet e ndërmjetme (114, 124) pa kavitete e përmendura (111, 121) dhe masat e përmendura të materialit super-absorbues (10),

dhe ku konfigurimi i përgjithshëm është i tillë që masat e përmendura të materialit super-absorbues (10) janë në gjendje të absorbojnë lëng biologjik, duke zgjeruar dhe deformuar kavitetet e dyta respektive (121) deri në përmbysjen e konkavitetit/konveksitetit të tyre (122, 123).

2. Element absorbues (1; 2; 3) sipas pretendimit 1, që përmban një shtresë të tretë materiali të hollë (13) të çiftosur me shtresën e dytë të përmendur (12) në anën e kundërt të çiftosjes së kësaj të fundit me shtresën e parë të përmendur (11).

3. Element absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, që përmban një shtresë të katërt materiali të hollë (130) të çiftosur me shtresën e parë të përmendur (11) në anën e kundërt të çiftosjes së kësaj të fundit me shtresën e dytë të përmendur (12).

4. The element absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku kavitetet e e përmendur të parë (111) dhe të dytë (121) kanë të njëjtin profil.

5. Element absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku kavitetet e përmendura të parë (111) dhe/ose të dyta (121) kanë thelbësisht profil cilindrik.

6. Element absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku kavitetet e përmendura të para (111) dhe/ose të dyta (121) kanë thelbësisht një profil trapezi.

7. Element absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku secili prej kaviteve të përmendura të para (111) ka një profil çante-dyfish, që përcakton një ndarje kryesore (115) dhe një ndarje sekondare (116) për strehimin e masës respektive të materialit super-absorbues (10), ndarje e përmendur sekondare (116) që vendoset në mënyrë qendrore në një fund të ndarjes kryesore të përmendur (115).

8. Element absorbues (1; 2; 3) sipas pretendimit të mëparshëm, ku çdo masë e materialit super-absorbues (10) merret në ndarjen sekondare të përmendur (116).

9. Element absorbues (1; 2; 3) sipas pretendimit 7 ose 8, ku ndarja sekondare e përmendur (116) ka thelbësisht një profil cilindrik ose frusto-konik.

10. Element absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme, ku kavitetet e përmendura të para (111) dhe/ose të dyta (121) sigurohen përmes presimit modelues.

11. Një artikull sanitar, veçanërisht një daipër, që përmban një ose më shumë elementë absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme.

12. Një aparat (500; 600) për prodhimin e një elementi absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme 1 a 10, aparat i cili përmban:

- një rul të parë presues modelues (510), që ka një tërësi elementësh të parë të ngritur të dhëmbëzuara (511) dhe të konfiguruar për t'u angazhuar, kur përdoret, nga një material i parë i hollë (11);
- një rul i dytë presues modelues (520), që ka një tërësi elementësh të dytë të ngritur të dhëmbëzuar (521) dhe të konfiguruar për t'u angazhuar, kur përdoret, nga një material i dytë i hollë (12);
- një rul thithës (550) i çiftosur në mënyrë rrotulluese me rulin e parë presues modelues (510) dhe, në drejtimin e këtij të fundit, me rulin e dytë presues modelues (520), rul thithës (550) i cili ka një tërësi hapjesh (551), secila prej tyre e përshtatur për të marrë një element të parë të ngritur të dhëmbëzuar (511) të rulit të parë të përmendur presues modelues (510) ose një element të dytë të ngritur të dhëmbëzuar (521) të rulit të dytë të përmendur presues modelues (520);
- një njësi çiftuese (582) të materialit të hollë të përmendur të parë (11) dhe të dytë (12);

ku konfigurimi është i tillë që, gjatë një rrotullimi të koordinuar të rulit të parë të përmendur presues modelues (510) dhe rulit thithës (550), një element i parë i ngritur i dhëmbëzuar (511) angazhon një hapje respektive (551) me ndërvendosje të materialit të hollë të parë (11) me qëllim që të formojë në këtë të fundit një kavitet respektiv të parë (111),

rul thithës (550) i përmendur që ka mjete thithëse (570) të materialit super-absorbues (C) nga një rezervuar (560), mjete thithëse (570) të cilat ushtrojnë thithje përmes një porcioni hapjesh (551) të përmendura që janë, kur përdoren, përballë rezervuarit (560), në mënyrë që një masë (10) e materialit super-absorbues thithet brenda një kaviteti respektiv të parë (111) të materialit të parë të hollë (11); dhe ku konfigurimi është i tillë që, gjatë një rrotullimi të koordinuar të rulit të parë të përmendur presues modelues (520) dhe rulit thithës (550) në drejtimin e thithjes së përmendur, një element i dytë i ngritur i dhëmbëzuar (521) angazhohet në një hapje (551) respektive me ndërvendosje të materialit të hollë të përmendur të parë (11) dhe të dytë (12) me qëllim që të formojë në këtë të fundit një kavitet

respektiv të dytë (121), ku kavitetet e përmendura të para (111) dhe të dyta (121) kooperojnë për të përcaktuar një vend që mer masën respektive të materialit super-absorbues (10), dhe ku njësia çiftosëse e përmendur (582) fikson materialin e hollë të përmendur të parë (11) dhe të dytë (12) me njëri tjetrin të paktën tek porcionet e ndërmjetme (114, 124) pa kavitetet e përmendura (111, 121) dhe të masave materiale super-absorbuese të përmendura (10).

13. Aparat (500) sipas pretendimit të mëparshëm, që përmban një rul ndihmës (540) të çiftosur në mënyrë rrotulluese me rulin e parë presues modelues (510) në drejtim të kundër me rulin e thithjes së përmendur (520) dhe i pajisur me një tërësi hapjesh ndihmëse (541) secila e përshtatur për marjen e një elementi respektiv ngritës të dhëmbëzuar (511) të rulit të parë të përmendur presues modelues (510), ku konfigurimi është i tillë që, gjatë një rrotullimi të koordinuar të rulit të parë të përmendur presues modelues (510) dhe rulit ndihmës (540), një element i parë i ngritur i dhëmbëzuar (511) angazhon një hapje respektive ndihmëse (541) me ndërvendosje të materialit të parë të përmendur të hollë (11) për të formuar në këtë mënyrë në këtë të fundit një kavitet respektiv shtesë (216).

14. Aparat (500) sipas pretendimit 12 ose 13, ku elementët e përmendur të ngritur të dhëmbëzuar të parë (511) dhe/ose të dytë (521) dhe/ose hapjet e përmendura (551) dhe/ose hapjet ndihmëse (541) secila pre tyre ka thelbësisht një profil cilindrik presues modelues.

15. Aparat (500) sipas pretendimit 12 ose 13, ku elementët e përmendur të ngritur të dhëmbëzuar të parë (511) dhe/ose të dytë (521) dhe/ose hapjet e përmendura (551) dhe/ose hapjet ndihmëse (541) secila pre tyre ka thelbësisht një profil trapezi presues modelues.

16. Aparat (500) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme 12 ose 15, që përmban një rul ushqyes (530) të një materiali të hollë të tretë (13) të vendosur në drejtimin e rulit të dytë të përmendur presues modelues (520).

17. Aparat (500) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme 12 deri 16, që përmban mjetet e kontrollit të temperaturës të një ose më shumë ruleve të përmendur (510, 520, 550, 540, 530).

18. Një metodë për prodhimin e një elementi absorbues (1; 2; 3) sipas çdo njërit prej pretendimeve të mëparshme 1 deri 10, metodë e cila siguron, sipas rendit të caktuar, hapat e mëposhtëm:

- ushqimi me një material të parë të hollë (11) të një ruli të parë presues modelues (510) dhe përfitimi në një material të parë të përmendur (11) të një tërësie kavitetesh të para (111);
- thithja e një mase materiali super-absorbues (10) nga një rezervuar (560) drejtpërdrejt në secilin prej kaviteve të përmendura të para (111) me anën e një ruli thithës (550) të çiftosur në mënyrë rrotulluese me rulin e parë të përmendur presues modelues (510) dhe që ka një tërësi hapjesh (521) atje ku ndodh thithja e përmendur;
- ushqimi me një material të hollë të dytë (12) të një ruli të dytë presues modelues (520) dhe përfitimi në një material të dytë të përmendur (12) të një tërësie kavitetesh të dyta (121), secila prej tyre e marë në një kavitet respektiv të parë (111) të një materiali të hollë të përmendur të parë (11), ku kavitetet e përmendura të para (111) dhe të dyta (121) kooperojnë për të përcaktuar një vend që mer masën respektive të materialit super-absorbues (10);
- fiksimi i shtresës së materialit të hollë të përmendur të parë (11) dhe të dytë (12) tek njëra tjetra të paktën tek porcionet e ndërmjetme (114, 124) pa kavitetet e përmendura (111, 121) dhe të masave të përmendura të materialit super-absorbues (10).

(96) 17762082.0 / 30/08/2017

(22) 19/10/2021

(21) AL/P/ 2021/769

(54) **FOTOBIOREAKTOR DHE METODA PËR KULTIVIMIN E MIKROALGËS**

02/12/2021

(30) 16186440 30/08/2016 EP

(71) Beco Invest B.V.

Fortweg 3, 3992 LX Houten, NL

(72) EMMINGER, Franz (Steinerweg 2, 2410 Hainburg) ;FLUCH, Silvia (Markt 8, 7121 Weiden/See)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një fotobioreaktor (1) për kultivimin e mikroorganizmave fototrofike, që ka një element reaktor (2) që përmban një tërësi pjesësh të sipërme (3a) dhe tubash të poshtëm (3b) për substancën kulturë të lëngshme (4) që përmban mikroorganizma, dhe një shpërndarës (5), ku pjesët e sipërme (3a) dhe tubat e poshtëm (3b) janë secili i lidhur në një mënyrë që lejojnë lëng-kalimin në fundin e tyre të sipërm (6) tek shpërndarësi (5), ku të paktën një nga pjesët e sipërme (3a) dhe një nga tubat e poshtëm (3b) janë të lidhur edhe me njërin tjetrin në një mënyrë që lejon lëng-kalimin përmes një pjese lidhëse (7), ku fotobioreaktori (1) përmban më tej një pajisje (8) për të futur gaz në të paktën një pjesë të sipërme (3a), **që karakterizohet në atë që** fotobioreaktori (1) është dezignuar në mënyrë të tillë që në gjendjen operuese në shpërndarës (5), të dyja si substanca kulturë (4) dhe, sipër substancës kulturë (4), një hapësirë gazi (9) për marrjen e bulëzave të gazit (10) që ngrihen nga substanca kulturës (4), janë prezent, ku një ndërfaqe (11) është vendosur ndërmjet substancës kulturë (4) dhe hapësirës së gazit (9) në shpërndarës (5).

2. Fotobioreaktor (1) sipas pretendimit 1, **që karakterizohet në atë që** të paktën sigurohen dy elementë reaktorë (2), ku një tub i poshtëm (3b) i elementit të parë reaktor (2) dhe një pjesë e ngritur (3a) e elementit të dytë reaktor (2) janë të lidhur me njëri tjetrin në një mënyrë që lejon lëng-kalimin nga një pjesë lidhëse (7).

3. Fotobioreaktor (1) sipas pretendimit 1 ose 2, **që karakterizohet në atë që** pjesët e sipërme (3a) dhe tubat e poshtëm (3b) dhe/ose shpërndarësi (5) janë bërë në mënyrë substanciale prej qelqi.

4. Fotobioreaktor (1) sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 3, **që karakterizohet në atë që** një pajisje (12) për udhëzimin e një pajisje mirëmbajtjeje (13) e cila është e lëvizshme tek shpërndarësi (5) sigurohet tek shpërndarësi (5).

5. Fotobioreaktor (1) sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 4, **që karakterizohet në atë që** një hyrje (14a) për gazimin me pajisje (8) sigurohet për pjesën e sipërme (3a) të lidhur me tubin e poshtëm (3b) përmes pjesës lidhëse (7), dhe se një tjetër hyrje (14b) sigurohet për gazimin me pajisje (8) për tubin e poshtëm (3b) të lidhur me pjesën e sipërme (3a) nga pjesa lidhëse (7).

6. Fotobioreaktor (1) sipas pretendimit 5, **që karakterizohet në atë që** të paktën një nga hyrjet për gazin (14a, 14b) sigurohet në pjesën lidhëse (7).

7. Fotobioreaktor (1) sipas pretendimit 5 ose 6, **që karakterizohet në atë që** ai është dezignuar në mënyrë të tillë që në gjendje operimi, axhitimi ose rrjedhja e substancës kulturë (4) shkaktohet në mënyrë substanciale nga bulëzat e gazit (10) që ngrihen në substancën kulturë (4).

8. Fotobioreaktor (1) sipas pretendimit 7, **që karakterizohet në atë që** ai është dizenuar në një mënyrë të tillë që në gjendjen operuese, një rrjedhje sipas formës të substancës kulturë (4) përmes pjesëve të sipërme (3a) dhe tubave të poshtëm (3b) arrihet, në atë që substanca kulturë (4) në pjesën e sipërme (3a) të lidhur me tubin e poshtëm (3b) nëpërmjet pjesës lidhëse (7) gazohet më fortë se sa në tubin e poshtëm (3b).

9. Një metodë për kultivimin e mikroorganizmave fototrofike, që përmban ekspozimin e një fotobioreaktori (1) për të ndriçuar, ku fotobioreaktori (1) është pajisur me një element reaktor (2) që përmban një tërësi pjesësh të sipërme (3a) dhe tuba të poshtëm (3b) për substancë kulturë të lëngshme (4) që përmban mikroorganizma, dhe një shpërndarës (5), ku pjesët e sipërme (3a) dhe tubat e poshtëm (3b) secili janë të lidhur në një mënyrë që lejon lëng-kalimin në fundin e tyre të sipërm (6) tek shpërndarësi (5), ku të paktën njëra prej pjesëve të sipërme (3a) dhe njëri prej tubave të poshtëm (3b) janë të lidhur gjithashtu me njëri tjetrin në një mënyrë që lejon lëng-kalimin nga një pjesë lidhëse (7), dhe ku fotobioreaktori (1) në pjesët e sipërme (3a) dhe në tubat e poshtëm (3b) përmban substancë kulturë të lëngshme (4) që ka mikroorganizma, substancë kulturë e cila është pjesërisht e gazuar, **që karakterizohet në atë që** në shpërndarës (5), të dyja substanca kulturë e lëngshme (4) që ka mikroorganizma dhe, substanca kulturë e mësipërme (4), një hapësirë gazi (9) janë prezent, ku në shpërndarës (5), formohet një ndërfaqe (11) ndërmjet substancës kulturë (4) dhe hapësirës së gazit (9), dhe hapësira e gazit (9) mer bulëza gazi (10) që ngrihen nga substanca kulturë (4).

10. Metodë sipas pretendimit 9, **që karakterizohet në atë që** fotobioreaktori është fotobioreaktor sipas njërit prej pretendimeve 1 deri 8.

11. Metodë sipas pretendimit 9 ose 10, **që karakterizohet në atë që** substanca kulturë (4) rrjedh sipas formës përmes pjesëve të sipërme (3a) dhe tubave të poshtëm (3b).

12. Metodë sipas njërit prej pretendimeve 8 deri 11, **që karakterizohet në atë që** sipërfaqja e brendshme e shpërndarësit (5) pastrohet nga pajisja lëvizëse mirëmbajtëse (13), preferimisht në intervale kohe të paravendosura.

(11) **10527**

(97) EP3043785 / 25/08/2021

(96) 14793319.6 / 12/09/2014

(22) 19/10/2021

(21) AL/P/ 2021/770

(54) **APLIKIMI I R-KETAMINËS DHE KRIPËS SË SAJ SI MEDIKAMENTE**

16/12/2021

(30) 2013190066 13/09/2013 JP

(71) National University Corporation Chiba University

1-33, Yayoi-cho Inage-ku, Chiba-shi, Chiba 267-8522, JP

(72) HASHIMOTO, Kenji (c/o Center for Forensic Mental Health Chiba University 1-8-1 Inohana Chuo-ku, Chiba-shi Chiba 260-8670)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj për përdorim në trajtimin e një

simptome depressive, trajtimi që përfshin administrimin e R(-)-ketaminës ose kripës farmaceutikisht të

pranueshme të saj te një subjekt, ku subjekti ka qenë diagnostikuar me të pasurit e një simptome

depressive, në një sasi efektive për të trajtuar simptomën depressive,

ku R(-)-ketamina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj nuk përmban S(+)-ketaminë ose një kripë

farmakologjikisht të pranueshme të saj, dhe

ku simptoma depressive shoqëron depresionin në fëmijë ose të rritur, çrregullimin obsesiv-kompulsiv, ose çrregullimin e stresit post-traumatik.

2. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 1, ku simptoma depressive është depresioni i humorit, ulja e motivimit, ankthi, pagjumësia, anoreksia, ose ide vetëvrasëse.

3. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 1, ku subjekti ka qenë diagnostikuar me depresion në fëmijë ose të rritur.

4. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 1, ku subjekti ka qenë diagnostikuar me çrregullimin obsesiv-kompulsiv.

5. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas pretendimit 1, ku subjekti ka qenë diagnostikuar me çrregullimin e stresit posttraumatik.

6. Një kompozim farmaceutik për përdorim në trajtimin e një simptomë depressive, trajtimi që përfshin administrimin e kompozimit farmaceutik te një subjekt, ku kompozimi farmaceutik përfshin R(-)-ketaminën ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj në një sasi efektive për të trajtuar një simptomë depressive, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm, dhe nuk përmban S(+)-ketaminën ose një kripë farmakologjikisht të pranueshme të saj, dhe ku subjekti ka qenë diagnostikuar me të pasurit e një simptomë depressive, ku simptoma depressive shoqëron depresionin në fëmijë ose të rritur, çrregullimin obsesiv-kompulsiv, ose çrregullimin e stresit post-traumatik.

7. Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 6, ku subjekti ka qenë diagnostikuar me depresion në fëmijë ose të rritur.

8. Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 6, ku subjekti ka qenë diagnostikuar me çrregullimin obsesiv-kompulsiv.

9. Kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 6, ku subjekti ka qenë diagnostikuar me çrregullimin e stresit posttraumatik.

10. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 6-9, ku kompozimi ose R(-)-ketamina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është administruar në mënyrë orale.

11. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 10, ku kompozimi ose R(-)-ketamina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është administruar si një tabletë, një kapsulë, një tabletë e veshur, një hape, ose një lëng.

12. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 1-5, ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas çdo njërit prej pretendimeve 6-9, ku kompozimi ose R(-)-ketamina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është administruar në mënyrë parenterale.

13. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 12, ku kompozimi ose R(-)-ketamina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është administruar me anë të injeksionit intravenoz, injeksionit intramuskular, injeksionit subkutan, në mënyrë transmukozale, në mënyrë rektale, ose në mënyrë transdermale.

14. R(-)-ketamina ose një kripë farmakologjikisht e pranueshme e saj ose kompozimi farmaceutik për përdorim sipas pretendimit 13, ku kompozimi ose R(-)-ketamina ose kripa farmaceutikisht e pranueshme e saj është administruar në mënyrë transdermale duke përdorur një fashë, një liniment ose një xhel.

(11) **10512**

(97) EP3157677 / 01/09/2021

(96) 15733834.4 / 15/06/2015

(22) 19/10/2021

(21) AL/P/ 2021/771

(54) **PROCES PËR TË AKTIVIZUAR KATALISTËT HIDROTRAJTUES**

02/12/2021

(30) 1455590 18/06/2014 FR

(71) Arkema France

420, rue d'Estienne d'Orves, 92700 Colombes, FR

(72) HUMBLLOT, Francis (720 route de Tus, F-64300 Lanneplaa)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Proces aktivizimi *in-situ* prej të paktën një katalisti hidrotrajtues që përfshin të paktën:

- 1) një hap ngarkimi të paktën një katalisti hidrotrajtues në një reaktor hidrotrajtues; pastaj
- 2) një hap injektimi të një ngarkese të lëngët për t'u hidrotrajtuar me një përmbajtje sulfuri ndërmjet 0,01 % dhe 20 % të peshës në temperatura nga 120 °C në 350 °C; pastaj
- 3) një hap sulfurimi të katalistit hidrotrajtues në fjalë në praninë e një agjenti sulfurimi; dhe
- 4) një hap pasivizimi të katalistit hidrotrajtues në fjalë në praninë e të paktën një përbërjeje azoti që ka të paktën dy, preferohet të paktën tre dhe preferohet më shumë të paktën katër nga karakteristikat e mëposhtme:
 - a) një përmbajtje peshe azoti që luhatet nga 15 në 35 % të peshës, preferohet nga 20 në 35 %, preferohet më shumë nga 20 në 30 %, dhe më me avantazh nga 20 në 25 % të peshës së përbërjes totale të azotit;
 - b) një numër atomesh azoti që luhaten nga 2 në 20, preferohet nga 2 në 15, preferohet më shumë nga 2 në 10, preferohet edhe më shumë të luhatet nga 2 në 5 për molekulë, me avantazh dy atome azoti për molekulë;
 - c) një pikë vlimi nga 140 °C në 300 °C, preferohet nga 140 °C në 250 °C, preferohet më shumë nga 140 °C në 200 °C, preferohet edhe më shumë nga 140 °C në 175 °C; dhe
 - d) përbërja e azotit në fjalë të jetë në formë të lëngët në temperaturë ambienti dhe në presion atmosferik

që kuptohet se karakteristika b) është gjithnjë e pranishme.

2. Procesi sipas pretendimit 1, ku hapi i sulfurimit dhe hapi i pasivizimit kryhen në të njëjtën kohë.
3. Procesi sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku përbërja e azotit injektohet në një fazë të lëngët ose në një fazë të gaztë, preferohet në një fazë të lëngët.
4. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku përbërja e azotit injektohet me një përmbajtje që luhatet nga 0,01 % në 20 % të peshës, preferohet nga 0,01 % në 10 % të peshës, preferohet edhe më shumë nga 0,01 % në 5 % të peshës, në lidhje me peshën totale të katalistit hidrotrajtues.
5. Procesi sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku, gjatë hapat të sulfurimit, agjenti i sulfurimit zgjidhet nga sulfidi i hidrogjenit, sulfidi i karbonit, disulfidi dimetil (DMDS), sulfidi dimetil, merkaptanë,

tiofenë dhe derivate, polisulfure alkile dhe polisulfure dialkile, dhe preferohet që agjenti i sulfurimit të jetë DMDS.

6. Procesi sipas secilit prej pretendimeve pararendëse, ku përbërja e azotit ka për më tej një masë molare që luhetet nga 80 g.mol⁻¹ në 300 g.mol⁻¹, preferohet të luhetet nga 100 g.mol⁻¹ në 250 g.mol⁻¹, preferohet edhe më shumë të luhetet nga 100 g.mol⁻¹ në 200 g.mol⁻¹, me avantazh të luhetet nga 120 g.mol⁻¹ në 150 g.mol⁻¹; këtu e tutje përmendet si karakteristika e).

7. Procesi sipas secilit prej pretendimeve pararendëse, ku përbërja e azotit ka një karakteristikë f) të atillë që përbërja azotit të mos përmbajë grup aromatik apo ciklik.

8. Procesi sipas secilit prej pretendimeve pararendëse, ku përbërja e azotit zgjidhet nga N,N'-dietil-1,3-propanediaminë (DEAPA), tetrametil-1,3-propanediaminë (TMPDA), N-metil-1,3-propanediaminë, N,N'-dibutil-1,3-propanediaminë, N-(3-dimetilaminopropil)propan-1,3-diaminë (DMAPAPA), N-(3-aminopropil)-1,3-propanediaminë, N,N'-1,2-etanedi-ilbis-1,3-propanediaminë, N-(aminopropil)dietanolaminë (APDEA) dhe përzierjet e tyre.

(11) **10513**

(97) EP3558955 / 11/08/2021

(96) 17832646.8 / 21/12/2017

(22) 19/10/2021

(21) AL/P/ 2021/772

(54) **BENZIZOTIAZOL, IZOTIAZOLO[3,4-B]PIRIDIN, KUINAZOLIN, FTALAZIN, PIRIDO[2,3-D]PIRIDAZIN DHE DERIVATE PIRIDO[2,3-D]PYRIMIDIN SI FRENUES TË KRAS G12C PËR TRAJTIMIN E KANCERIT TË MUSHKËRIVE, PANKREATIK OSE KOLOREKTAL**

02/12/2021

(30) 201662438334 P 22/12/2016 US

(71) Amgen Inc.

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

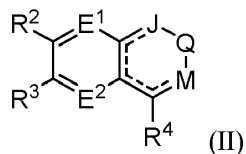
(72) BOOKER, Shon (15243 Camarillo Street, Sherman Oaks, California 91403); KOPECKY, David John (1300 N. Street NW Apt.415, Washington, District of Columbia 20005); CEE, Victor J. (2881 Capella Way, Thousand Oaks, California 91362); LOPEZ, Patricia (5614 Le Sage Avenue, Woodland Hills, California 91367); LANMAN, Brian Alan (6000 De Soto Avenue 305, Woodland Hills, California 91367); PICKRELL, Alexander J. (4435 Regents Court, Westlake Village, California 91361); REED, Anthony B. (3031 Charlotte Street, Newbury Park, California 91320); YANG, Kevin C. (8871 Camino Real Avenue, San Gabriel, California 91775); WANG, Hui-Ling (822 Lynnmere Drive, Thousand Oaks, California 91360); ASHTON, Kate (4435 Regents Court, Westlake Village, California 91361); TEGLEY, Christopher M. (804 87th Street, Daly City California 94015)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një përbërje që ka një strukturë të formulës (II)



ku

E^1 dhe E^2 janë secila në mënyrë të pavarur N ose CR^1 ;

J është N, NR^{10} , ose CR^{10} ;

M është N, NR^{13} , ose CR^{13} ;

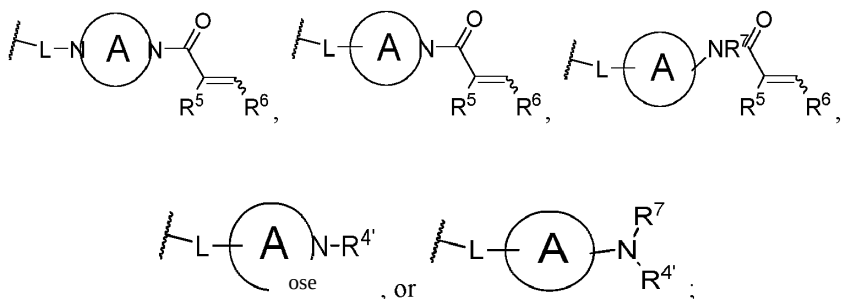
është një lidhje e vetme ose e dyfishtë sipas nevojës për t'i dhënë secilit atom valencën e tij normale;

R^1 është në mënyrë të pavarur H, hidroksi, C_{1-6} alkil, C_{1-4} haloalkil, C_{1-4} alkoksi, $NH-C_{1-4}$ alkil, $N(C_{1-4}alkil)_2$, ciano, ose halo;

R^2 është halo, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, ose', $N(R')_2$, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil, C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil, aril, heteroaril, C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, ose C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heteroaril, dhe secila R' është në mënyrë të pavarur H, C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-14} cikloalkil, C_{2-14} heterocikloalkil, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil, aril, ose heteroaril, ose dy zëvendësues të R' , së bashku me atomin e azotit me të cilin janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 3-7 anëtarë;

R^3 është halo, C_{1-3} alkil, C_{1-2} haloalkil, C_{1-3} alkoksi, C_{3-4} cikloalkil, C_{2-14} heterocikloalkil, C_{2-3} alkenil, C_{2-3} alkinil, aril, ose heteroaril;

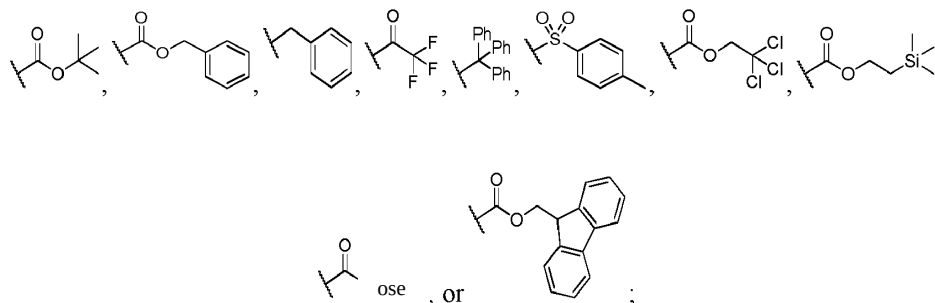
R^4 është



unaza A është një unazë monociklike me 4-7 anëtarë ose një unazë biciklike, e mbushur, e shkrirë ose spiro me 6-11 anëtarë, ku unaza A zëvendësohet në mënyrë opsionale me një deri në tre zëvendësues të zgjedhur nga alkil, alkenil, alkinil, hidroksialkil, acid karboksilik ose ester, haloalkil, alkilamine, $C(O)NH_2$, okso, halo, ciano dhe izociano;

L është një lidhje, C_{1-6} alkilen, $-O-C_{0-5}$ alkilen, $-S-C_{0-5}$ alkilen, ose $-NH-C_{0-5}$ alkilen, dhe për C_{2-6} alkilen, $-O-C_{2-5}$ alkilen, $-S-C_{2-5}$ alkilen, dhe $NH-C_{2-5}$ alkilen, një atom karbon i grupit alkilen group mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me O, S, ose NH;

R^4 që ka një strukturë të zgjedhur nga H, C_{1-8} alkil, C_{2-8} alkinil, C_{1-6} alkilen-O- C_{1-4} alkil, C_{1-6} alkilen-OH, C_{1-6} haloalkil, cikloalkil, heterocikloalkil, C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil, aril, heteroaril, C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, ose i zgjedhur nga



R^5 dhe R^6 janë secila në mënyrë të pavarur H, halo, C_{1-6} alkil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} alkilen-O- C_{1-4} alkil, C_{1-6} alkilen-OH, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkilenamine, C_{0-6} alkilen-amide, C_{0-3} alkilen-C(O)OH, C_{0-3} alkilen-C(O)OC $_{1-4}$ alkil, C_{1-6} alkilen-O-aril, C_{0-3} alkilen-C(O) C_{1-4} alkilen-OH, cikloalkil, heterocikloalkil, aril, heteroaril, C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil, C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heteroaril, ose ciano, ose R^5 dhe R^6 , së bashku me atomet me të cilat janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 4-6 anëtarë;

R^7 është H ose C_{1-8} alkil, ose R^7 dhe R^5 , së bashku me atomet me të cilat janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 4-6 anëtarë;

Q është CR^8R^9 , $C=CR^8R^9$, $C=O$, $C=S$, ose $C=NR^8$;

R^8 dhe R^9 janë secila në mënyrë të pavarur H, C_{1-3} alkil, hidroksi, C_{1-3} alkoksi, ciano, nitro, ose C_{3-6} cikloalkil, ose R^8 dhe R^9 , të marra së bashku me atomin e karbonit me të cilin janë bashkangjitur, mund të formojnë një unazë me 3-6 anëtarë;

R^{10} është C_{1-8} alkil, C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, C_{0-3} alkilen- C_{3-14} heteroaril, C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil, C_{1-6} alkoksi, O- C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, O- C_{0-3} alkilen- C_{3-14} heteroaril, O- C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, O- C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil, NH- C_{1-8} alkil, N(C_{1-8} alkil) $_2$, NH- C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, NH- C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heteroaril, NH- C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, NH- C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil, halo, ciano, ose C_{1-6} alkilen-amine; dhe

R^{13} është C_{1-6} alkil, C_{1-6} haloalkil, C_{1-6} alkilenamine, ose C_{3-14} cikloalkil; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, me kushtin që

- (1) kur J është NR^{10} , M është N ose CR^{13} ;
- (2) kur M është NR^{13} , J është N ose CR^{10} ;
- (3) kur J është CR^{10} , M është N ose NR^{13} ; dhe
- (4) kur M është CR^{13} , J është N ose NR^{10}

ku një pjesë alkil, alkilen alkenil, alkinil, alkoksi zëvendësohet në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga halo, trifluorometil, trifluorometoksi, hidroksi, alkoksi,

nitro, ciano, alkilamino, C₁₋₈alkil, C₂₋₈alkenil, C₂₋₈alkinil, -NC, amino, -CO₂H, -CO₂C₁₋₈alkil, -OCOC_{1-C}salkil, C₃₋₁₀ cikloalkil, C₃₋₁₀heterocikloalkil, C₅₋₁₀aril, dhe C₅₋₁₀heteroaril;

një pjesë aril zëvendësohet në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga halo, C₁₋₈alkil, C₂₋₈alkenil, C₂₋₈alkinil, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alkoksi, amino, -CO₂H, -CO₂C₁₋₈alkil, -OCOC_{1-C}salkil, C₃₋₁₀ cikloalkil, C₃₋₁₀heterocikloalkil, C₅₋₁₀aril, dhe C₅₋₁₀heteroaril;

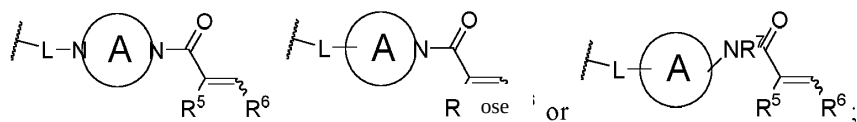
një pjesë heteroaril, cikloalkil, ose heterocikloalkil zëvendësohet në mënyrë opsionale me një ose më shumë zëvendësues në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga halo, C₁₋₈alkil, C₂₋₈alkenil, C₂₋₈alkinil, -OCF₃, -NO₂, -CN, -NC, -OH, alkoksi, amino, -CO₂H, -CO₂C₁₋₈alkil, -OCOC_{1-C}salkil, C₃₋₁₀cikloalkil, C₃₋₁₀heterocikloalkil, C₅₋₁₀aril, dhe C₅₋₁₀heteroaril.

2. Përbërja e pretendimit 1 ku:

R¹ është në mënyrë të pavarur H, hidroksi, C₁₋₄alkil, C₁₋₄haloalkil, C₁₋₄alkoksi, NH-C₁₋₄alkil, N(C₁₋₄alkil)₂, ciano, ose halo;

R³ është halo, C₁₋₃alkil, C₁₋₂haloalkil, C₁₋₃alkoksi, C₃₋₄cikloalkil, C₂₋₃alkenil, C₂₋₃alkinil, aril, ose heteroaril;

R⁴ është



dhe

L është një lidhje, C₁₋₆alkilen, -O-C₀₋₅alkilen, -S-C₀₋₅alkilen, ose -NH-C₀₋₅ alkilen, dhe për C₂₋₆alkilen, -O-C₂₋₅alkilen, -S-C₂₋₅alkilen, dhe NH-C₂₋₅ alkilen, një atom karboni i grupit mund të zëvendësohet në mënyrë opsionale me O, S, ose NH

3. Përbërja e pretendimit 1 ose 2, ku kur Q është C=O; dhe E¹ dhe E² janë secila CR¹; atëherë njëra

(1) R¹⁰ është C₁₋₃alkilen-C₆₋₁₄aril, C₁₋₃alkilen-C₃₋₁₄heteroaril, C₀₋₃alkilen-C₃scikloalkil, C₁₋₃alkilen-C₂₋₇heterocikloalkil, ose halo; ose

(2) R¹³ është C₁₋₃haloalkil ose C₃₋₅cikloalkil.

4. Përbërja e pretendimit 1 ose 2, ku:

a) J është NR¹⁰ dhe M është CR¹³; ose

- b) J është CR^{10} dhe M është NR^{13} ; ose
- c) J është N dhe M është NR^{13} ; ose
- d) J është NR^{10} dhe M është N.

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

- a) Q është $C=O$; ose
- b) Q është $C=S$; ose
- c) Q është $C=NR^8$; në mënyrë opsionale ku R^8 është C_{1-2} alkil.

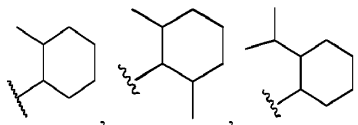
6. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku Q është CR^8R^9 ose $C=CR^8R^9$; në mënyrë opsionale ku R^8 dhe R^9 , të marra së bashku me atomin e karbonit me të cilin janë bashkangjitur, formojnë një unazë me 3-4 anëtarë ose ku R^8 është C_{1-2} alkil dhe R^9 është H.

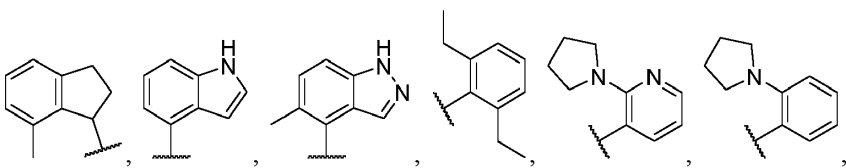
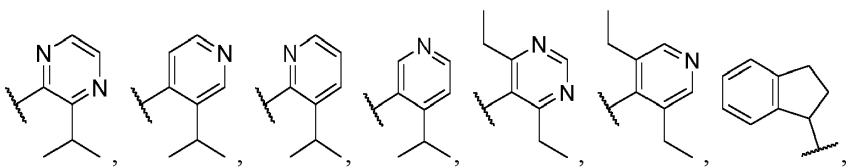
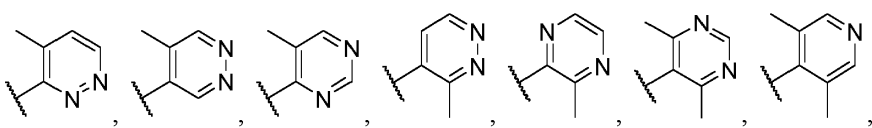
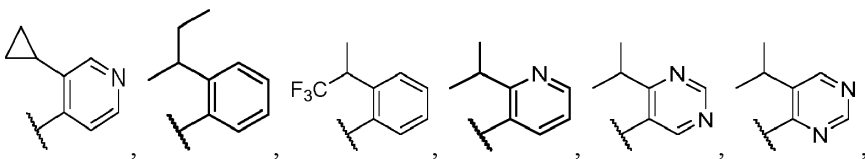
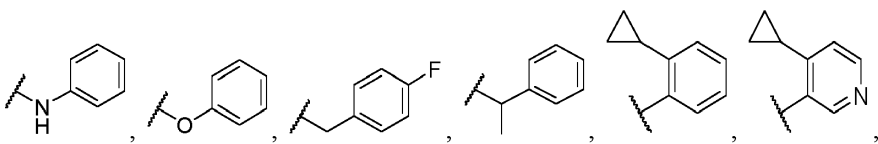
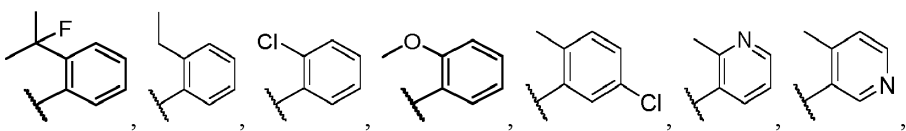
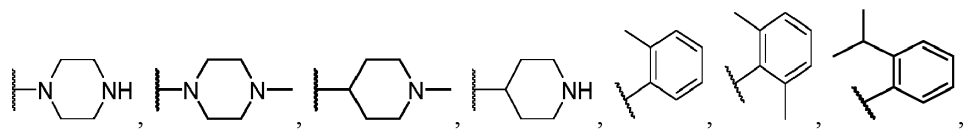
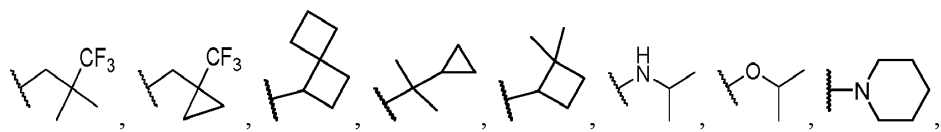
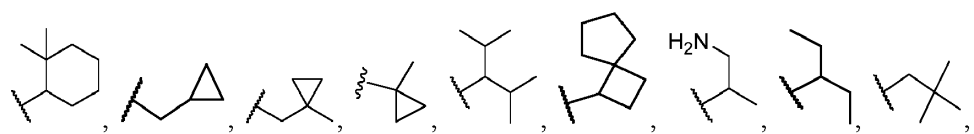
7. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 6, ku secila prej E^1 dhe E^2 është CR^1 ose secila prej E^1 dhe E^2 është N.

8. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1, 2, 4, 5 dhe 6 ku E^1 është CR^1 dhe E^2 është N ose E^1 është N dhe E^2 është CR^1 .

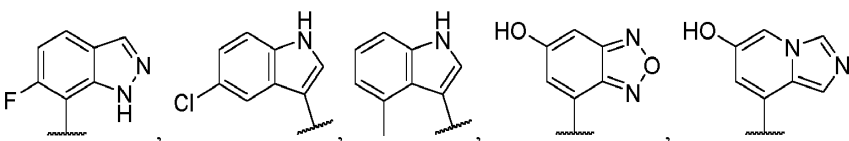
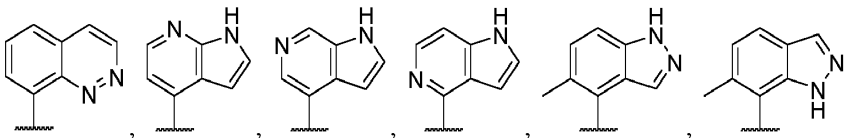
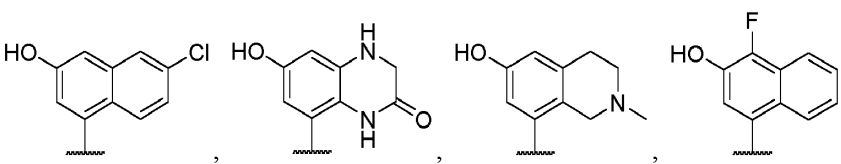
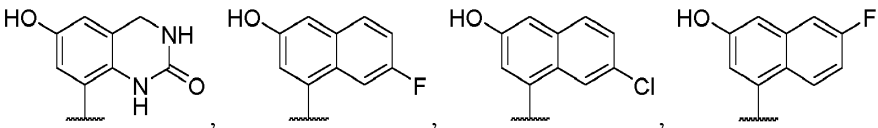
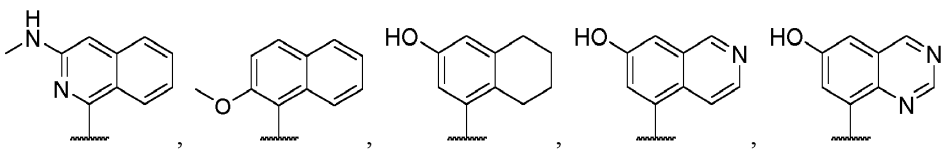
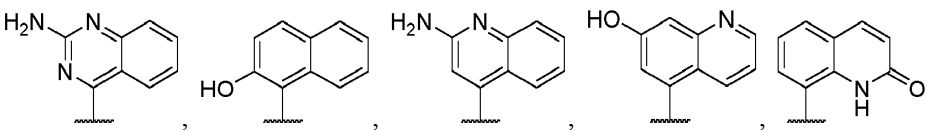
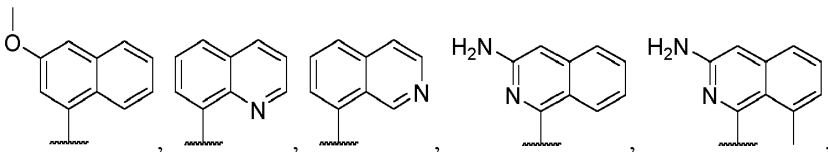
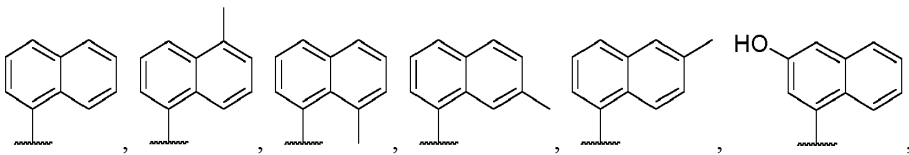
9. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku:

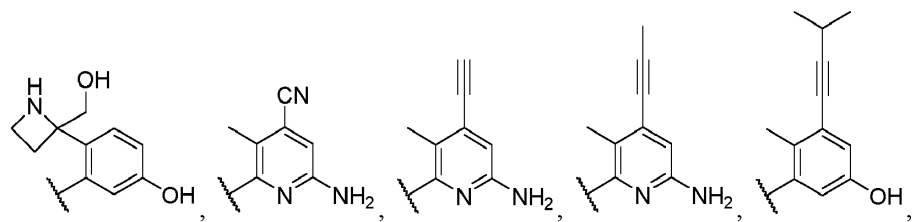
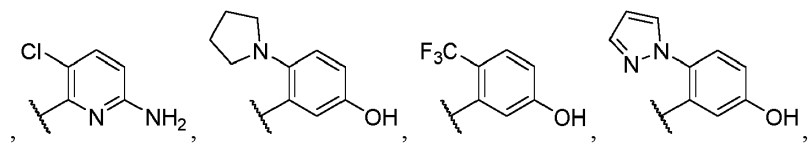
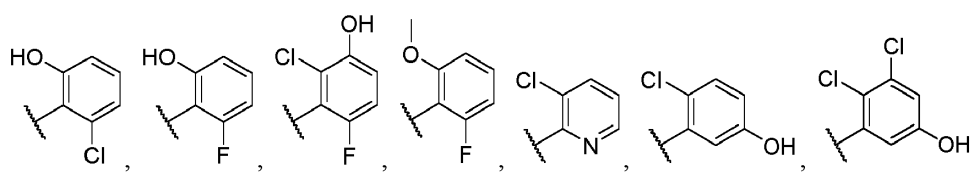
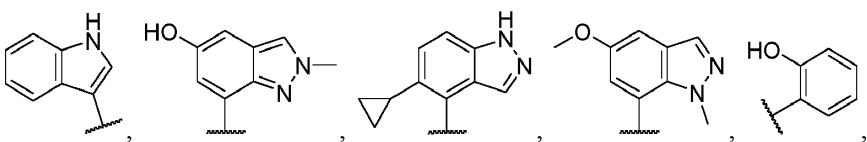
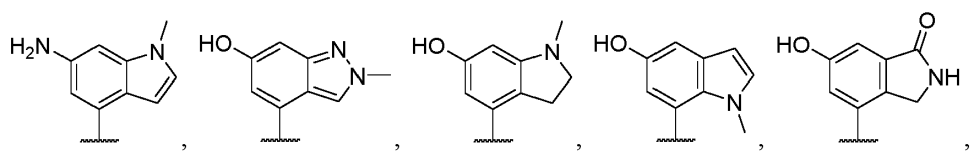
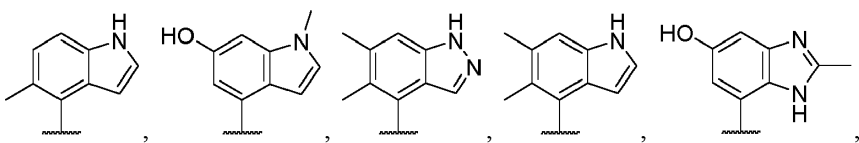
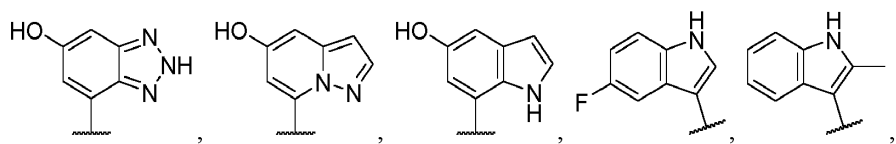
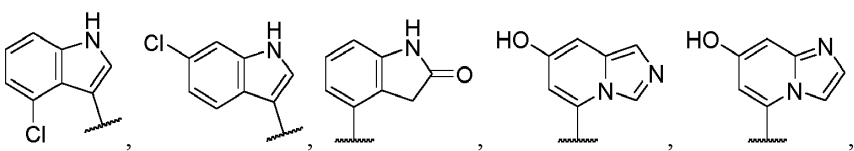
- a) R^{10} është C_{1-6} alkil, aril, heteroaril, C_{3-14} cikloalkil, C_{2-14} heterocikloalkil, C_{1-4} alkoksi, O- C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, O- C_{0-3} alkilen- C_{3-14} heteroaril, O- C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, O- C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil, NH- C_{1-8} alkil, $N(C_{1-8}alkil)_2$, NH- C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, NH- C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heteroaril, NH- C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, ose NH- C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil; ose
- b) R^{10} është C_{1-8} alkil, C_{0-3} alkilen- C_{6-14} aril, C_{0-3} alkilen- C_{3-14} heteroaril, C_{0-3} alkilen- C_{3-14} cikloalkil, C_{0-3} alkilen- C_{2-14} heterocikloalkil, C_{1-6} alkilen-amine; ose
- c) R^{10} është zgjedhur nga grupi i përbërë prej *i*-Pr, *t*-Bu, fenil, benzil, OCH_3 , Cl, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil,

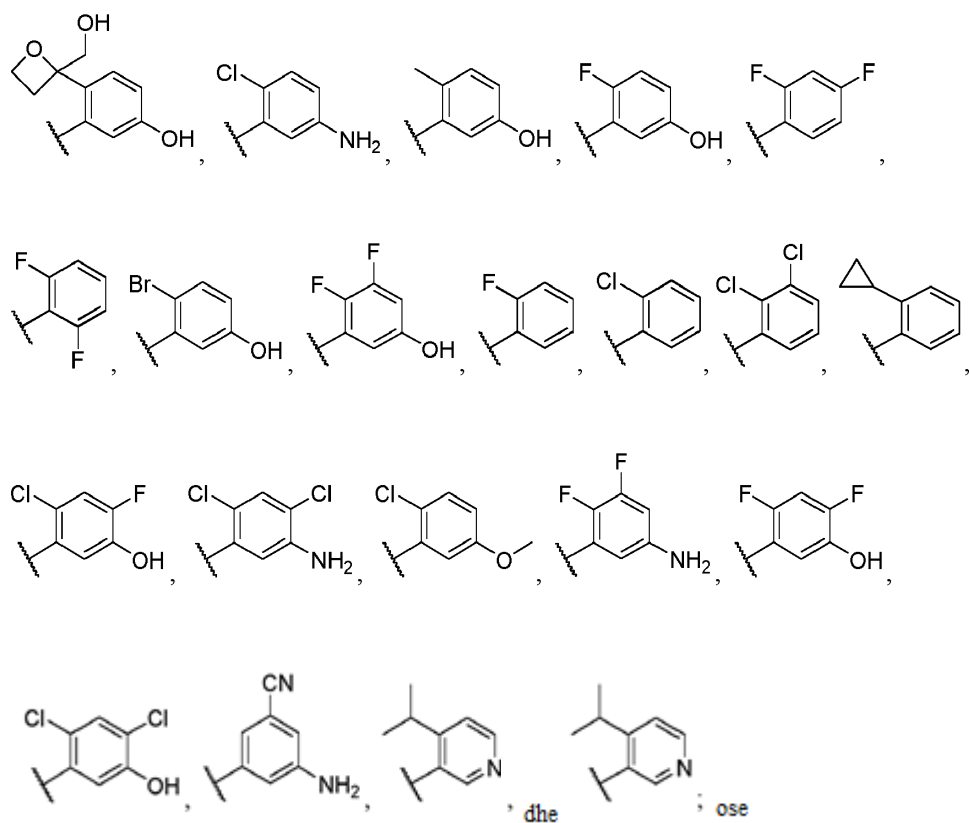




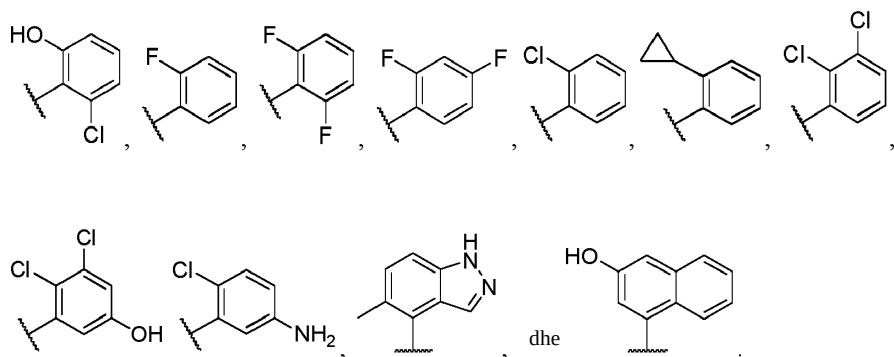
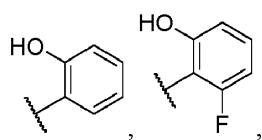
cinnolinil, imidazopiridil, pyrazolopiridil, kuinolinil, izokuinolinil, kuinazolinil, kuinazolinonil, indolinonil, izoindolinonil, tetrahidronaptil, tetrahidrokuinolinil, ose tetrahidroizokuinolinil; ose c) R² është zgjedhur nga grupi i përbërë prej Cl, Br, CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, fenil,







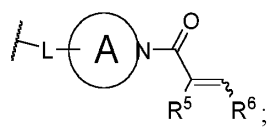
d) R² është zgjedhur nga grupi i përbërë prej bromin,



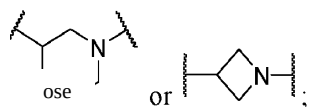
12. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku R³ është halo, C₁₋₂alkil ose C₁₋₂haloalkil; në mënyrë opsionale ku R³ është Cl, metil, ose CF₃.

13. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku:

a) R⁴ është

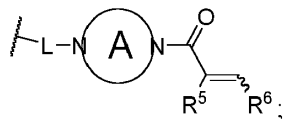


në mënyrë opsionale ku unaza A është

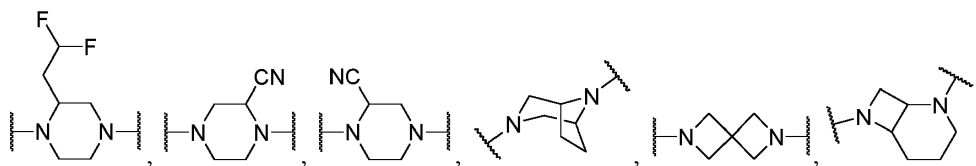
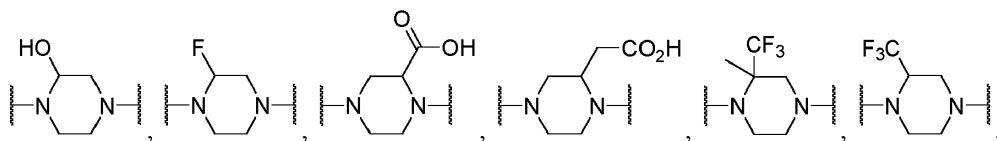
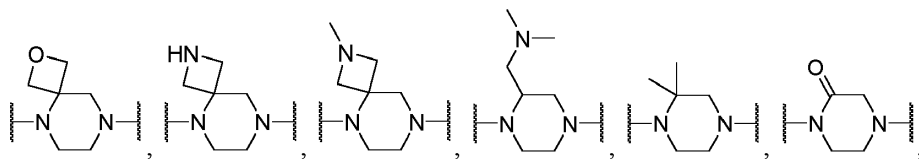
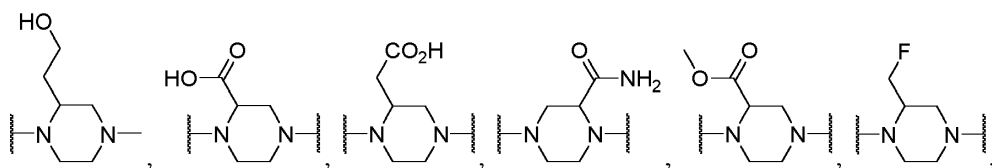
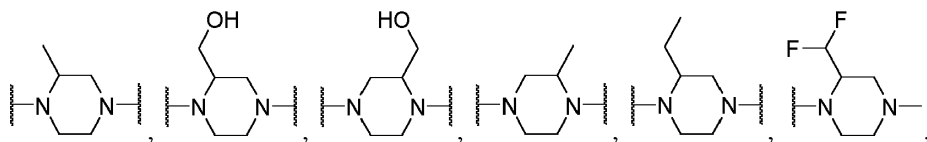
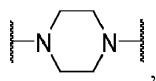


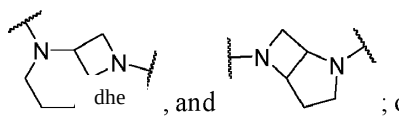
ose

b) R⁴ është



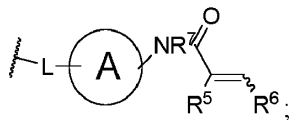
në mënyrë opsionale ku unaza A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej





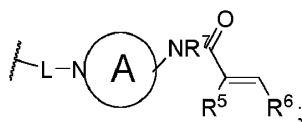
ose

c) R^4 është

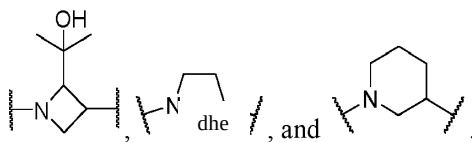
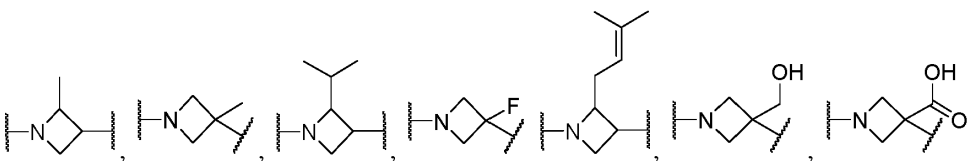
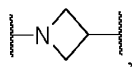


ose

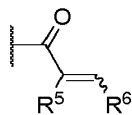
d) R^4 është



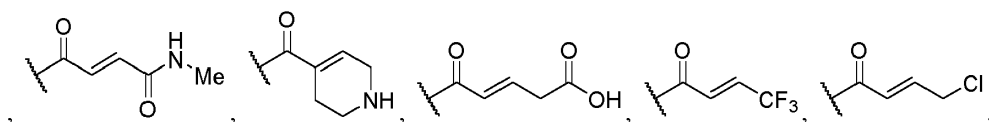
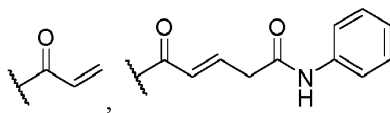
në mënyrë opsionale ku unaza A është zgjedhur nga grupi i përbërë prej

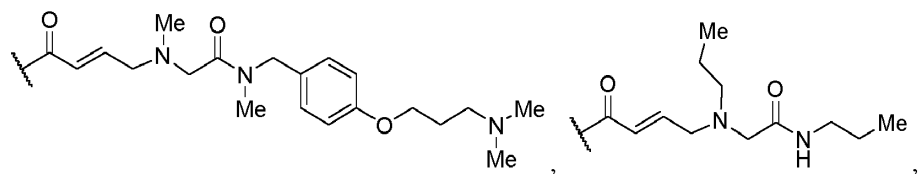
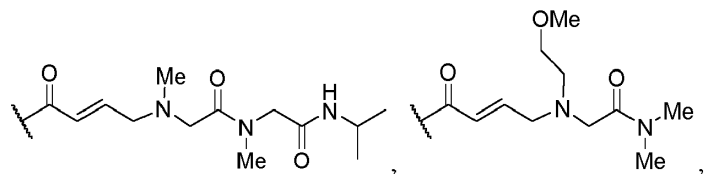
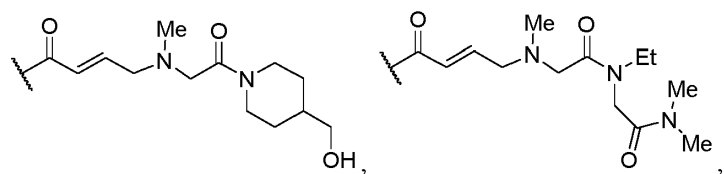
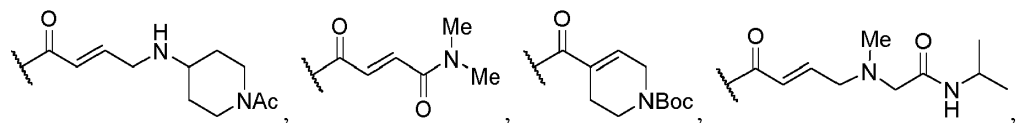
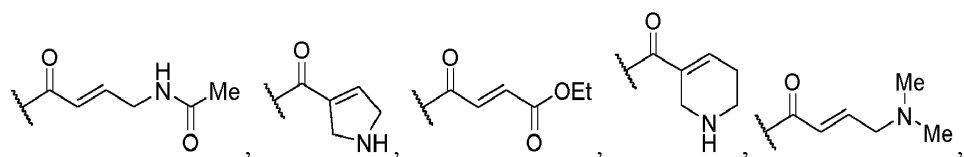
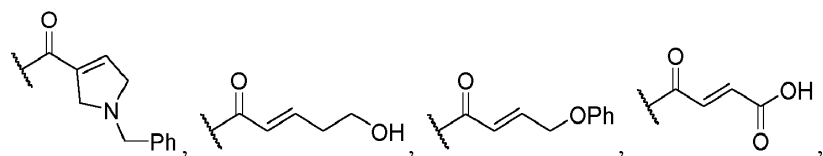
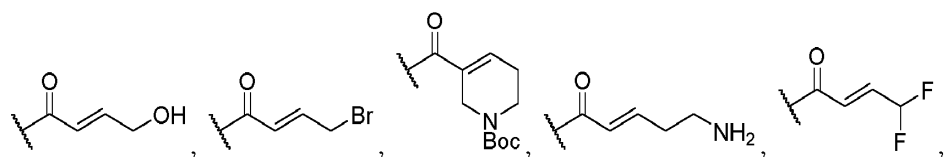
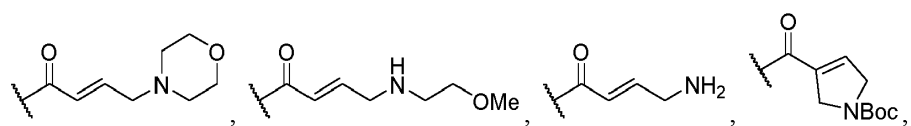
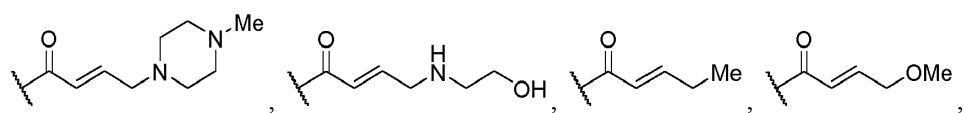


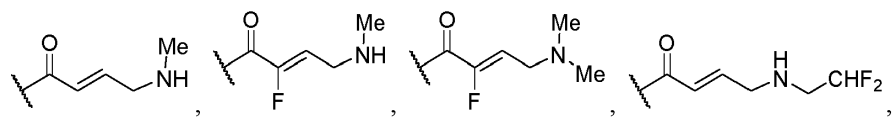
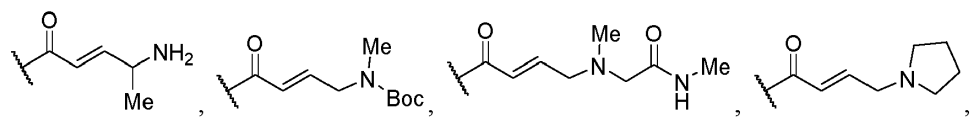
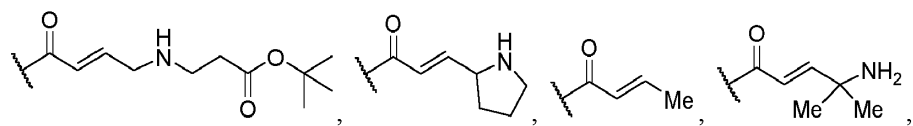
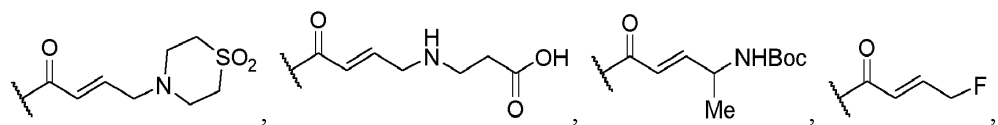
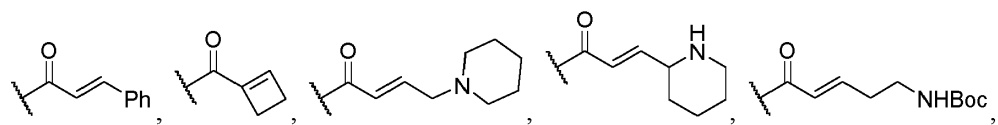
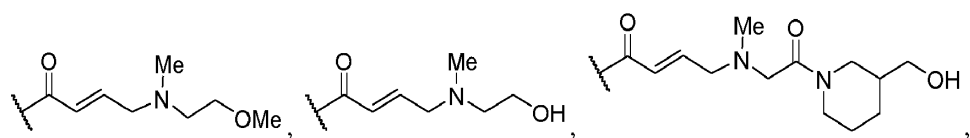
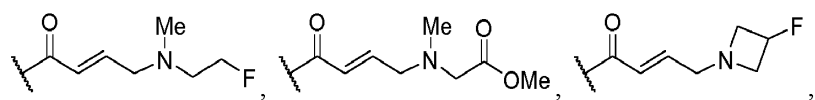
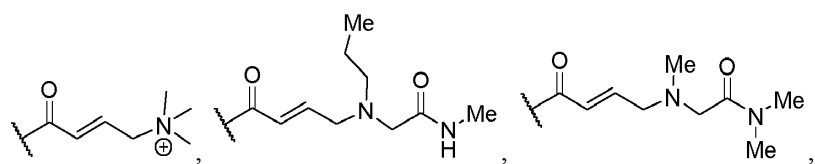
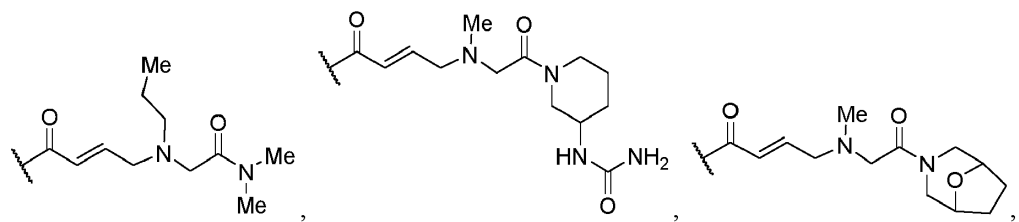
14. Përbërja e pretendimit 13, ku

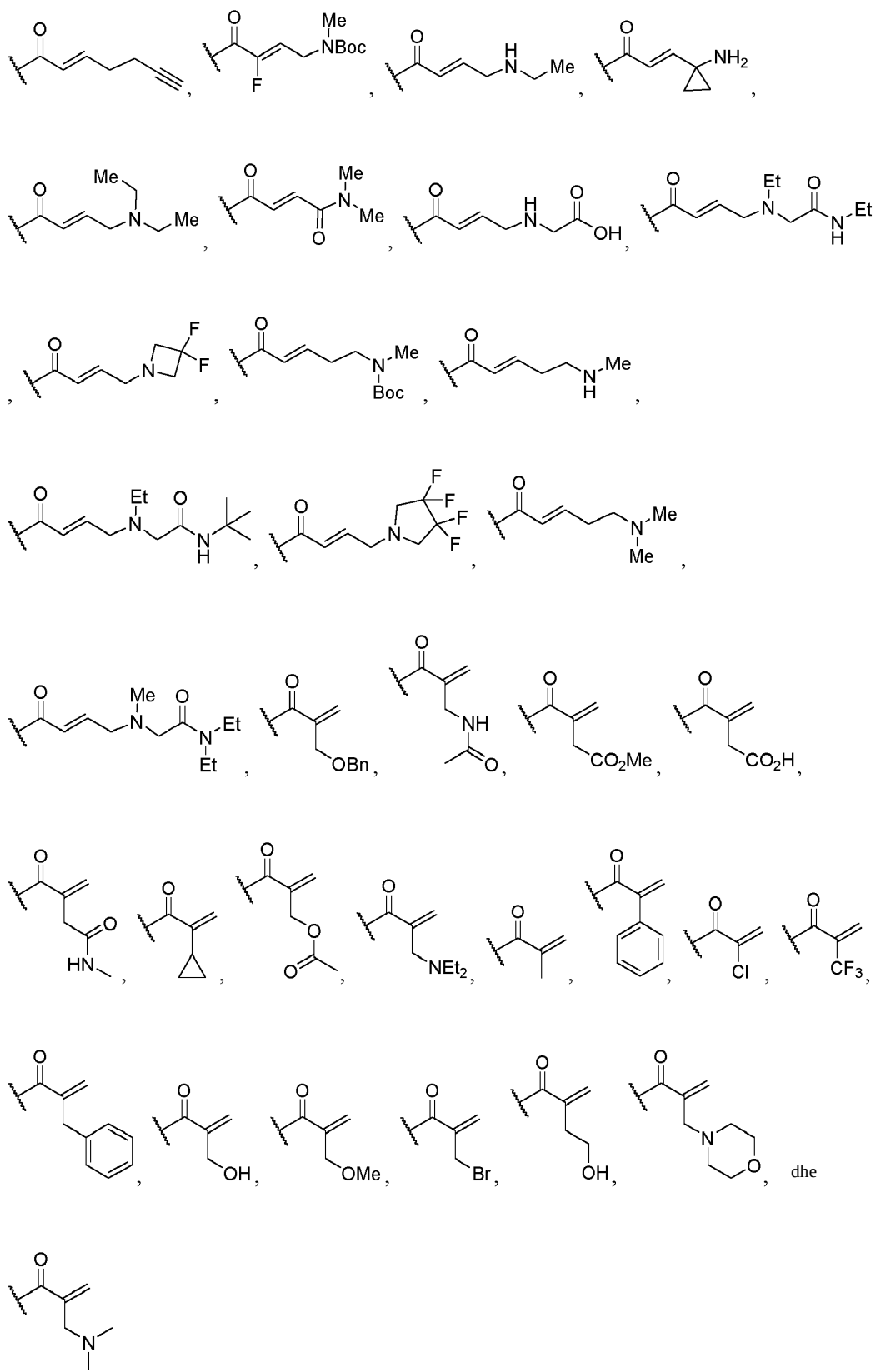


është zgjedhur nga grupi i përbërë prej









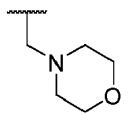
15. Përbërja e pretendimit 13 ose 14, ku L është një lidhje, C₁₋₂alkilen, O, S, ose NH.

16. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 15, ku unaza A përfshin piperidinil, piperazinil, pirrolidinil, ose azetidinil;
në mënyrë opsionale ku unaza A përfshin piperidinil.

17. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku:

a) R^5 është H ose halo; ose

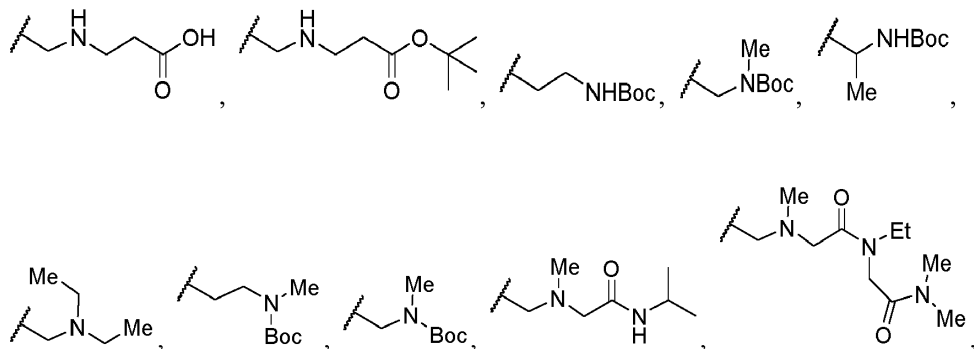
b) R^5 është H, Br, Cl, F, CN, CH₃, CF₃, CH₂Br, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂OCH₂fenil, ciklopropil, fenil, CH₂fenil, CH₂OCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂N(CH₂CH₃)₂, CH₂CO₂H, CH₂CO₂CH₃, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂C(O)NHCH₃, CH₂OC(O)CH₃, ose

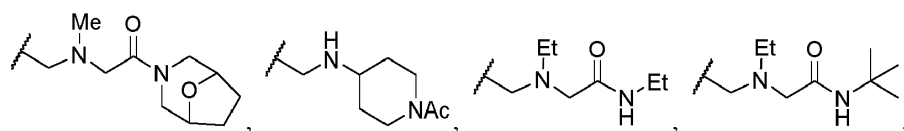
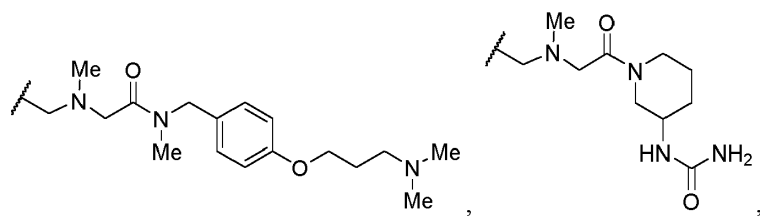
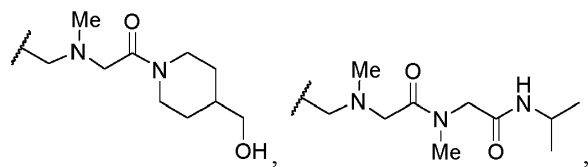
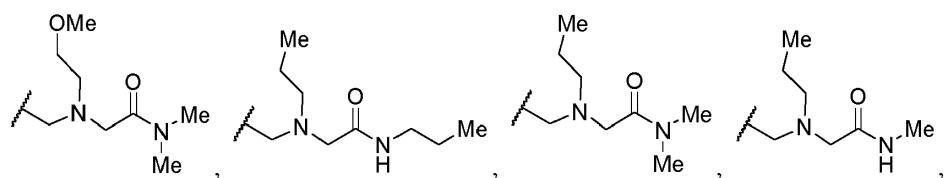


18. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13 dhe 15 deri në 17, ku:

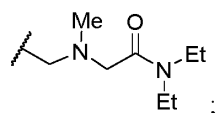
a) R^6 është H, C₁₋₃alkil, C₁₋₃alkilen-O-C₁₋₂alkil, C₁₋₃alkilen-OH, C₁₋₃haloalkil, C₁₋₃alkilen-amine, C₀₋₃alkilen-amide, C₀₋₁alkilen C(O)OC₁₋₃alkil, C₀₋₁alkilen-C₂₋₇heterocikloalkil, C₀₋₁alkilen-C₃₋₈cikloalkil, ose C₀₋₃alkilen-C₆₋₁₄aril;

në mënyrë opsionale ku R^6 është C₁₋₃alkilen-amine ose C₁₋₃ alkilen-amide dhe është zgjedhur nga grupi i përbërë prej CH₂NH₂, CH(CH₃)NH₂, CH(CH₃)₂NH₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂NHCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, CH₂C(O)NHfenil, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂CO₂H, CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂C(ON(CH₃)₂), CH₂NH(CH₃)CH₂C(ONHCH₃), CH₂NMe₂, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂F, CH₂N⁺(CH₃)₃, CH₂NHCH₂CHF₂, CH₂NHCH₂CH₃,



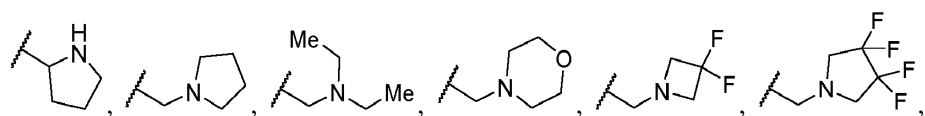
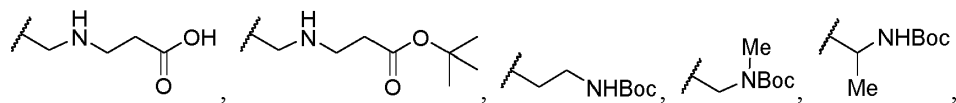


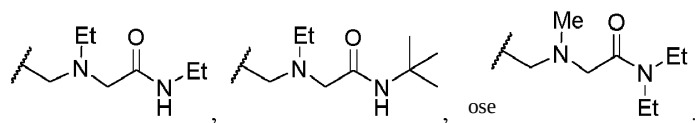
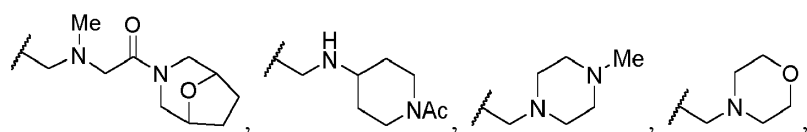
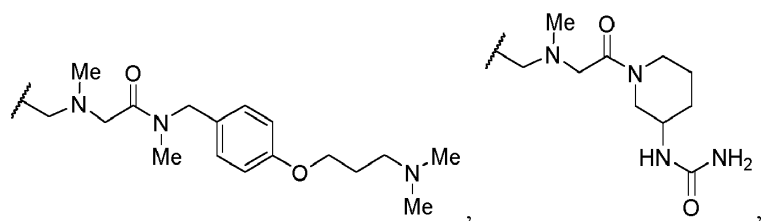
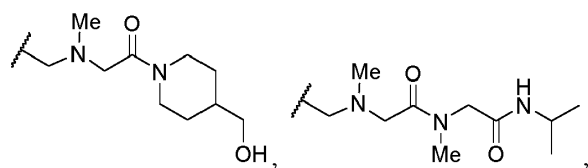
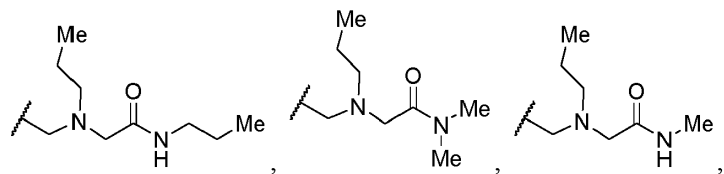
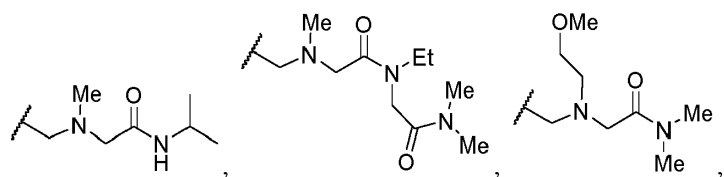
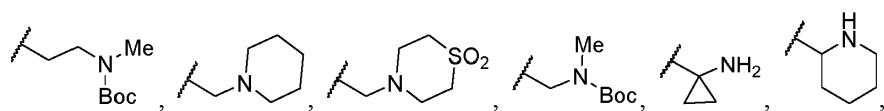
dhe



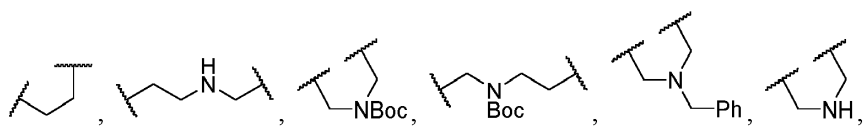
ose

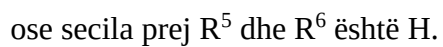
b) R⁶ është fenil, ciklopropil, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂NH₂, CH(CH₃)NH₂, CH(CH₃)₂NH₂, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂OCH₃, CH₂Ofenil, CH₂OH, CO₂H, CO₂CH₂CH₃, CH₂CO₂H, CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂NHCH₃, C(O)NHCH₃, C(O)N(CH₃)₂, CH₂C(O)NHfenil, CH₂CHF₂, CH₂F, CHF₂, CH₂NHC(O)CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OH, CH₂NHCH₂CO₂H, CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃, CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂, CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)NHCH₃, CH₂CH₂CCH, CH₂NMe₂, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OH, CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂F, CH₂N⁺(CH₃)₃, CH₂NHCH₂CHF₂, CH₂NHCH₂CH₃,





19. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13 dhe 15 deri në 16, ku R⁵ dhe R⁶ së bashku janë

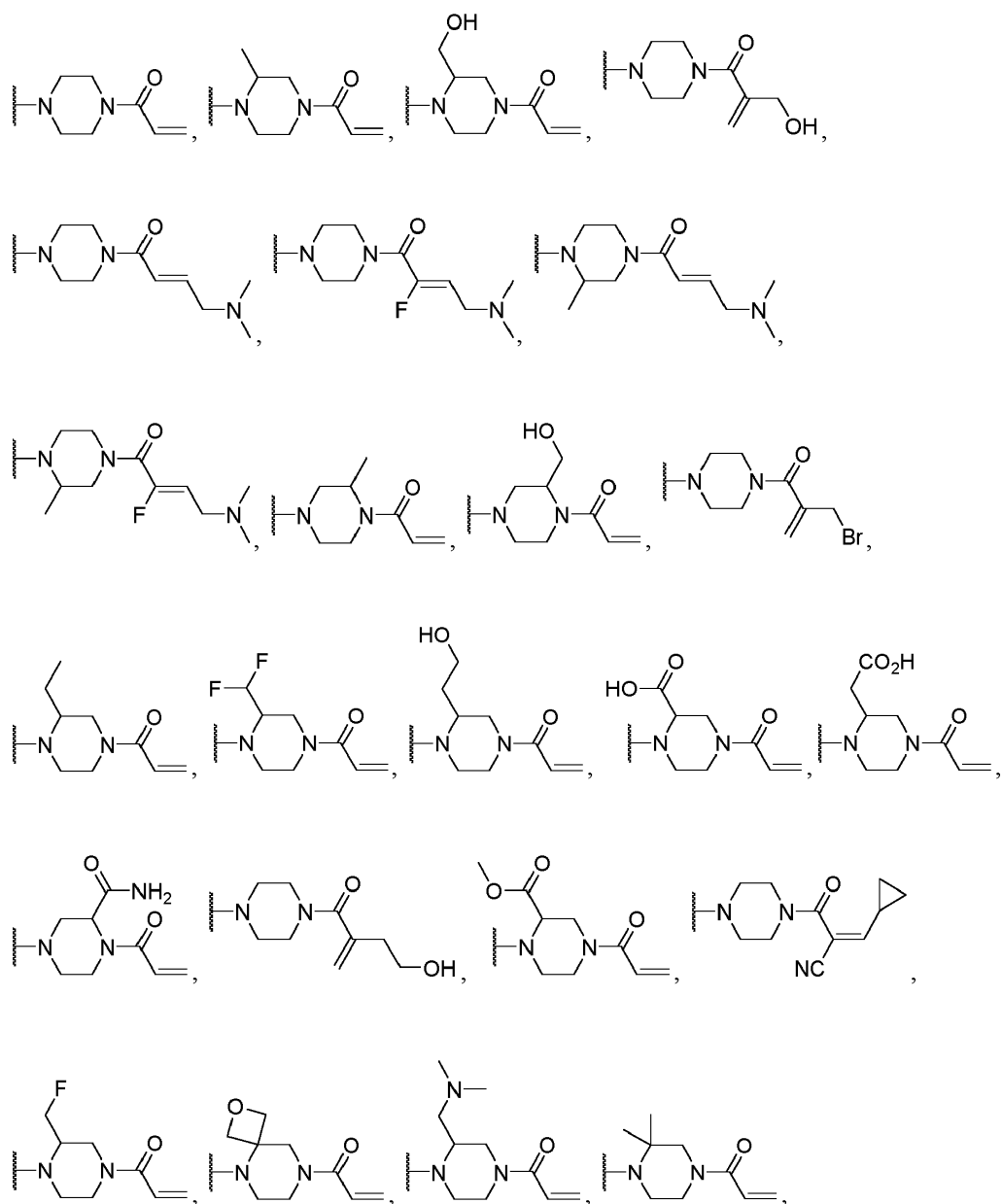


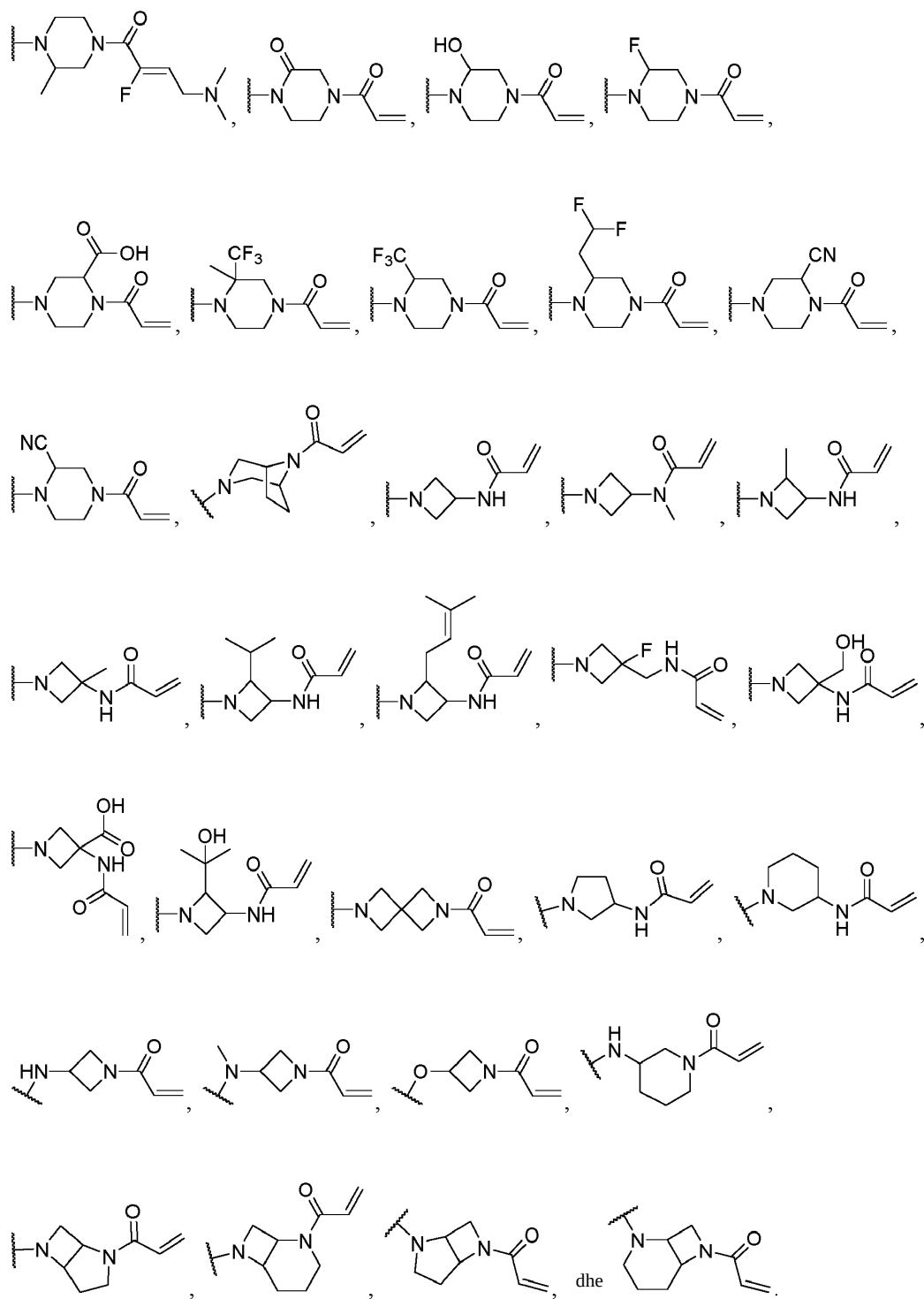


20. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 19, ku R⁷ është H ose metil.

21. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, 15, 16 dhe 18, ku R⁷ dhe R⁵ së bashku janë -CH₂- ose -C(O)CH₂-

22. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku R^4 është zgjedhur nga grupi i përbërë prej





23. Përbërja e pretendimit 1, ku përbërja është

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone;

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 1-elutues (përcaktuar sipas përshkrimit);

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 2-elutues (përcaktuar sipas përkrahimit);

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone;

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 1-elutues (përcaktuar sipas përkrahimit);

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 2-elutues (përcaktuar sipas përkrahimit);

6-kloro-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;

6-kloro-1-(4-ciklopropil-3-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone;

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on, që korrespondon me izomerin 1-elutues (përcaktuar sipas përkrahimit);

6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on, që korrespondon me izomerin 2-elutues (përcaktuar sipas përkrahimit);

6-kloro-7-(2,3-dikloro-5-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone;

7-bromo-6-kloro-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone;

7-(5-amino-2-klorofenil)-6-kloro-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone;

1-(2-(2-butanil)fenil)-6-kloro-7-(3-hidroksi-1-naftalenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone;

3-(6-kloro-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-2-okso-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1(2H)-kuinazolinil) benzonitrile;

6-kloro-1-(3-ciklopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone;

6-kloro-1-(3-ciklopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 1-elutues (përcaktuar sipas përshkrimit);

6-kloro-1-(3-ciklopropil-4-piridinil)-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 2-elutues (përcaktuar sipas përshkrimit);

6-kloro-1-(3-ciklopropil-4-piridinil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone;

6-kloro-7-(2,3-diklorofenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone;

6-kloro-7-(2-klorofenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone;

7-(1H-benzotriazol-1-il)-6-kloro-1-(2,6-dietilfenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;

6-kloro-7-(3-hidroksi-1-naftalenil)-1-(2-(2-propanil) fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone;

6-kloro-1-((1R)-2,2-dimetilcikloheksil)-7-(2-fluoro-6-hidroksifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;

6-kloro-1-((1S)-2,2-dimetilcikloheksil)-7-(2-fluoro-6-hidroksifeni1)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;

6-kloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 1-elutues (përcaktuar sipas përshkrimit);

6-kloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 2-elutues (përcaktuar sipas përshkrimit);

6-kloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 1-elutues (përcaktuar sipas përshkrimit); ose

6-kloro-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kuinazolinone, që korrespondon me izomerin 2-elutues (përcaktuar sipas përshkrimit);

ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

24. Përbërja e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 23 në formën e një kripe farmaceutikisht të pranueshme.

25. Një kompozim farmaceutik që përfshin përbërjen e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 24 dhe një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

26. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 24 ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 25 për përdorim si një ilaç.

27. Një përbërje e çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 24 ose kompozimi farmaceutik i pretendimit 25 për përdorim në një metodë për trajtimin e kancerit.

28. Përbërja për përdorim e pretendimit 27, ku kanceri është kanceri i mushkërive, kanceri i pankreasit, kanceri kolorektal, kanceri i apendiksit, kanceri endometrial, kanceri i ezofagut; kanceri i stomakut, kanceri i zorrëve të vogla, kanceri i zgavrës së hundës, kanceri i sinusit paranazal, kanceri i tëmthit, kanceri i lëkurës ose melanoma intraokulare.

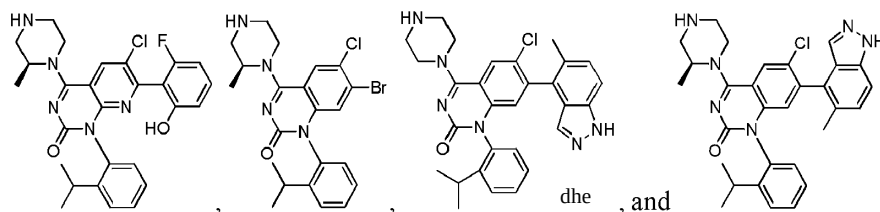
29. Përbërja për përdorim e pretendimit 28, ku kanceri është kancer i mushkërive me qeliza jo të vogla.

30. Përbërja për përdorim e pretendimit 28, ku kanceri është kancer pankreatik.

31. Përbërja për përdorim e pretendimit 28, ku kanceri është kancer kolorektal.

32. Përbërja për përdorim e çdo njërit prej pretendimeve 27-31, ku kanceri është i ndërmjetësuar nga një mutacion KRAS G12C.

33. Përbërja e pretendimit 1, që ka një strukturë të zgjedhur nga :



; ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

34. Një formulim farmaceutik që përfshin një përbërje të zgjedhur nga përbërjet e pretendimit 33, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, dhe një eksipient farmaceutikisht i pranueshëm.

(11) **10528**

(97) EP3500246 / 04/08/2021

(96) 16775356.5 / 18/08/2016

(22) 19/10/2021

(21) AL/P/ 2021/774

(54) **FORMULIMI I TABLETËS ANTIPARKINSON ME PROFIL TË PËRMIRËSUAR SHPËRBËRJEJE**

16/12/2021

(30)

(71) Ilko Ilaç Sanayi Ve Ticaret Anonim Sirketi

Veysel Karani Mah. Çolakoglu Sok. No: 10 Rings Rezidans Kat: 7-8-9, 34885 Sancaktepe/Istanbul, TR

(72) ÖNCEL, Hatice (Veysel Karani Man. Çolakoglu Sok. No:10Rings RezidansKat:7-8-9Sancaktepe,

34885 Istanbul); ÇAPAN, Yilmaz (Üniversiteler Mah. 1596 Cadde.Hacettepe Üniversitesi Beytepe

KampüsüTeknokent Ilko Argem Binasi, Ankara); PINARBASLI, Onur (Üniversiteler Mah. 1596

Cadde.Hacettepe Üniversitesi Beytepe KampüsüTeknokent Ilko Argem Binasi, Ankara); AKANSEL,

Sibel (Üniversiteler Mah. 1596 Cadde.Hacettepe Üniversitesi Beytepe KampüsüTeknokent Ilko Argem

Binasi, Ankara);SARRAÇOĞLU, Nagehan (Üniversiteler Mah. 1596 Cadde.Hacettepe Üniversitesi

Beytepe KampüsüTeknokent Ilko Argem Binasi, Ankara)

(74) KRENAR LOLOCI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një kompozim farmaceutik tablet që përfshin levodopa, karbidopa dhe entakapone ose kripëra farmaceutikisht të pranueshme ose hidratë të tyre dhe ekscipient farmaceutikisht të pranueshëm **karakterizuar në atë që**; karbidopa dhe levodopa grimcohen së bashku dhe entakapone grimcohet në mënyrë të ndarë me një ose më shumë ekscipientë farmaceutikisht të pranueshëm nëpërmjet metodës së grimcimit të lagësht, ku shpërndarja mesatare e madhësisë së grimcave d(50) e entakapone ose kripërat farmaceutikisht të pranueshme ose hidratët është rreth 2 mm vëllim ekuivalent kur matet me metodën e difraksionit lazer në një sistem shpërndarjeje të thatë.

2. Kompozimi farmaceutik tablet sipas pretendimit 1, ku kompozimi frenon një profil shpërbërje të tillë që të paktën 85% e entakapone çlirohet brenda 15 minutave; ku norma e çlirimit matet në Aparatin 1 (USP, Shpërbërje, shportë, 125 rpm) duke përdorur 900 mL të zbutësit fosfat pH 5.5 në 37°C ± 0.5°C.

3. Kompozimi farmaceutik tablet i përgatitur sipas pretendimit 1, në të cilin përfshin;

- a) 30 deri në 75 wt.%, në mënyrë të preferuar 50 deri në 60 wt.% të përbërësve aktivë si levodopa, karbidopa dhe entakapone ose kripërat farmaceutikisht të pranueshme ose hidratët,
- b) 1 deri në 10 wt.%, në mënyrë të preferuar 3 deri në 5 wt.% të lidhësit të grimcimit të lagësht,
- c) 15 deri në 40 wt.% të holluesve,
- d) 0 deri në 30 wt.%, në mënyrë të preferuar 5 deri në 15 wt.% të shpërbërësit.

4. Kompozimi farmaceutik tablet sipas pretendimit 1, ku lidhësit janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej niseshtesë, rrëshirës, niseshtesë së paraxhelatinizuar, polivinil pirrolidonit (PVP), kopovidonit, derivativëve të celulozës, të tilla si hidroksipropilmetilcelulozë, hidroksipropilcelulozë, dhe karboksmetilcelulozë dhe kripërat e tyre.

5. Kompozimi farmaceutik tablet sipas pretendimit 1, ku holluesit janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej laktozës, laktozës monohidrat, manitolit, sukrozës, maltodekstrinës, dekstrinës, maltitolit, sobitolit, ksilitolit, celulozës pluhur, celulozës rrëshirë, celulozës mikrokristalinë, niseshtesë, fosfatit të kalciumit, ose karbonatit të metalit.

6. Kompozimi farmaceutik tablet sipas pretendimit 1, ku lubrifikantët janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej pudrës talk, magneziumit stearate, kalciumit stearate, polietilenit glikol, vajrave vegjetale të hidrogjenizuara, acidit stearik, fumaratit stearil të natriumit.

7. Kompozimi farmaceutik tablet sipas pretendimit 1, ku shpërbërësit janë zgjedhur nga grupi i përbërë prej niseshtesë, natriumit kroskarmeloze, krosopovidonit, glikolatit të niseshtesë së natriumit dhe kaliumit polakrilin.

8. Kompozimi farmaceutik tablet sipas çdo pretendimi të mëparshëm, i cili është një kompozim tablet i ngurtë oral në të cilin një sasi efektive farmakologjike e levodopa, sasi të efektive në mënyrë farmakologjike të karbidopa ose një kripë, povidon, niseshte, natrium kroskarmeloze dhe manitol janë të parapërziera dhe të grimcuara me ujë.

9. Kompozimi farmaceutik tablet sipas çdo pretendimi të mëparshëm, i cili është një kompozim tablet i ngurtë oral në të cilin një sasi efektive në mënyrë farmakologjike e entakapone, manitolit, niseshtesë dhe natriumit kroskarmeloze janë grimtuar me një tretësirë ujore të povidonit.

10. Kompozimi farmaceutik tablet sipas çdo pretendimi të mëparshëm ku tableta e përmendur është një tabletë e mbuluar me një shtresë të hollë të çlirimit të menjëhershëm.

(11) **10529**

(97) EP3448831 / 01/09/2021

(96) 17721094.5 / 27/04/2017

(22) 21/10/2021

(21) AL/P/ 2021/778

(54) **METODË PËR TË PËRFTUAR FERTILIZUES ORGANIK ME KARAKTER HUMIK**

16/12/2021

(30) 16167503 28/04/2016 EP

(71) Novihum Technologies GmbH

Weidenstr. 70-72, 44147 Dortmund, DE

(72) NINNEMANN, Horst (Böckelmannweg 9, 58730 Fröndenbergruher); SORGE, Reinhard (Theodor-Storm-Str. 15, 06809 Roitzsch) ;LANGER, Peter (Niedersachsenstr. 13, 49205 Hasbergen)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

EUROMARKPAT ALBANIA SH.P.K., Rruga A.Z. Çajupi, P.20/4, Ap.15

(57)

1. Një metodë për të prodhuar një fertilizues organik me veti të substancës humike nëpërmjet oksidimit dhe amonifikimit të linjtit, ku fertilizuesi organik ka një përbërje azoti prej deri në 8 wt.%, bazuar në peshën e thatë të fertilizuesit, dhe një raport C/N nga 7 deri në 15,

karakterizuar në atë që

metoda kryhet jashtë si një metodë e vazhdueshme dhe përmban hapat e mëposhtëm:

- a) shtimin e grimcave të linjtit dhe të tretësirës ujore të amoniakut si dhe opsionalisht produktin e përfutur në hapin b) si materiale fillestare në një qark shpërndarës që ka një pajisje shpërndarëse, si një konteiner riqarkullues, dhe një pompë qarkulluese, dhe shpërndarjen dhe fillimin e materialeve fillestare ndërkohë që njëkohësisht reduktohen grimcat e linjtit në madhësi derisa të formohet një suspension i grimcave të linjtit dhe tretësira ujore e amoniakut që del nga qarku shpërndarës dhe transferohet në hapin b);
- b) oksidimin e suspensionit të përfutur në hapin a) në një reaktor oksidimi me një agjent oksidimi që përmban oksigjen në një temperaturë prej <100 °C, dhe duke formuar kështu

një suspension të produktit që transferohet tërësisht në hapin c) ose pjesërisht në hapin c) dhe pjesërisht në hapin a) si material fillestar;
c) tharjen e suspensionit të produktit të përftuar në hapin b) në një temperaturë prej $>50^{\circ}\text{C}$ deri në një përmbajtje zbutëse mbetjeje prej të shumtën 30 wt.%, bazuar në peshën e përgjithshme të produktit të tharë;
d) ftohjen e produktit të tharë të përftuar në hapin c).

2. Metoda sipas pretendimit 1, ku në hapin a) angazhohen grimcat e linjtit me madhësi grimce $>10\text{ }\mu\text{m}$ që reduktohen në madhësi në pajisjen shpërndarëse të grimcave me madhësi prej $\leq 10\text{ }\mu\text{m}$.
3. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku përqendrimi i tretësirës ujore të amoniakut të përdorur në hapin a) është deri në 10 wt.%, bazuar në peshën totale të tretësirës ujore të amoniakut.
4. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku në hapin a) angazhohen deri në 30 wt.% të grimcave të linjtit dhe deri në 70 wt.% të tretësirës ujore të amoniakut, secili bazuar në peshën e përgjithshme të përzierjes së grimcave të linjtit dhe tretësirës ujore të amoniakut.
5. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku koha mesatare e ruajtjes së përzierjes së grimcave të linjtit dhe të tretësirës ujore të amoniakut të hapit a) është nga 30 deri në 300 min.
6. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku në hapin a) për më tepër një agjent oksidues që përmban oksigjen shtohet në suspensionin e e grimcave të linjtit dhe të tretësirës ujore të amoniakut që është përzgjedhur nga oksigjeni, ajri i pasuruar me oksigjen, ajër, ozon, ose peroksid hidrogjeni.
7. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku agjenti oksidues që përmban oksigjen i përdorur në hapin b) është një gaz që përmban oksigjen(O_2) që është përzgjedhur nga oksigjeni, ajri i pasuruar me oksigjen, ose ajri ose ozoni ose peroksidi i hidrogjenit.
8. Metoda sipas pretendimit 7, ku agjenti oksidues që përmban oksigjen i përdorur në hapin b) është një gaz ose ozon që përmban oksigjen(O_2) që i shtohet suspensionit në një presion shtesë prej deri në 0.8 MPa nëpërmjet një pajisjeje matëse të gazit.
9. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku koha mesatare e ruajtjes së suspensionit të përftuar në hapin a) në reaktorin e oksidimit është 15 deri në 300 minuta.
10. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku reaktori i oksidimit është bashkuar tek një tjetër pajisje shpërndarëse.
11. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku reaktori i oksidimit punon në një presion shtesë prej deri në 0,7 MPa.
12. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku suspensioni i produktit i përftuar në hapin b) është plotësisht i shtuar në hapin c).
13. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku avulli i shkarkuar i amoniakut dhe avujt e ujit të formuar në hapin c) është purifikuar nëpërmjet distilimit.
14. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku një agjent grumbullues është shtuar në hapin c) dhe/ose në hapin d).

15. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku suspension i produktit është ngopur me makro- dhe mikro-përbërës, baktere, kërpudha, ose rezervuarë uji gjatë tharjes në hapin c) dhe/ose në hapin d).
16. Metoda sipas secilit prej pretendimeve të mëparshme, ku tharja e suspensionit të produktit në hapin c) kryhet në një tharës lëngu të kombinuar dhe/ose ftohja e produktit të tharë në hapin d) kryhet në një tambur rrotullues.

(11) **10530**

(97) EP2978544 / 08/09/2021

(96) 14772220.1 / 27/03/2014

(22) 28/10/2021

(21) AL/P/ 2021/793

(54) **MËNYRË E TRAJTIMIT ELEKTROLITIK TË UJËRAVE TË PËRDORUR TË MULLIRIT TË ULLIRIT**

16/12/2021

(30) 20130100180 28/03/2013 GR

(71) Vestaki, Androniki

19 Riga Fereou Str., 16673 Voula Attikis, GR

(72) NINOLAKIS, Markos (19 Riga Fereou Str., 16673 Voula Attikis)

(74) KRENAR LOLOÇI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit, gjatë së cilës, ujërat e përdorur të mullirit të ullirit kalojnë nëpër rrjete të boshllëqeve specifike (3, 4, 5), dhe

më pas i nënshtrohet flotacionit me azot (N), i cili përmes një pajisjeje të përshtatshme difuzioni poroz qeramik (7) hyn në rrjedhën e ujërave të përdorur me një diametër specifik flluskash dhe ku vaji i mbetur noton dhe ai hiqet nga një kruajtëse sipërfaqësore (8); më pas, ujërat e përdorur të mullirit të ullirit pa vaj bëhet i kripur duke u përzier me shëllirë që rrjedh nga shkarkimi i një njësie osmozë të kundërt (101), ose që është përgatitur nga uji dhe NaCl;

më pas, ujërat e përdorur të kripura pa vaj të mullirit të ullirit kalojnë nëpër një njësi të flotacionit-pastrimit të tipit të veçantë (16, 17, 18, 19), ku kimikatet injektohen në faza të ndryshme të trajtimit të ujërave të përdorur të ullirit të kripur pa vaj, ndërsa pH dhe sasia e kimikateve të injektuara kontrollohen nga një PLC (10);

në këtë pikë, flotacioni i lëndëve të ngurta të përfshira në ujërat e përdorur të përmendur arrihet duke injektuar ajrin me flluska me diametër të caktuar, përmes një pompe prodhimi nano-flluskash dhe një pajisjeje të përshtatshme shpërndarëse qeramike poroze dhe heqja e lëndëve të ngurta lundruese bëhet nga një kruajtëse e parë sipërfaqësore (33) dhe një kruajtëse e dytë sipërfaqësore (35);

më pas, uji i kripur i përdorur i mullirit të ullirit pa vaj kalon nëpër njësi filtruese vetë-pastruese të boshllëqeve specifike (37, 38, 39, 42, 43, 44) dhe më pas përcillet për elektrolizë nga elektroda anode jo sakrifikuuese, si p.sh. anoda me dimension stabël, ose elektrodë anodë sakrifikuuese, ku ujërat e kripur të përdorur të mullirit të ullirit pa vaj elektrolizohen me një intensitet minimal specifik të rrymës direkte për cm² të anodës, për një periudhë të caktuar; më pas, deoksidimi i ujërave të përdorur të mullirit të ullirit të elektrolizuar dhe të kripur bëhet brenda një periudhe të paracaktuar,

më pas, ujërat e përdorur kalojnë përmes një filtri të karbonit të aktivizuar me vëllim specifik në lidhje me rrjedhën, dhe

atëherë ujërat e përdorur çohen në osmozë të kundërt, ku shkarkimi i shëllirës i osmozës së kundërt kthehet në procesin e trajtimit të ujërave të përdorur të mullirit të ullirit pa vaj.

2. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, ku rrjetat e vetëpastruara (3, 4, 5) kanë boshllëqe nga 2 mm deri në 0,15 mm.
3. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, gjatë së cilës flotacioni dhe grumbullimi i vajit të mbetur që ndodhet brenda ujërave të përdorur bëhet me azot (N), në nanoflluska azoti që vijnë nga azoti që kalon përmes maerialit qeramik poroz (7) në fund të një rezervuari (6) dhe me një diametër prej 2µm deri në 50µm dhe që hyn në rrjedhën e ujërave të përdorur me një presion prej 0.5bar deri në 6bar.
4. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, në të cilën, përzierja e ujërave të përdorur pa vaj dhe shëllira që rrjedh nga shkarkimi i osmozës së kundërt, ose është përgatitur nga uji dhe NaCl, është me anë të w/w: nga 3 pjesë ujëra të përdorur në 1 pjesë shëllirë (3/1), në 1 pjesë ujëra të përdorur deri në 5 pjesë shëllirë (1/5).
5. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, në të cilën, ujërat e përdorur pa vaj që përzihen me shëllirë që rrjedhin nga shkarkimi i osmozës së kundërt ose janë përgatitur nga uji dhe NaCl, krijon një tretësirë që ka një përqëndrimi kripe (NaCl) më shumë se 3.3% ë/ë.
6. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, në të cilën uji i përdorur i mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka një kripësi kalon përmes një njësie për pastrimin e flotacionit, tip DAFF, i përbërë nga katër rezervuarë (16, 17, 18, 19) nga të cilët tre të parat (16, 17, 18) janë për përzierjen e kimikateve dhe kanë një vëllim aktiv më të madh se një e teta (1/8) e rrymës në rrjedhjen në orë të mbetjeve të mullirit të ullirit, secili dhe rezervuari i katërt (19), i cili është njësia kryesore e flotacionit-pastrimit ka një volum aktiv më të madh se gjysma e rrjedhës në orë të ujërave të përdorur dhe është e ndarë në dy ndarje nga një mur në dy të tretat e rezervuarit (2/3), një mur që lejon komunikimin ndërmjet dy ndarjeve përmes pjesës së poshtme të rezervuarit.
7. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujit të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, ku:
- (a) brenda rezervuarit të parë (16) të njësisë së flotacionit-pastrimit, koagulantit, për shembull PAC, shtohet me përzierje të ngadaltë në ujërat e përdorur të mullirit të ullirit pa vaj që ka kripësi, derisa diapazoni i pH të jetë midis 3.5 dhe 4.9, duke u kontrolluar nga PLC (10) i cili është i lidhur me një matës pH (22) dhe aktivizon në mënyrën e duhur pompën e injektimit të koagulantit;
 - (b) brenda rezervuarit të dytë (17) të njësisë së flotacionit-pastrimit, soda kaustike (NaOH) injektohet nën eksitim në ujërat e përdorur të mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka kripësi, derisa diapazoni i pH të jetë midis 6.5 dhe 7.5, duke u kontrolluar nga PLC (10) i cili është i lidhur me një matës pH dhe aktivizon në mënyrën e duhur një pompë injektimi të sodës kaustike (24); ose
 - (c) brenda rezervuarit të tretë (18) të njësisë së flotacionit-pastrimit, tretësira polielektrolitike me densitet nga 0.2% w/w deri në 1% w/w injektohet nën përzierjen e shpejtë në ujërat e përdorur të mullirit të ullirit që ka kripësi; për të arritur një raport përfundimtar të polielektrolitit brenda ujërave të përdorur të mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka kripësi midis 0,1% w/w dhe 1% w/w, duke u kontrolluar nga PLC (10) i cili është i lidhur me matësin e rrjedhës në pompë që transferon ujërat e përdorur të mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka kripësi në njësinë e flotacionit-pastrimit dhe aktivizon në mënyrën e duhur pompën e injektimit të polielektrolitit.
8. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, në të cilën në pikën hyrëse të ujërave të përdorur të mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka kripësi në rezervuarin e katërt (19) të njësisë së flotacionit-pastrimit, futet ajër, në formën prej nano-flluskash, me diametër nga 2µm në 50µm me një presion nga 0,5 bar në 6 bar.

9. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, në të cilën brenda një ndarje të dytë të rezervuarit të katërt (19) të njësisë së flotacionit-pastrimit, ajri futet në ujërat e përdorur të mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka kripësi, në formën prej nanoflluskash, me diametër nga 2µm në 50µm, me një presion nga 0,5 bar në 6 bar.

10. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit, si në pretendimin 1, në të cilën mbetet e mullirit të ullirit pa vaj dhe që kanë kripësi pas flotacionit-pastrimit, kalojnë në mënyrë të njëpasnjëshme përmes filtrave vetëpastrues, me boshllëqe nga 80µm në 1µm.

11. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, në të cilën uji i përdorur i mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka kripësi elektrolizohet nga një elektrodë që anoda e saj është një aliazh homogjen i përbërë, në mënyrë selektive ndaj raportit të tyre, nga: Platini (Pt) dhe Iridiumi (Ir), ose Platini (Pt), Iridiumi (Ir) dhe Rodiumi (Rd), me trashësi nga 0,03 mm deri në 1 mm dhe, është futur në nënshtresën e Titanit (Ti), ndërsa katoda e elektrodës përbëhet nga një aliazh çeliku titan SS316Ti.

12. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mbeturave të Ullirit, si në pretendimin 1, në të cilën anoda jo-sakrifikuese, ose elektroda e anodës sakrifikuese, ose anoda e cila është një aliazh i: Platinit (Pt) dhe Iridiumit (Ir), ose Platinit (Pt), Iridiumit (Ir) dhe Rodiumit (Rd), gjatë elektrolizës së vajit pa vaj dhe që ka kripësi, ujërat e përdorur të mullirit të ullirit, marrin në sipërfaqen e anodës së tij, intensiteti direkt i rrymës elektrike, (D/C), më i madh se 0,65 amper/cm² të sipërfaqes së anodës.

13. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, në të cilën elektroliza e ujërave të përdorur të mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka kripësi kryhet për më shumë se dy orë.

14. Mënyrë e trajtimit elektrolitik të Ujërave të Përdorur të Mullirit të Ullirit si në pretendimin 1, në të cilën uji i përdorur i elektrizuar i mullirit të ullirit pa vaj dhe që ka kripësi deoksidohe me sulfat natriumi (Na₂SO₃), nëpërmjet dy treguesve nga matësat Redox (91, 92) në më pak se 30 minuta nga përfundimi i elektrolizës së tij.

(11) **10532**

(97) EP3581180 / 04/08/2021

(96) 19165084.5 / 19/06/2015

(22) 28/10/2021

(21) AL/P/ 2021/794

(54) **KOMPOZIME ANTIMIKROBIKE ME AGJENTË SHPËRTHYES**

16/12/2021

(30) 201462014786 P 20/06/2014 US

(71) Melinta Subsidiary Corp.

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

(72) LI, Danping (4 Colonial Court, Middlebury, CT 06762)

(74) KRENAR LOLOÇI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tirane, Shqiperi

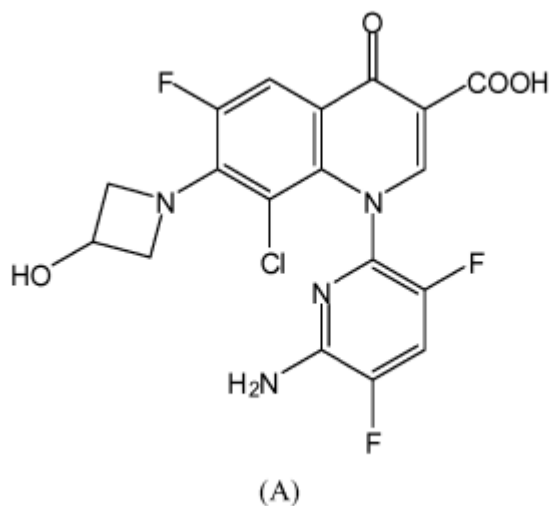
(57)

1. Një kompozim farmaceutik që përfshin:

(a) një derivat të acidit karboksilik të kinolonit ose një kripë ose ester farmaceutikisht të pranueshëm të tij; dhe

(b) një agjent shpërthyes;

ku derivati i acidit karboksilik të kinolonit të sipërpërmendur i korrespondon përbërjes së mëposhtme (A),



ose një kripë ose ester farmaceutikisht i pranueshëm i tij; dhe
ku agjenti shpërthyes i sipërpërmendur përfshin një përzierje të bikarbonatit të natriumit, dihidrogjen fosfatit të natriumit, dhe acidit citrik.

2. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 1, ku derivati i acidit karboksilik të kinolonit të sipërpërmendur është një D-glucitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-kloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kuinolinkarboksilat.
3. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 2, ku derivati i acidit karboksilik të kinolonit të sipërpërmendur është një kristalinë D-glucitol, 1-deoksi-1-(metilamino)-, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-kloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroksi-1-azetidinil)-4-okso-3-kuinolinkarboksilat **karakterizuar nga** një model i difraksionit të pluhurit me rreze X në thelb në përputhje me atë të treguar në FIG. 1, ku modeli është marrë nga një burim rrezatimi bakri (Cu-K α 40 kV, 4 mA).
4. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 3, ku forma kristalinë e sipërpërmendur është **karakterizuar nga** një model i difraksionit të pluhurit me rreze X që ka majat në 6.35, 12.70, 19.10 dhe 20.50 gradë 2 θ , ku modeli është marrë nga një burim rrezatimi bakri (Cu-K α , 40 kV, 4 mA); një pikë shkrirjeje prej 168-171 °C; ose termogrami kalorimetrik i skanimit diferencial i treguar në FIG. 3.
5. Kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 2 më tej që përfshin një përbërje polihidroksiaminë.
6. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 5, ku përbërja polihidroksiaminë e sipërpërmendur është megluminë.
7. Një kompozim farmaceutik i pretendimit 1 që përfshin:
 - (a) nga 100 mg deri në 750 mg të derivatit të acidit karboksilik të kinolonit të sipërpërmendur, në një bazë acidike aktive, ku derivati i acidit karboksilik të kinolonit të sipërpërmendur është delafloksacin ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj; dhe
 - (b) nga 100 mg deri në 500 mg të agjentit shpërthyes të sipërpërmendur.
8. Një kompozim farmaceutik i pretendimit 1 që përfshin:
 - (a) 650 mg të derivatit të acidit karboksilik të kinolonit të sipërpërmendur, ku acidi karboksilik i kinolonit të sipërpërmendur është delafloksacin megluminë; dhe
 - (b) 150 mg të agjentit shpërthyes të sipërpërmendur.
9. Kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8 e cila është një dozë njësi.
10. Kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8 në formën e një tablete.
11. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 10, ku tableta është një tabletë me një shtresë.

12. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 10, ku tableta është një tabletë me dy shtresa që përfshin një shtresë të parë dhe një shtresë të dytë.

13. Kompozimi farmaceutik i pretendimit 12, ku një shtresë e parë përfshin derivatin e acidit karboksilik të kinolonit të sipërpërmendur ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të saj dhe shtresa e dytë e sipërpërmendur përfshin agjentin shpërthyes të sipërpërmendur.

14. Kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8 në formën e një kapsule.

15. Kompozimi farmaceutik i çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 8, ku derivati i acidit karboksilik të kinolonit i sipërpërmendur dhe agjenti shpërthyes i sipërpërmendur administrohen si forma të veçanta dozimi.

(11) **10533**

(97) EP3433368 / 06/10/2021

(96) 17710268.8 / 13/03/2017

(22) 28/10/2021

(21) AL/P/ 2021/796

(54) **ARN TRANS-REPLIKUESE**

16/12/2021

(30) PCT/EP2016/056160 21/03/2016 WO

(71) TRON - Translationale Onkologie an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg- Universität Mainz gemeinnützige GmbH and BioNTech SE

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

(72) SAHIN, Ugur (Philipp-von-Zabern-Platz 1, 55116 Mainz); BEISSERT, Tim (Edith-Stein-Weg 4, 64521 Gross-Gerau);PERKOVIC, Mario (Falkenweg 1, 60437 Frankfurt)

(74) KRENAR LOLOÇI

Rr. "Ibrahim Rugova", Pall. 1/1, Kati 2, Tiranë, Shqipëri

(57)

1. Një përbërje farmaceutike, që përfshin:

(a) një konstrukt mARN për të shprehur replikazën e alfavirusit e cila nuk është e aftë të vetëreplikohet, dhe

(b) një replikë ARN që mund të replikohet nga replikaza *në trans*,

ku konstrukti mARN i (a) për të shprehur replikazën e alfavirusit përfshin një kapak 5' për drejtimin e përkthimit të replikazës; dhe

ku replikoni i ARN i (b) përfshin (1) një sekuencë njohjeje të përsëritjes së alfavirusit 5', (2) një kornizë e hapur leximi që kodon një proteinë ose peptid farmaceutikisht aktiv dhe (3) një sekuencë njohjeje të përsëritjes së alfavirusit 3' dhe ku sekuenca e njohjes së përsëritjes së alfavirusit 5' dhe sekuenca e njohjes së përsëritjes së alfavirusit 3' drejtojnë replikimin e një replikoni ARN në prani të replikazës.

2. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1, ku kapaku 5' është një kapak 5' natyral ose një kapak 5' analog.

3. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 1 ose 2, ku konstrukti mARN për të shprehur replikazën e alfavirusit përfshin:

(1) një 5' UTR,

(2) një kornizë të hapur leximi që kodon replikazën, dhe

(3) një 3' UTR.

4. Përbërja farmaceutike sipas çdo njërit prej pretendimeve nga 1 deri në 3, ku konstrukti mARN për të shprehur replikazën e alfavirusit përfshin një sekuencë 3' poli(A).

5. Përbërja farmaceutike sipas çdo njërit prej pretendimeve nga 1 deri në 4, ku replikoni ARN përfshin një acid nukleik heterolog.

- 6.** Përbërja farmaceutike sipas çdo njërit prej pretendimeve nga 1 deri në 5, ku proteina ose peptidi përfshin një epitop të përshtatshëm për vaksinim, në mënyrë të preferueshme një epitop që shkakton një përgjigje imune kundër një bakteri, një virusi, një kërpudhe, një paraziti, një alergjeni, ose një tumori.
- 7.** Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 6, ku shprehja e kornizës së hapur të leximit që kodon një proteinë me interes është nën kontrollin e një nxitësi subgjenomik i cili preferohet të jetë vendas për alfavirusin nga i cili rrjedh replikaza.
- 8.** Përbërja farmaceutike sipas çdo njërit prej pretendimeve nga 1 deri në 7, ku replikoni ARN përfshin një sekuencë 3' poli(A) dhe/ose një kapak 5'.
- 9.** Përbërja farmaceutike sipas çdo njërit prej pretendimeve nga 1 deri në 8, ku alfavirusi është virusi Pylli Semliki, virusi i encefalitit të kuajve venezuelian, virusi Sindbis, ose virusi Chikungunya.
- 10.** Një komplet që përfshin konstruktin e mARN dhe replikonin ARN sipas çdo njërit prej pretendimeve nga 1 deri në 9, ku ARN është për inokulim me një qelizë dhe/ose për administrim tek një subjekt njerëzor ose kafshë.
- 11.** Një konstrukt mARN i izoluar që shpreh replikazën alfavirus që përfshin një kapak 5' për drejtimin e përkthimit të replikazës, për përdorim në terapi, ku terapia përfshin administrimin e një subjekti (a) konstruktin e mARN dhe (b) një replikon ARN që mund të replikohet nga replikaza *në trans* dhe përfshin një kornizë të hapur leximi që kodon një proteinë me interes,
ku konstruktin e mARN që shpreh replikazën e alfavirusit nuk është i aftë për vetë-replikim, dhe
ku replikoni ARN që përfshin (1) një sekuencë njohjeje të përsëritjes së alfavirusit 5', dhe (2) një sekuencë njohjeje të përsëritjes së alfavirusit 3' dhe ku sekuenca e njohjes së përsëritjes së alfavirusit 5' dhe sekuenca e njohjes së përsëritjes së alfavirusit 3' drejojnë replikimin e replikonit ARN në prani të replikazës,
ku proteina me interes është në mënyrë të preferueshme një peptid ose proteinë farmaceutikisht aktive ose një antigen i dobishëm për vaksinim.
- 12.** Një replikon ARN për përdorim në terapi, ku terapia përfshin administrimin e një subjekti (a) të një konstruktin e mARN që shpreh replikazën e alfavirusit që përfshin një kapak 5' për drejtimin e përkthimit të replikazës dhe (b) replikonin ARN i cili mund të replikohet nga replikaza *në trans* dhe përfshin një kornizë të hapur leximi që kodon një proteinë me interes,
ku konstruktin e mARN që shpreh replikazën e alfavirusit nuk është i aftë për vetë-replikim, and
ku replikoni i ARN i përfshin (1) një sekuencë njohjeje të përsëritjes së alfavirusit 5' dhe (2) një sekuencë njohjeje të përsëritjes së alfavirusit 3' dhe ku sekuenca e njohjes së përsëritjes së alfavirusit 5' dhe sekuenca e njohjes së përsëritjes së alfavirusit 3' drejojnë replikimin e një replikoni ARN në prani të replikazës,
ku proteina me interes është në mënyrë të preferueshme një peptid ose proteinë farmaceutikisht aktive ose një antigen i dobishëm për vaksinim.
- 13.** Një metodë *in vitro* për prodhimin e një proteine ose peptidi farmaceutikisht aktiv në një qelizë që përfshin hapat e:
(a) marrjes së një konstruktin e mARN për të shprehur replikazën e alfavirusit,
(b) marrjes së një replikoni ARN që mund të replikohet nga replikaza *në trans* dhe përfshin një kornizë të hapur leximi që kodon proteinën ose peptidin, dhe
(c) bashkë-inokulimin e konstruktin të mARN për të shprehur replikazën e alfavirusit dhe replikonin e ARN-së në qelizë,
ku konstruktin e mARN i (a) përfshin një kapak 5' për drejtimin e përkthimit të replikazës, dhe ku mARN e sipërpërmendur nuk është e aftë të vetë-replikohet; dhe
ku replikoni ARN i (b) përfshin (1) një sekuencë të njohjes së përsëritjes së alfavirusit 5' dhe (2) një sekuencë të njohjes së përsëritjes së alfavirusit 3' dhe ku sekuenca e njohjes së përsëritjes së alfavirusit 5' dhe sekuenca e njohjes së përsëritjes së alfavirusit 3' drejojnë replikimin e replikonit të ARN -së në prani të replikazës.