



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

MINISTRIA E FINANCAVE DHE EKONOMISË  
DREJTORIA E PËRGJITHSHME E PRONËSISË INDUSTRIALE



# BULETINI I PRONËSISË INDUSTRIALE (Patenta)

Nr. 3/2022  
Tiranë më, 31 Janar 2022

<b>Kodet e përdorura në gazette</b> .....	<b>3</b>
INID Codes used in gazette	
<b>Kodet e shteteve</b> .....	<b>4</b>
States codes	
<b>Patenta të lëshuara</b> .....	<b>9</b>
Granted Patents	
<b>Transferim i pronesisë</b> .....	<b>79</b>
Change of Ownership	
<b>Ndryshimi i adresës së pronarit/aplikantit</b> .....	<b>82</b>
Change of address	
<b>Korrigjime</b> .....	<b>84</b>
Corrections	

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

**Patentat.**

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

### **Kodet e shteteve**

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

Croatia / Kroacia	HR
Cuba / Kuba	CU
Cyprus / Qipro	CY
Czech Republic / Republika Çeke	CZ
Denmark / Danimarka	DK
Djibouti / Xhibuti	DJ
Dominika / Domenika	DM
Dominican Republic / Republika Domenikane	DO
Ecuador / Ekuadori	EC
Egypt / Egjipti	EG
El Salvador / El Salvadori	SV
Equatorial Guinea / Guinea Ekuatoriale	GQ
Erintrea / Erintrea	ER
Estonia / Estonia	EE
Ethiopia / Etiopia	ET
Falkland Islans / Ishujt Malvine	FK
Fiji / Fixhi	FJ
Findland / Findland	FI
France / Franca	FR
Gabon / Gaboni	GA
Gambia / Gambia	GM
Georgia / Gjeorgjia	GE
Germany / Gjermania	DE
Ghana / Gana	GH
Giblartar / Gjibraltari	GI
Greece / Greqia	GR
Grenada / Granada	GD
Guatemala / Guatemala	GT
Guinea / Guinea	GN
Guinea Bissau / Guinea Bisao	GW
Guyana / Guajana	GY
Haiti / Haiti	HT
Honduras / Hondurasi	HN
Hong Kong / Hong Kongu	HK
Hungary / Hungaria	HU
Iceland / Islanda	IS
India / India	IN
Indonezia / Indonezia	ID
Iran / Irani	IR
Iraq / Iraku	IQ
Ireland / Irlanda	IE
Israel / Israeli	IL
Italy / Italia	IT
Jamaica / Xhamaika	JM
Japan / Japonia	JP
Jordan / Jordania	JO
Kazakhstan / Kazakistani	KZ

Kenya / Kenia	KE
Kiribati / Kiribati	KI
Korea / Korea	KR
Kyrgyzstan / Kirgistan	KG
Kwait / Kuvaiti	KW
Laos / Laosi	LA
Latvia / Letonia	LV
Lebanon / Libani	LB
Lesotho / Lesoto	LS
Liberia / Liberia	LR
Macau / Makau	MO
Madagascar / Madagaskari	MG
Malawi / Malavi	MW
Malaysia / Malaizia	MY
Maldives / Maldives	MV
Mali / Mali	ML
Malta / Malta	MT
Marshall Islands / Ishujt Marshall	MH
Mauritania / Mauritania	MR
Mauritius / Mauritius	MU
Mexico / Meksika	MX
Monaco / Monako	MC
Mongalia / Mongolia	MN
Montserrat / Montserrati	MS
Morocco / Maroku	MA
Mozambique / Mozambiku	MZ
Myanmar / Myanmar	MM
Namibia / Namibia	NA
Nauru / Nauru	NR
Nepal / Nepal	NP
Netherlands / Hollanda	NL
Netherlands Andilles /Antilet Hollandeze	AN
New Zealand / Zelanda e Re	NZ
Nicaragua / Nikaragua	NI
Niger / Nigeri	NE
Nigeria / Nigeria	NG
Norway / Norvegjia	NO
Oman / Omani	OM
Pakistan / Pakistani	PK
Palau / Palau	PW
Panama / Panamaja	PA
Papua New Guinea / Papua Guinea e Re	PG
Paraguay / Paraguai	PY
Peru / Peruja	PE
Philippines / Filipine	PH
Poland / Polonia	PL
Portugal / Portugalia	PT

Qatar / Katari	QA
Republik Of Moldova / Republika e Moldavise	MD
Romania / Rumania	RO
Russian Federation/Federata Ruse	RU
Rwanda / Ruanda	RW
Saint Helena / Shen Helena	SH
Saint Kitts and Nevis / Shen Kits dhe Nevis	KN
Saint Lucia / Shen Lucia	LC
Saint Vincent and the Grenadines / Shen Vinsenti dhe Grenadinet	VC
Samoa / Samoa	WS
San Marino / San Marino	SM
Sao Tome and Principe /Sao Tome dhe Principe	ST
Saudi Arabia / Arabia Saudite	SA
Senagal / Senegali	SN
Seychelles / Sejshellet	SC
Sierra Leone / Sierra Leone	SL
Singapore / Singapori	SG
Slovakia / Sllovakia	SK
Slovenia / Sllovenia	SI
Solomon Islans / Ishujt Solomone	SB
Somalia / Somalia	SO
South Africa / Afrika e Jugut	ZA
Spain / Spanja	ES
Sri Lanka / Sri Lanka	LK
Sudan / Sudani	SD
Suriname / Surinami	SR
Swaziland / Shvacilandi	SZ
Sweden / Suedia	SE
Switzerland / Zvicra	CH
Syria / Siria	SY
Taiwan / Taivani	TW
Thailand / Tailanda	TH
Togo / Togo	TG
Tonga / Tonga	TO
Trinidad and Tobago / Trinidad dhe Tobako	TT
Tinisia / Tunizia	TN
Turkey / Turqia	TR
Turkmenistan / Turkmenistani	TM
Turks and Caicis Islands / Ishujt Turk dhe Kaiko	TC
Tuvalu / Tuvalu	TV
Uganda / Uganda	UG
Ukraine / Ukraina	UA
United Arab Emirates /Emiratet e Bashkuara Arabe	AE
United Kingdom/ Mbreteria e Bashkuar	GB
United Republic of Tanzania / Republika e Bashkuar e Tanzanise	TZ
United States of America / Shtetet e Bashkuara te Amerikes	US
Uruguay / Uruguai	UY

Uzbekistan / Uzbekistani	UZ
Vanuatu / Vanuatu	VU
Vatican / Vatikani	VA
Venezuela / Venezuela	VE
Vietnam / Vietnami	VN
Virgin Islands / Ishujt Virxhin	VG
Yemen / Jemeni	YE
Yugoslavia / Jugosllavia	YU
Zaire / Zaireja	ZR
Zambia / Zambia	ZM
Zimbabwe / Zimbabwe	ZW



# **PATENTA TË LËSHUARA**

(11) **10578**

(97) EP3218358 / 16/06/2021

(96) 15791315.3 / 10/11/2015

(22) 12/08/2021

(21) AL/P/ 2021/598

(54) **DIFLUOROMETIL-AMINOPIRIDINA DHE DIFLUOROMETIL-AMINOPIRIMIDINA**

28/01/2022

(30) 14192617 11/11/2014 EP

(71) Universität Basel and Torqur AG

Vizerektorat Forschung, Petersgraben 35, 4003 Basel, CH ;Rittergasse 3, 4051 Basel, CH

(72) HEBEISEN, Paul (St. Albanring 184, CH-4052 Basel); BEAUFILS, Florent (28 rue des ecureuils, F-68870 Bartenheim); CMILJANOVIC, Vladimir (Hohe Winde Strasse 120, CH-4059 Basel); BOHNACKER, Thomas (Vogesenstrasse 65, CH-4056 Basel);

RAGEOT, Denise (18 rue de la tuilerie, F-68300 Saint-Louis); SELE, Alexander

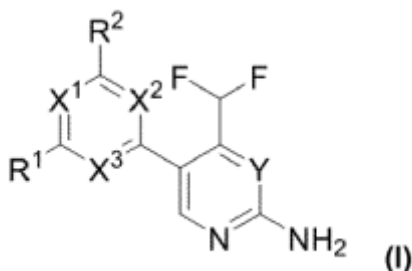
(Amerbachstrasse 86, CH-4057 Basel); WYMANN, Matthias (Bühlstrasse 44, CH-3012

Bern );LANGLOIS, Jean-Baptiste (23 rue des Tisserands, F-68510 Sierentz)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **I**. Një përbërje e formulës (I),



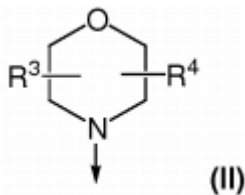
ku

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> dhe X<sup>3</sup> janë, në mënyrë të pavarur prej njëri tjetrit, N ose CH; me kushtin që të paktën dy prej X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> dhe X<sup>3</sup> janë N;

Y është N ose CH;

R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> janë në mënyrë të pavarur prej njëri tjetrit

(i) një morfolinil e formulës (II)



ku shigjeta tregon lidhjen në formulë (I); dhe

ku R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> janë në mënyrë të pavarur prej njëri tjetrit H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkil opsionalisht i zëvendësuar me një ose dy OH, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>fluoroalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkoksiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkil, CN, ose C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkil; ose R<sup>3</sup> dhe R<sup>4</sup> formojnë bashkë një mbetje bivalente - R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>- të zgjedhur nga -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, ose C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkilene opsionalisht i zëvendësuar me 1 deri në 4 F, ose ndonjë prej strukturave

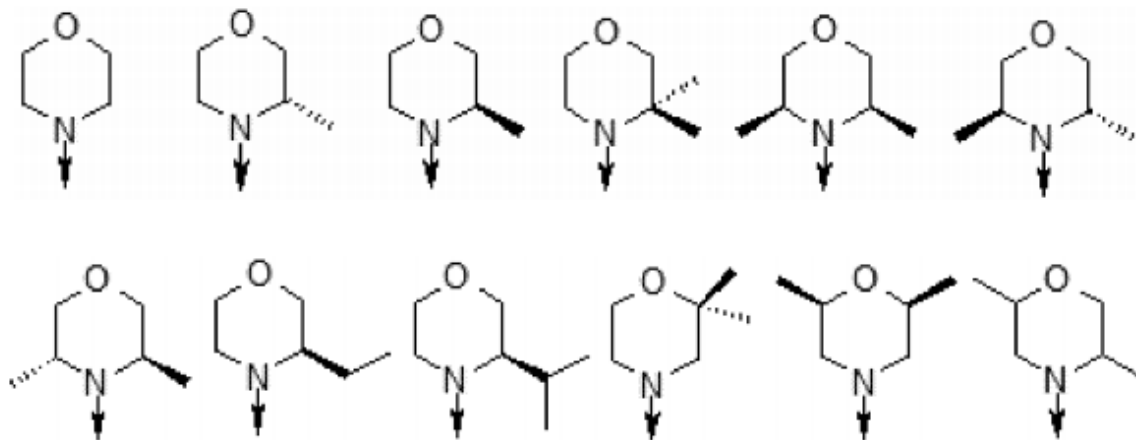


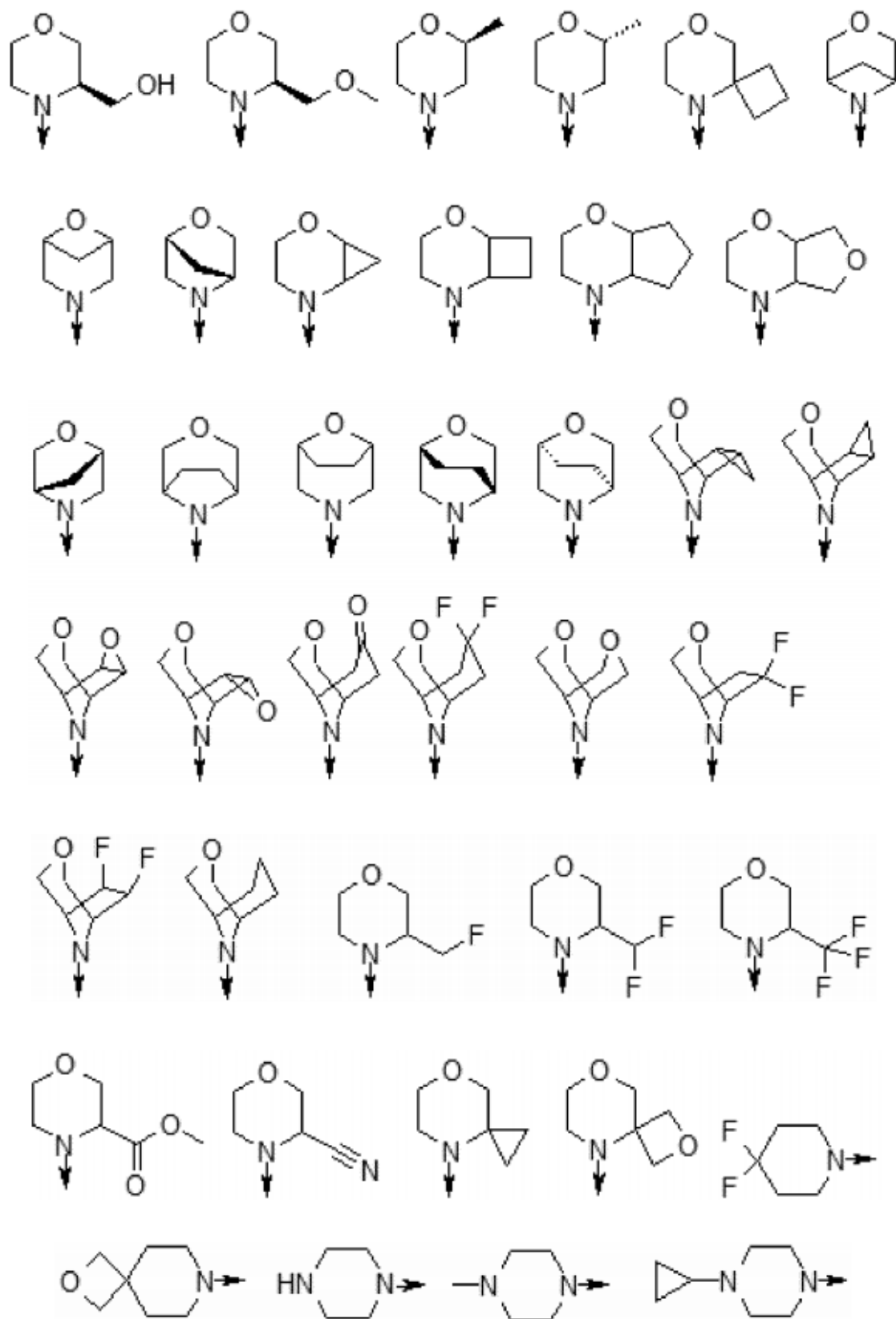
ku shigjetat tregojnë lidhjet në formulë (II); ose  
(ii) një unazë heterociklike **Z** e saturuar me 5- deri në 6-elementë që përmban 1 deri në 2 heteroatome në mënyrë të pavarur të zgjedhur nga N, O dhe S, opsionalisht të zëvendësuar nga 1 deri në 3 R<sup>9</sup>; ku R<sup>9</sup> është në mënyrë të pavarur në çdo rast halogjen, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkil, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkoksi, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkoksiC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cikloalkil, =O, -NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> ose N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; ose dy R<sup>9</sup> zëvendësues formojnë bashkë një mbetje bivalente -R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>- të zgjedhur nga -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, ose C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkilene opsionalisht i zëvendësuar me 1 deri në 4 F;

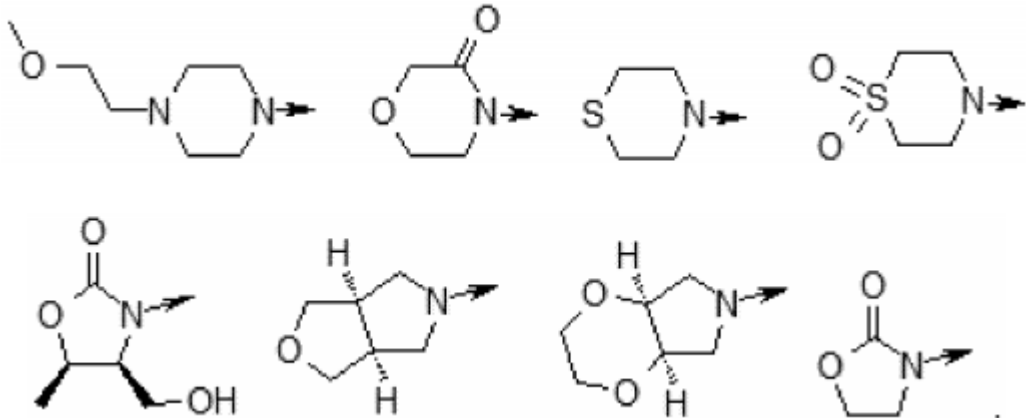
me kushtin që të paktën një prej R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> është një morfolinil e formulës II; dhe tautomerë, solvate dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

2. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, ku X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> dhe X<sup>3</sup> janë N; dhe tautomerë, solvate dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

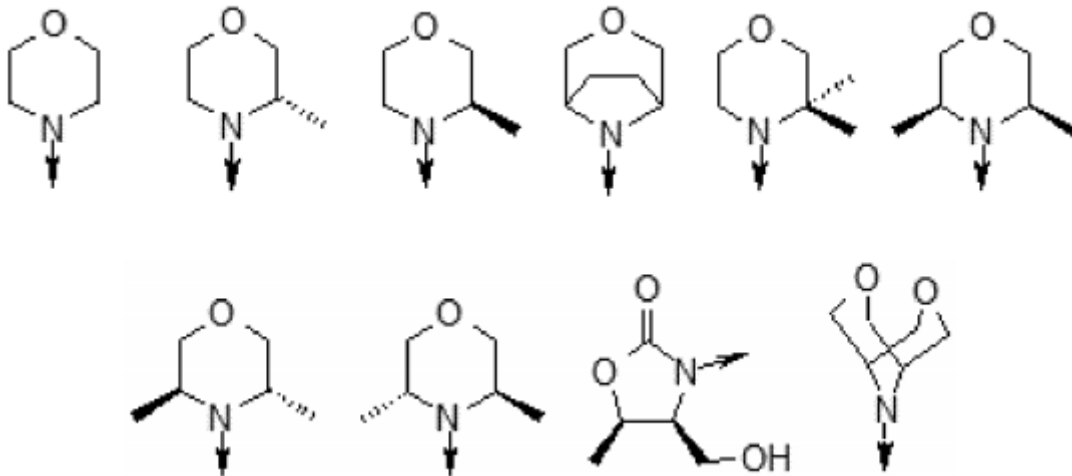
3. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku R<sup>1</sup> e sipërpërmendur dhe R<sup>2</sup> e sipërpërmendur janë në mënyrë të pavarur prej njëri tjetrit të zgjedhur nga







4. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 3, ku R<sup>1</sup> dhe R<sup>2</sup> janë në mënyrë të pavarur prej njëri tjetrit të zgjedhur nga



5. Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 1, ku përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga
- 4-(difluorometil)-5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amine;
  - 4-(difluorometil)-5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;
  - 5-(4-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
  - 5-(4-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
  - 5-(4-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)pirimidin-2-amine;
  - 5-(4,6-bis((S)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
  - 5-(4,6-bis((S)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)pirimidin-2-amine;
  - (S)-4-(difluorometil)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amine;
  - (S)-4-(difluorometil)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;
  - 5-(4-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-((S)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
  - 5-(4-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-((S)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)pirimidin-2-amine;
  - 4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amine;
  - 4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;
  - (S)-4-(difluorometil)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amine;
  - (S)-4-(difluorometil)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;
  - 4-(difluorometil)-5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amine;

4'-(difluorometil)-2,6-dimorfolino-[4,5'-bipirimidin]-2'-amine;  
 4-(difluorometil)-5-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)piridin-2-amine;  
 4'-(difluorometil)-4,6-dimorfolino-[2,5'-bipirimidin]-2'-amine;  
 4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-6-tiomorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-6-tiomorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;  
 5-(6-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-2-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)pirimidin-4-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-(2-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 2-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-4'-(difluorometil)-6-morfolino-[4,5'-bipirimidin]-2'-amine;  
 5-(2,6-bis((S)-3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 4'-(difluorometil)-2,6-bis((S)-3-metilmorfolino)-[4,5'-bipirimidin]-2'-amine;  
 (S)-4-(difluorometil)-5-(6-(3-metilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amine;  
 (S)-4'-(difluorometil)-6-(3-metilmorfolino)-2-morfolino-[4,5'-bipirimidin]-2'-amine;  
 5-(4-(8-Oksa-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il)-6-(8-oksa-3-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 (S)-4-(difluorometil)-5-(2-(3-metilmorfolino)-6-morfolinopirimidin-4-il)piridin-2-amine;  
 (S)-4'-(difluorometil)-2-(3-metilmorfolino)-6-morfolino-[4,5'-bipirimidin]-2'-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 4-[4-[6-amino-4-(difluorometil)-3-piridil]-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il]morfolin-3-on;  
 4-[4-[2-amino-4-(difluorometil)pirimidin-5-il]-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il]morfolin-3-on;  
 5-[4,6-bis(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-6-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3R)-3-(metoksimetil)morfolin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 (4S,5R)-3-[4-[2-amino-4-(difluorometil)pirimidin-5-il]-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il]-4-(hidroksimetil)-5-metil-oksazolidin-2-on;  
 (4S,5R)-3-[6-[2-amino-4-(difluorometil)pirimidin-5-il]-2-morfolino-pirimidin-4-il]-4-(hidroksimetil)-5-metil-oksazolidin-2-on;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(3-oksa-6-azabicyklo[3.1.1]heptan-6-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(6-oksa-3-azabicyklo[3.1.1]heptan-3-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(1R,4R)-2-oksa-5-azabicyklo[2.2.1]heptan-5-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-6-[(1S,4S)-2-oksa-5-azabicyklo[2.2.1]heptan-5-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis[(3R)-3-etilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis(8-oksa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis[(3R)-3-isopropilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4-[(3aR,6aS)-1,3,3a,4,6,6a-hekzahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;

5-[4-[(4a*S*,7a*R*)-2,3,4a,5,7,7a-hekzahidro-[1,4]dioksino[2,3-*c*]pirrol-6-il]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(4,4-difluoro-1-piperidil)-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(2-oksa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-[(3*R*)-3-(metoksietil)morfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 [(3*R*)-4-[4-[6-amino-4-(difluorometil)-3-piridil]-6-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]morfolin-3-il]metanol;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 5-[4-(4-ciklopropilpiperazin-1-il)-6-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-[4-(2-metoksietil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-(1,1-diokso-1,4-tiazinan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 [(3*R*)-4-[4-[6-amino-4-(difluorometil)-3-piridil]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]morfolin-3-il]metanol;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3*R*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3*S*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-morfolino-6-(3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis(3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4-[6-amino-4-(difluorometil)-3-piridil]-6-(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-6-(4-morfolino-1-piperidil)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 5-[4-(4-ciklopropilpiperazin-1-il)-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4-(4-ciklopropilpiperazin-1-il)-6-[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[4-(2-metoksietil)piperazin-1-il]-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-[4-(2-metoksietil)piperazin-1-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-(1,1-diokso-1,4-tiazinan-4-il)-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-(1,1-diokso-1,4-tiazinan-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 4-(difluorometil)-5-[4-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;  
 3-[4-[6-amino-4-(difluorometil)-3-piridil]-6-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]oksazolidin-2-on;  
 5-(4-((1*R*,2*R*,4*S*,5*S*)-7-oksa-9-azatriciklo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-9-il)-6-((2*R*,4*S*)-7-oksa-9-azatriciklo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis(6,6-difluoro-3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4,6-bis(6,7-difluoro-3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;  
 5-[4-(6-amino-3-piridil)-6-[(3*R*)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine

**6.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 5, ku përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga grupi i përbërë prej

- 4-(difluorometil)-5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;
- 5-(4-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
- 5-(4-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
- 5-(4,6-bis((S)-3-metilmorfolino)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)pirimidin-2-amine;
- (S)-4-(difluorometil)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amine;
- 4-(difluorometil)-5-(4-morfolino-6-(piperazin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;
- 4-(difluorometil)-5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amine; dhe
- (S)-4-(difluorometil)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;

dhe tautomerë, solvate dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

**7.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 6, ku përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga,

- 4-(difluorometil)-5-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)pirimidin-2-amine;
- 5-(4-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-6-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
- (S)-4-(difluorometil)-5-(4-(3-metilmorfolino)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-amine;

dhe tautomerë, solvate dhe kripëra farmaceutikisht të pranueshme të tyre.

**8.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 5, ku përbërja e sipërpërmendur është zgjedhur nga

- 4-[4-[6-amino-4-(difluorometil)-3-piridil]-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il]morfolin-3-on;
- 4-[4-[2-amino-4-(difluorometil)pirimidin-5-il]-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il]morfolin-3-on;
- 5-[4,6-bis(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
- 4-(difluorometil)-5-[4-(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-6-(3-oksa-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;
- 5-[4,6-bis(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
- 5-[4,6-bis[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
- 5-[4,6-bis[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]-4-(difluorometil)piridin-2-amine;
- 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;
- 4-(difluorometil)-5-[4-[(3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;
- 4-(difluorometil)-5-[4-(3,3-dimetilmorfolin-4-il)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;
- 4-(difluorometil)-5-[4-[(3R)-3-(metoksimetil)morfolin-4-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;
- 4-(difluorometil)-5-[4-(3,7-dioksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-il)-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]-1,3,5-triazin-2-il]piridin-2-amine;
- (4S,5R)-3-[4-[2-amino-4-(difluorometil)pirimidin-5-il]-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il]-4-(hidroksimetil)-5-metil-oksazolidin-2-on;

**9.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku  $R^1$  dhe  $R^2$  janë në mënyrë të pavarur prej njëri tjetrit një morfolinil e formulës (II).

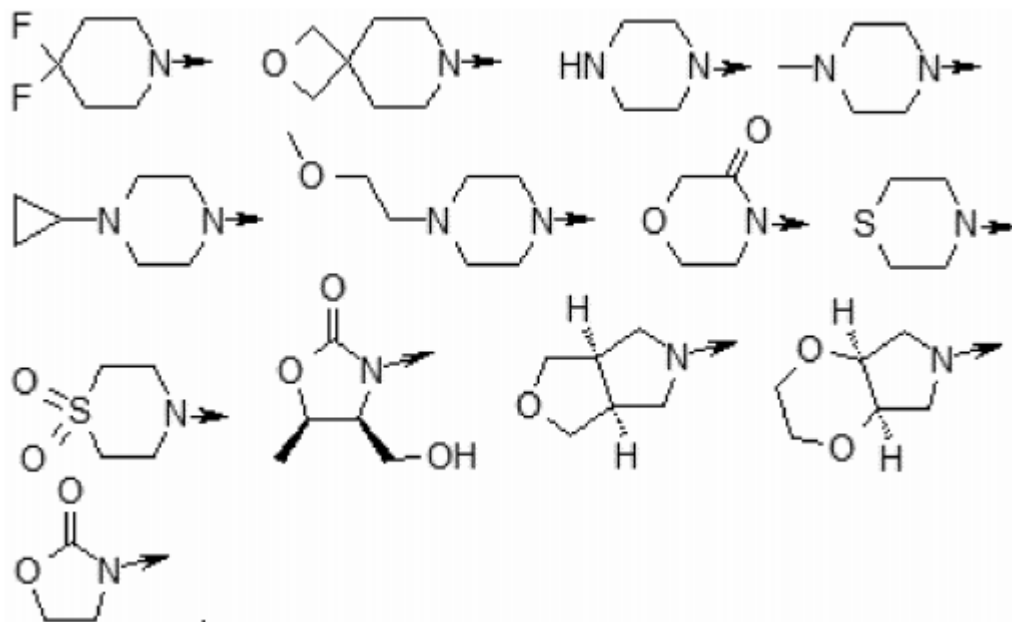
**10.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 9, ku  $R^1$  është e barabartë me  $R^2$ .

**11.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 9, ku  $R^1$  nuk është e barabartë me  $R^2$ .

**12.** Përbërja e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku  $R^1$  dhe  $R^2$  janë në mënyrë të pavarur prej njëri tjetrit një morfolinil e formulës (II) dhe unaza heterociklike Z e saturuar me 5-deri në 6-elementë e sipërpërmendur.

**13.** Përbërja e formulës (I) sipas pretendimit 12, ku unaza heterociklike Z me 5-deri në 6-elementë e sipërpërmendur është zgjedhur nga





14. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

15. Një përbërje e formulës (I) sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13 për përdorim në një metodë të parandalimit ose trajtimit të një sëmundje ose çrregullimi të moduluar nga PI3Ks dhe/ose mTOR dhe/ose PIKKs që përfshin administrimin të një gjitar në nevojë të parandalimit ose trajtimit të tillë të një sasive efektive të një përbërje të formulës të sipërpërmendur (I), ku sëmundja ose çrregullimi i sipërpërmendur është një çrregullim hiperproliferativ.

(11) **10570**

(97) EP3523723 / 16/06/2021

(96) 17777304.1 / 05/10/2017

(22) 23/08/2021

(21) AL/P/ 2021/613

(54) **SISTEM DHE METODË E PERFORMANCËS SË LARTË TË LLOGARITJES**  
27/01/2022

(30) 16192430 05/10/2016 EP

(71) ParTec AG

Possartstr. 20, 81679 München, DE

(72) LIPPERT, Thomas (Sonnenstrasse 43, 63743 Aschaffenburg)

(74) Gazmir Isakaj

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

1. (57) Një sistem modular llogaritje (100) për kryerjen e llogaritjes së programeve të aplikimit, sistemi modular i llogaritjes që përfshin module të ndryshëm (130, 140, 150, 160, 170,), secili modul duke përfshirë një

shumësi nyjesh (208, 210, 212, 310, 320, 330), sistemi modular i llogaritjes që për më tepër përfshin një shtresë abstraksioni llogaritje modulare (120) për të lejuar një shtresë aplikimi që të aksesojë burimet e sistemit, shtresa abstraksionit të llogaritjes modulare është e shpërndarë përmes nyjeve dhe që siguron komunikim brenda- dhe ndër-moduleve dhe një funksion menaxhimi për nyjet e moduleve të ndryshëm, si dhe një funksion menaxhimi për modulet, proceset dhe burimet,

**karakterizuar në atë që** shtresa e abstraksionit të llogaritjes modulare përfshin menaxherët e nyjeve (209, 309) të vendosur në secilën nyje, ku menaxherët e nyjeve secili mirëmban një grup informacioni rreth një statusi të secilës nyje dhe secili ndërlidhet ndërmjet nyjeve, dhe menaxherët e nyjeve shkëmbejnë informacion nëpërmjet komunikimit me njëri-tjetrin përmes një rrjeti administrimi (224), dhe ku burimet janë të caktueshëm në nyje duke përdorur grupin e informacionit për të ujdur në mënyrë dinamike një operacion të sistemit, një lak reagimi që regjistron një ndikim të gjerë të sistemit në vendimet e caktimit.

2. Sistemi modular i llogaritjes sipas pretendimit 1, **karakterizuar në atë që** modulet e ndryshme formohen nga të paktën një modul grup (130), një modul amplifikues (140), dhe një modul magazinimi (150).
3. Sistemi modular i llogaritjes sipas ndonjë prej pretendimeve të mëparshme, **karakterizuar në atë që** shumësia e nyjeve komunikojnë nëpërmjet një rrjeti komunikimi (220).
4. Sistemi modular i llogaritjes sipas pretendimit 3, **karakterizuar në atë që** rrjeti i komunikimit është vendosur duke përdorur një komunikim me kujtesë të përbashkët.
5. Sistemi modular i llogaritjes sipas pretendimit 1, ku komunikimi ndërmjet menaxherëve të nyjeve është i ndarë nga komunikimi ndërmjet moduleve.
6. Një metodë për menaxhimin e një sistemi modular të llogaritjes sipas pretendimit 1 për kryerjen e llogaritjes të programeve të aplikimit, ku metoda përfshin hapin e sigurimit të komunikimit brenda- dhe ndër-nyje dhe një

funksion menaxhimi për nyjet e moduleve të ndryshëm duke përdorur shtresën e abstraksionit të llogaritjes modulare.

7. Metoda për menaxhimin e sistemit modular të llogaritjes sipas pretendimit 6, që për më tepër përfshin hapin e grumbullimit të informacionit të menaxherëve të nyjeve rreth statusit të nyjeve dhe caktimit të burimeve në nyjet në varësi të informacionit të statusit të grumbulluar.

(11) **10571**

(97) EP3510860 / 21/07/2021

(96) 19156299.0 / 23/08/2013

(22) 25/08/2021

(21) AL/P/ 2021/617

(54) **REDUKTIMI I KAPACITETIT RIPRODHUES I GJITARËVE**

27/01/2022

(30) 201261692624 P 23/08/2012 US

(71) SenesTech, Inc.

3140 North Caden Court, Suite 1, Flagstaff, AZ 86004, US

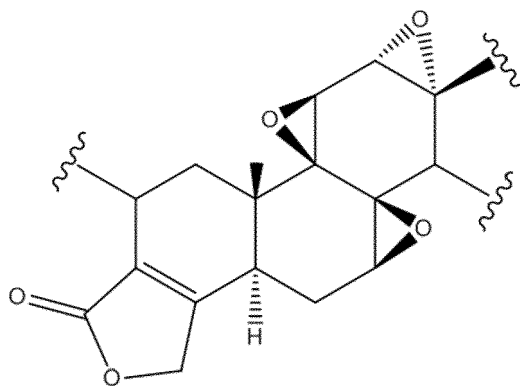
(72) MAYER, Lorretta, P. (c/o SenesTech Inc.3140 North Caden CourtSuite 1, Flagstaff, AZ Arizona 86004) ;DYER, Cheryl, A. (c/o SenesTech Inc.3140 North Caden CourtSuite 1, Flagstaff, AZ Arizona 86004)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **I.** Një metodë e kontrollimit të madhësisë së një popullate të gjitarëve jo-human, që siguron për femrat ose të dy femrat dhe meshkujt e një popullate të gjitarëve jo-human një sasi efektive të një kompozimi që përfshin:

- (a) një diterpenoid epoksid ose një kripë të tij që përfshin një skelet triptolid të përfaqësuar nga struktura e mëposhtme:

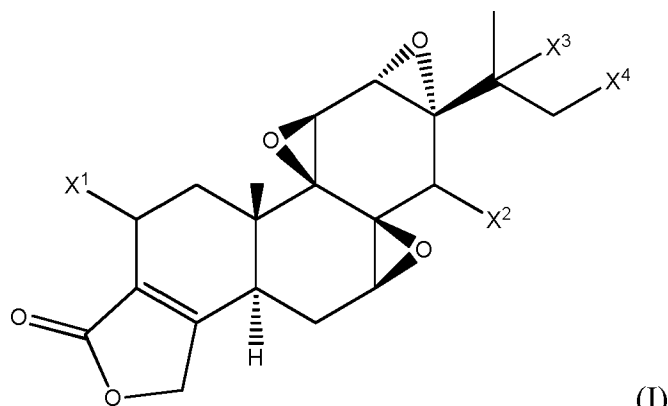


dhe i cili shkakton zbrazjen e folikulës së vezoreve në gjitarët femra, dhe

- (b) një diepoxid organik i cili shkakton zbrazjen e folikulës së vezoreve në gjitarët femra dhe i cili është zgjedhur nga grupi i përbërë prej 4-vinilcikloheksen diepoxid (VCD), glicerol diglicidil eter

(GDE), 1,4-butanediol diglicidil eter (BDE), 1,4- cikloheksanedimetanol diglicidil eter (CHDE), 3,4-epoksi-cikloheksil-metil-3,4- epoksicikloheksil karboksilat (ERL 4221) dhe etilen glikol diglicidil eter (Quetol).

2. Metoda e Pretendimit 1, ku gjitarët jo-human janë brejtës; ose ku gjitarët jo-human janë minj.
3. Metoda e Pretendimit 2, ku kompozimi është siguruar për gjitarët jo-human në një sistem të transportit publik urban; ose ku kompozimi është siguruar për gjitarët jo-human në një sistem metroje urbane.
4. Metoda e Pretendimit 1, ku gjitarët jo-human meshkuj dhe femra konsumojnë kompozimin.
5. Metoda e Pretendimit 2, ku kompozimi është siguruar për gjitarët jo-human në një sistem të transportit publik urban dhe kompozimi është sigurohet gjatë sistemit të transportit publik urban.
6. Metoda e Pretendimit 1, ku madhësia e popullatës së gjitarëve jo-human është reduktuar.
7. Metoda e Pretendimit 1, ku popullata e gjitarëve jo-human është shtypur.
8. Metoda e Pretendimit 1, ku gjitarët jo-human meshkuj dhe femra konsumojnë kompozimin dhe kapaciteti i riprodhimit të gjitarëve jo-human femra është reduktuar.
9. Metoda e Pretendimit 1, ku gjitarët jo-human femra sterilizohen nga konsumimi i kompozimit.
10. Metoda e Pretendimit 1, ku (a) është të përfaqësuar nga formula (I):



ku

$X^1$  është H,  $R^1$ , OH ose  $OR^1$ ,

$X^2$  është H,  $R^1$ , OH,  $OR^1$ , =O ose Y,

$X^3$  është H ose OH,

$X^4$  është H, OH ose  $OR^1$ ,

$R^1$  është një grup  $C_{1-4}$  alkil,

Y është  $(CR^2R^3O)_nP(O)(O^-Z^+)_2$ ,

secili  $R^2$  është, në mënyrë të pavarur, H,  $C_{1-6}$  alkil, aril- $C_{1-6}$  alkil-,  $C_{3-6}$  cikloalkil ose aril,

secili  $R^3$  është, në mënyrë të pavarur, H,  $C_{1-6}$  alkil, aril- $C_{1-6}$  alkil-,  $C_{3-6}$  cikloalkil ose aril,

ose  $R^2$  dhe  $R^3$ , bashkë me atomin karbon te i cili ata janë lidhur formojnë një grup  $C_{3-7}$  cikloalkil,

ku çdo grup alkil ose cikloalkil në  $R^2$  ose  $R^3$  mund të jetë i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një deri në pesë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë halo,  $C_{1-6}$  alkoksi dhe  $NR^aR^b$ ,

ku çdo grup aril në  $R^2$  ose  $R^3$  mund të jetë i zëvendësuar në mënyrë opsionale me një deri në pesë zëvendësues të zgjedhur nga grupi i përbërë prej  $C_{1-6}$  alkil,  $C_{1-6}$  alkoksi,  $NR^aR^b$ , nitro dhe ciano, n është 1, 2 ose 3,

secili Z është H,

R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup> janë secili, në mënyrë të pavarur, H, C<sub>1-6</sub> alkil, C<sub>3-6</sub> cikloalkil ose aril, ose R<sup>a</sup> dhe R<sup>b</sup>, bashkë me atomin azot të cilin ata janë lidhur, formojnë një piroolidino, piperidino, piperanino, azetidino, morfolino, ose grup tiomorfolino, ose një kripë të tij.

11. Metoda e Pretendimit 1, ku diterpenoid epoksidi (a) është triptolid, triptolid, 16-hidroksitriptolid, triptonide ose një kripë të tij; ose ku diterpenoid epoksid (a) është triptolide.

12. Metoda e Pretendimit 1, ku diepoksidi organik (b) është 4- vinilcikloheksen diepoksidi (VCD).

13. Metoda e Pretendimit 1, ku (a) është triptolide dhe (b) është 4-vinilcikloheksen diepoksidi (VCD).

(11) **10577**

(97) EP3489220 / 18/08/2021

(96) 18200656.9 / 07/06/2013

(22) 30/08/2021

(21) AL/P/ 2021/633

(54) **LIPIDE PËR FORMULIME TË SHPËRNDARJES SË AGJENTIT TERAPEUTIK**

28/01/2022

(30) 201261657480 P 08/06/2012 US

(71) Nitto Denko Corporation

1-1-2, Shimohozumi, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP

(72) Payne, Joseph E. (4810 Milano Way, Oceanside, CA California 92057); Hou, Zheng (8305 Stage Coach Place, San Diego, CA California 92129); Ahmadian, Mohammad (3230 Rancho Quartillo, Carlsbad, CA California 92009); Yu, Lei (6638 Titanite Place, Carlsbad, CA California 92009); Knopov, Victor (3023 Deeb Drive, Vista, CA California 92084); Akopian, Violetta (12610 Torrey Bluff Dr., Apt 370, San Diego, CA California 92130); Karmali, Priya (4353 Nobel Drive Unit 68, San Diego, CA California 92122); Witte, Richard P. (3462 Spring Tide Terrace, San Diego, CA California 92110); Safarzadeh, Neda (4123 Arbolitos Drive, Poway, CA California 92064); Ying, Wenbin (7478 Park Village Road, San Diego, CA California 92129); Zhang, Jun (12166 Darkwood Road, San Diego, CA California 92129); Gaudette, John A. (14329 Jolley Lane, Poway, CA California 92064)

(74) Krenar LOLOÇI

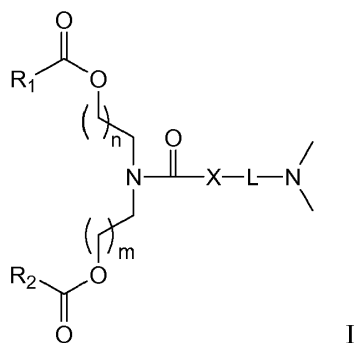
Rr. Ibrahim Rugova, P.1/1, Kati II, Tiranë, Shqipëri (Albania)

(57) **1.** Një kompozim i zgjedhur nga

(i) një kompozim që përfshin një lipid të jonizueshëm të formulës I dhe një lipid kationik në një liposom që përfshin një shtresë dyfishe të molekulave të lipideve; dhe

(ii) një kompozim që përfshin më shumë se një lipid të jonizueshëm të formulës I në një liposom që përfshin një shtresë dyfishe të molekulave të lipideve, ku

lipidi i jonizueshëm i formulës I ka strukturën e mëposhtme:



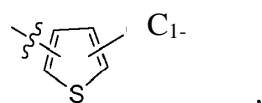
ku

n dhe m janë në mënyrë të pavarur 1, 2, 3, ose 4;

R<sub>1</sub> dhe R<sub>2</sub> janë në mënyrë të pavarur C<sub>10-18</sub>alkil ose C<sub>12-18</sub>alkenil;

X është -CH<sub>2</sub>-, S, O, ose mungon;

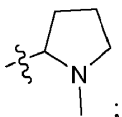
L është C<sub>1-4</sub>alkilen, -S-C<sub>1-4</sub>alkilen, -O-C<sub>1-4</sub>alkilen, -O-C(O)-C<sub>1-4</sub>alkilen, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alkilen,



ose



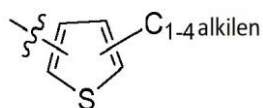
përfaqëson



ose një formë kripte farmaceutikisht të pranueshme të saj.

**2.** Kompozimi i pretendimit 1, ku n dhe m janë 1 ose 2 ose ku

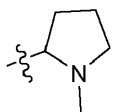
X mungon dhe L në mënyrë të preferueshme është C<sub>1-4</sub>alkilen dhe në mënyrë më të preferueshme është zgjedhur nga grupi i përbërë prej -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, dhe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ose L është



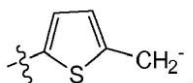
ose



përfaqëson



dhe në mënyrë të preferueshme L është



**3.** Kompozimi i pretendimit 1, ku X është -CH<sub>2</sub>- dhe L në mënyrë të preferueshme është zgjedhur nga grupi i përbërë prej

- (a) -S-C<sub>1-4</sub>alkilen dhe në mënyrë të preferueshme -S-CH<sub>2</sub>- ose -S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- (b) -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alkilen dhe në mënyrë të preferueshme -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- (c) L është -O-C<sub>1-4</sub>alkilen dhe në mënyrë të preferueshme -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ose -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, dhe
- (d) L është -O-C(O)-C<sub>1-4</sub>alkilen dhe në mënyrë të preferueshme -O-C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

**4.** Kompozimi i pretendimit 1, ku X është S dhe

L në mënyrë të preferueshme është C<sub>1-4</sub>alkilen dhe në mënyrë më të preferueshme -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

**5.** Kompozimi i pretendimit 1, ku X është O dhe

L në mënyrë të preferueshme është C<sub>1-4</sub>alkilen dhe në mënyrë më të preferueshme -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ose -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

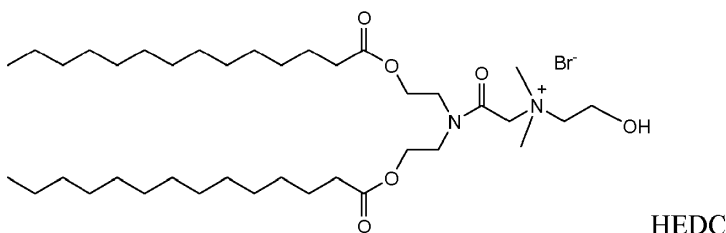
**6.** Kompozimi i pretendimit 1, ku R<sub>1</sub> dhe R<sub>2</sub> janë secili C<sub>10-18</sub>alkil dhe

në mënyrë të preferueshme secili C<sub>13</sub>alkil, ose ku R<sub>1</sub> dhe R<sub>2</sub> janë secili C<sub>12-18</sub>alkenil and në mënyrë të preferueshme secili C<sub>13-17</sub>alkenil dhe në mënyrë më të preferueshme secili oleil ose linoleil.

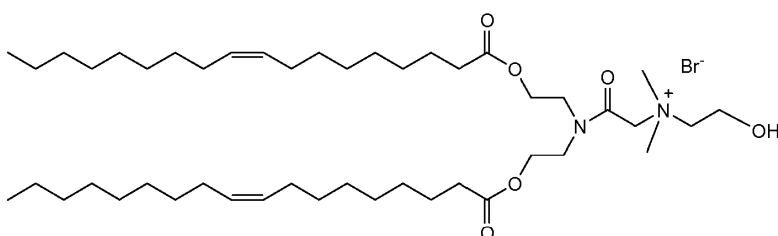
**7.** Kompozimi i pretendimit 1, trupëzimi (ii), ku përbërja e formulës I është 5 deri në 50 mol % të molekulave të lipideve dhe

(ii-1) kompozimi që në mënyrë të preferueshme përfshin dy përbërje të formulës I dhe ku raporti molar i dy përbërjeve është rreth 10:30 deri në rreth 30:10 ose

(ii-2) kompozimi që në mënyrë të preferueshme më tej përfshin një lipid kationik, ku lipidi kationik në mënyrë më të preferueshme është



ose



**8.** Kompozimi i pretendimit 7, trupëzimi (ii-2), ku lipidi kationik është 5 deri në 40 mol % të molekulave të lipideve dhe

ku raporti molar i lipidit të jonizueshëm dhe lipidit kationik është në mënyrë të preferueshme rreth 5:35 deri në rreth 35:5.

**9.** Kompozimi i pretendimit 1, trupëzimi (ii), më tej që përfshin një medium të lëngshëm, ku mediumi i lëngshëm në mënyrë të preferueshme është i përshtatshëm për injeksion në një organizëm të gjallë, ose ku mediumi i lëngshëm në mënyrë të preferueshme përfshin një tretës organik, ose

ku mediumi i lëngshëm në mënyrë të preferueshme përfshin ujë dhe një tretës organik.

**10.** Kompozimi i pretendimit 1, trupëzimi (ii), më tej që përfshin një medium jo ujor ose të paktën një fosfolipid ose të paktën një lipid PEG-konjugat.



11. Një mbartës ilaçi specifik për qeliza yjore që përfshin kompozimin e pretendimit 1, trupëzimin (ii), dhe një sasi specifike të qelizës yjore të një molekule të synuar që është e përbërë prej strukturës (retinoid)<sub>n</sub>-lidhës-(retinoid)<sub>n</sub>, ku n=0, 1, 2 ose 3; dhe ku lidhësi përfshin një glikol polietilen (PEG) ose molekulë të ngjashme me PEG.

12. Mbartësi i ilaçit i pretendimit 11, që përfshin më tej një molekulë siRNA.

13. Një formulim farmaceutik që përfshin mbartësin e ilaçit të pretendimit 12 dhe një mbartës ose hollues farmaceutikisht të pranueshëm.

14. Formulimi farmaceutik i pretendimit 13, ku siRNA është kapsuluar nga liposomi.

(11) **10572**

(97) EP3587672 / 28/07/2021

(96) 19190076.0 / 18/08/2017

(22) 07/09/2021

(21) AL/P/ 2021/651

(54) **METODË DHE APARAT PËR LËVIZJEN E KABLLOS**  
27/01/2022

(30) 507972016 08/09/2016 AT

(71) LAYJET Micro-Rohr Verleugesellschaft m.b.H.

Ebersdorf 230, 8273 Ebersdorf, AT

(72) DUNST, Wolfgang (Panoramagasse 186/1, 8224 Kaindorf)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Pajisje e drejtueshme (100) për vendosjen e së paku një linje fleksibël, kabllor, kalanit të zbrazët të drejtimit të kabllor, ose tubit të transportit të lëngut nën tokë, veçanërisht nën rrugët e trafikut ose skajet ose shiritave që kalojnë përgjatë rrugëve, ku një llogore e ngushtë duke pasur përkatësisht një thellësi të dëshiruar për shtrimin, mund të pritët në sipërfaqen tokësore të pragut me anë të një freze të një njësie frezimi, materiali tokësor i grirë në këtë mënyrë hiqet anash, kablloja ose kabllot dhe kasetat paralajmëruese është e vendosur në llogore në pozicionin e saktë, ku materiali i grimcave të imëta sipërfaqes tokësore ose rëra kabllor futet në llogore për ngulitjen e linjës / kabllor të futur ose të ngjashmen, si dhe materiali i sipërfaqes tokësore të grirë anësore nga heqja e mëparshme mund të rivendoset dhe kompresohet,

- ku kablloja që duhet të vendoset mund të tërhiqet nga një automjet i përparmë që drejton me një shpejtësi të ulët dhe mund të futet në llogoren e kabllor të krijuar thjesht në mënyrë sinkronike me shpejtësinë e drejtimit të automjetit të përparmë, dhe

- kur një sasi e materialit grimcë të imët ose rërës së kabllor, e krahasuar me shpejtësinë përkatësisht të drejtimit, mund të futet në llogoren e kabllor vazhdimisht përmes një hendeku të nxjerrë ose të ngjashëm i cili drejtohet përmes llogores së kabllorve,

- ku, në veçanti për vendosjen e kabllorve përgjatë një shtegu të lakuar të trafikut, automjeti i përparmë (1), i cili është projektuar si një mjet transportues që ka një kornizë mbështetëse nga ana e pasme (20) i cili ka një njësi anësore të zgjatjes (2) që ka një njësi frezimi (3) me timon prerës (31)

dhe ka një njësi formuese tërheqëse dhe njësi futjeje të kabllës (4) që ndjek të njëjtën, në tërësi formon një njësi të lëvizshme, të lakuar, mekanike të plotë ose kompakte (10), brenda së cilës njësi frezimi (3) dhe me të, rrota prerëse (35) është kompensuar nga jashtë në mënyrë të jashtme në krahasim me automjetin e përparmë (1), kështu që mund të pozicionohet anësor i zgjatur mbi konturin e automjetit të përparmë (1) të lidhur me automjetin para (1) përmes një artikulationi i parë ose rrotullues (230) në njësinë e zgjatjes anësore (2) me një aks thelbësisht vertikal të rrotullimit në lidhje me të njëjtën, lateralisht i qëndrueshëm drejt të dy palëve respektivisht në një kënd deri në +/- 25 °, në veçanti deri në +/- 20 °, dhe

- ku forma tërheqëse dhe futja e kabllëve dhe njësia e futjes së rërës së kabllës (4) pas frezës (3) nga ana e saj është e lidhur me njësinë e frezimit (3) gjithashtu përmes një artikulationi të dytë ose një bashkimi rrotullues (340) me një bosht thelbësisht vertikal në lidhje me të njëjtën, i pivotueshëm në mënyrë anësore drejt të dy palëve, përkatësisht në një kënd deri në +/- 25 °, në veçanti deri në +/- 20 °,

#### **karakterizuar në atë që**

- njësia e frezimit (3), e cila mund të drejtohet në një kënd dhe që ka timonin e prerjes (31), është e lidhur me një automjet të përparmë (1), ose te korniza e saj mbështetëse (20) me elementë kontrolli dhe drejtues dhe është në formën e një sistemi tub-në-tub të montuar në rrotulla, me anë të një pajisjeje shtesë (2) e cila mund të përshtatet, mundësisht në mënyrë hidraulike, në kushtet topografike të paracaktuara nga skaji aktual (B) që duhet prerë, në këtë mënyrë të jenë linearisht i zhvendosur në mënyrë anësore në lidhje me automjetin e përparmë (1), të paktën drejt njërës anë.

2. Pajisja sipas pretendimit 1, **karakterizuar nga ajo që** timoni i prerjes (31) mund të stabilizohet nga mjetet e një cilindri hidraulik kontrollueshëm (23) i cili është i lidhur me njësinë e zgjerimit (2) dhe timonin e sipërpërmendur të prerjes, dhe atë për mundësinë e bluarjes së kthesave të ngushta, timoni i prerjes (31) mund të shtypet nga mjetet e cilindrit hidraulik (23) dhe njësisë së zgjerimit (2, 20) në rrezen e kurbës përkatësisht të kërkuar.

3. Pajisja sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 ose 2, **e karakterizuar nga ajo që**, veçanërisht për stabilizimin dhe mirëmbajtjen e qëndrueshmërisë së mureve të secilës llogore të krijuar kohët e fundit (K), njësia e formësimit për tërheqje dhe futja e kabllëve (4) është e pajisur me panele formale bilaterale (41), e cila opsionale mund të konfigurohet në gjerësinë përkatëse të llogore (Kb) në distancën e tyre nga njëra-tjetra, dhe shtrihet drejt timonit të prerjes (31) të njësisë së frezimit (3), lart duke u prirur në një kurbim konkav, sa më afër që të jetë e mundur, mundësisht deri përafërsisht 10 cm, te rrota e prerjes.

4. Pajisja sipas secilit prej pretendimeve 1 deri në 3, **e karakterizuar në atë që** njësia e frezimit (3), në veçanti rrota e tij prerëse (35), për shembull në rastin e bllokimit të saj nga materiale pa sipërfaqe tokësore, mund të ngrihet pa pajisjen e formësimit tërheqës dhe pajisjen e futjes së kabllëve (4), e cila është e lidhur anësore në mënyrë të lëvizshme me pajisjen e frezës (3) dhe që ka panelet e formës anësore bilaterale (41) praktikisht duke siguruar vazhdimisht stabilitetin e llogaritjes (K), duke pasur nevojë të ndryshojë pozicionin e tij të lartësisë në llogore (K).

5. Pajisja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri 4, **e karakterizuar në atë që** një mekanizëm paralelogram (400) për uljen ose ngritjen e kallëpit të tërheqjes dhe njësisë së futjes së kabllës (4), në veçanti për ngritjen e njësisë së frezimit (3), në mënyrë opsionale së bashku me rrotën prerëse (3), jashtë llogores (K) në rastin e një bllokimi, është lidhur te nyja rrotulluese (340) për kallëpin tërheqës dhe njësinë e futjes së kabllës (4) në njësinë e frezimit (3) ose në timonin e prerjes (31) në të dy anët e saj.

6. Pajisja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 5, **e karakterizuar në atë që** një rrip transportues (50) që duhet të ngarkohet me materialin e gropës së gërmuar (Km) shoqërohet me timonin prerës (35) të njësisë së frezës (3) në mënyrë anësore të strehimit të frezës (31), i cili rrip transportues ndiqet nga një ekran i zgjatur ylli (55), mundësisht në mënyrë të zhdrejtë prapa me pjerrësi lart, duke pasur një shumicë të frezave lirisht të vetë-rrotullueshme (51) të montuar në akset e rrotullimit tërthor në drejtimin e tij të transportit, për transportimin e sipërfaqes së tokës së verës ose materialit të kanalit (Km) të gërmuar nga rrota e prerjes (35) prapa për kthimin përfundimtar të llogores së kabllës (K) të sapo krijuar.

7. Pajisja sipas çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 6, **e karakterizuar në atë që** një rrip transportues (56) për heqjen e materialit të grimcave të imëta të llogoreve (Kmf) të ndara nga materiali i shkallës së trashë (Kmg) me anë të të të njëjtës është rregulluar prapa poshtë ekranit të zgjatur të frezave (55).

8. Pajisja sipas pretendimit 7, **e karakterizuar në atë që** një sitë e imët mund të ngarkohet me materialin e gërmuar të grimcave të imëta (Kmf) me anë të rripit transportues (56), dhe në atë që materiali i grumbullimit

të grimcave të imëta të ndara atje, në veçanti të imëta ose ultrafine materiali i grumbullimit të grimcave të imta të konsiderueshme në rërë, mund të përdoret për të plotësuar rërën kabllor të furnizuar me ndarje ose të ngjashme të paktën pjesërisht për vendosjen dhe rindërtimin e kabllit dhe / ose linjës (L) të vendosur në llogoren e kabllorve (K).

**9.** Pajisja sipas pretendimit 8, e karakterizuar në atë që, në pjesën e rënies të drejtuar drejt llogores në veçanti për grimcat e imëta ose materialin e grumbullimit të grimcave substancialisht në formën e rërës të materialit të llogores (Kmf), një hapje poshtë anës që lidh në formë ure seksionin kryq të grykës së lidhur me sitë të përshtatshme, hapja e përmendur që është e ndryshueshme në lartësinë e saj, mund të rregullohet lirshëm në lartësinë e saj, sipas kërkesave të dhëna për materiale grimcash të imëta, përkatësisht për metër linear të llogore (K) dhe kabllor (L) për vendosjen dhe rindërtimin e kabllit për metër linear e llogaritjes (K) dhe / ose kabllor ose linjës (L).

(11) **10573**

(97) EP3102185 / 14/07/2021

(96) 15702278.1 / 03/02/2015

(22) 13/09/2021

(21) AL/P/ 2021/667

(54) **NANOSUSPENSION I MATERIALEVE NATYRORE DHE METODA TË PËRGATITJES SË TYRE**

27/01/2022

(30) 14153705 03/02/2014 EP and PCT/EP2014/064449 07/07/2014 WO

(71) Apurano Pharmaceuticals GmbH

Birkerfeld 12, 83627 Warngau, DE

(72) BRAND, Werner (c/o Apurano Pharmaceuticals GmbH Birkerfeld 12, 83627 Warngau)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një metodë për përgatitjen e një nanosuspensionit të qëndrueshëm që përfshin të paktën një material natyror, ku metoda përfshin hapat e

- a. Sigurimit të të paktën një materiali natyror që ka një madhësi grimce ( $D_{100}$ ) prej më pak se 320  $\mu\text{m}$ , përveç ekstraktit;
- b. Shpërndarjes së të paktën një materiali natyror të sipërpërmendur të hapit a. në një tretës;
- c. Petëzimit të shpërndarjes së hapit b. në një madhësi grimce ( $D_{90}$ ) prej nën 1000 nm ( $D_{90} < 1000$  nm),

ku të paktën një material natyror është shpërndarë në hapin b. në një përqëndrim prej nga 0.5 deri në 20 % (w/w), bazuar në sasinë totale të tretësit të përdorur në nanosuspension, dhe ku hapi b. i shpërndarjes ose hapi c. i petëzimit përfshin shtimin e një stabilizuesi; ku stabilizuesi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej fosfolipideve; polisorbateve; hidroksipropil celulozës (HPC), hidroksipropil metilcelulozës (HPMC) dhe

polivinilpirrolidonit (PVP); kopolimerët jo jonikë me tri bllok; kopolivinilpirrolidonit; Gliceridet kaprilokapropil polioksil-8; Gliceridet lauraoil polioksil-32; xhelatina; lecitin (fosfatide); çamçakëz akacie; kolesterol; tragacant; etere polioksietilen alkil; derivate të vajit të kastorit polioksietilen; estere të acidit yndyror polioksietilen sorbitan; estere të acidit yndyror sorbitan; glikole polietileni; stearate polioksietilen; mono dhe digliceride; dioksid silikoni koloidal; dodecilsulfate natriumi; silikat alumin magnezi; trietanolamin; acidi stearik; stearat kalciumi; monostearat glicerol; alkool cetostearil; dyll emulsifikues cetomakrogol; alkoole me zinxhir të shkurtër dhe të mesëm; Gliceride oleoil polioksil-6; Plurol oleique; propan-1,2,3-triol, alkool polivinil dhe sulfosuksinat natriumi dioktil (DOSS); ku të paktën një material natyror është zgjedhur nga grupi i përbërë prej bimëve, cianobakterëve, algave dhe kërpudhave.

**2.** Metoda sipas pretendimit 1, ku të paktën një material natyror është një pjesë ose e tërë e materialit natyror të sipërpërmendur, në mënyrë të preferueshme e tërë e materialit natyror të sipërpërmendur.

**3.** Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku materiali natyror thahet në një hap a.1, para hapit a., në mënyrë të preferueshme thahet liofilizisht dhe/ose termikisht, dhe/ose ku materiali natyror i siguar në hapin a. ka një përmbajtje  $w$  uji prej nën 15 % ( $w < 15\%$ ), në mënyrë të preferueshme nën 12% ( $w < 12\%$ ), në mënyrë më të preferueshme nën 10 % ( $w < 10\%$ ), dhe në mënyrë më shumë të preferueshme nën 8 % ( $w < 8\%$ ).

**4.** Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku materiali natyror para-bluhet para dhe /ose pas tharjes në hapin a.1, në mënyrë të preferueshme në një mulli thikash, dhe në mënyrë opsionale shoshitet në një madhësi grimce( $D_{100}$ ) prej më pak se 320  $\mu\text{m}$ .

**5.** Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku të paktën një material natyror shpërndahet në hapin b. në një përqëndrim prej nga 2 deri në 10 % (w/w), bazuar në sasinë totale të tretësit të përdorur në nanosuspension, në mënyrë të preferueshme nga 2 deri në 5 % (w/w) ose nga 5 deri në 10 % (w/w).

**6.** Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme, ku shpërndarja e hapit b. përfshin shtimin e një stabilizuesi, në mënyrë të preferueshme ku shpërndarja e hapit b. përfshin shtimin e një fosfolipidi dhe/ose polisorbati, në mënyrë të preferueshme

a. ku shpërndarja e hapit b. përfshin shtimin e një polisorbati në një sasi prej nga 0.5 deri në 2 % (w/w), dhe/ose ku polisorbati është zgjedhur nga grupi i përbërë prej polisorbati 80 dhe polisorbati 20, ose

- b. ku shpërndarja e hapit b. përfshin shtimin e një fosfolipidi në një sasi prej nga 50 deri në 200 % (w/w), bazuar në sasinë totale të materialit natyror, në mënyrë të preferueshme ku fosfolipidi përmban deri në 95 % (në peshë) fosfatidilkolin dhe/ose nga 20 deri në 30 % (në peshë) të lisofofosfatidilkolinës;ose
- c. ku stabilizuesi është një polimer i zgjedhur nga grupi i përbërë prej hidroksipropil celuloza (HPC), hidroksipropil metilceluloza (HPMC) dhe polivinilpirrolidoni (PVP); ose ku stabilizuesi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej polisorbateve 80, polisorbateve 20, poloksamer 407 dhe poloksamer 188.

**7. Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme , ku hapi c. i petëzimit kryhet në një mulli të trazimit të topit të lagësht, në mënyrë të preferueshme**

- a. ku hapi c. i petëzimit përfshin një hap të parë c.1 të petëzimit në një mulli të topit të lagësht, në mënyrë të preferueshme një mulli të trazimit të topit të lagësht, me një diametër të topit bluarës prej nga 0.5 deri në 1.5 mm, dhe një hap të dytë c.2 të petëzimit në një mulli të topit të lagësht, në mënyrë të preferueshme një mulli të trazimit të topit të lagësht, me një diametër të topit bluarës prej nga 0.3 deri në 0.4 mm, dhe një hap të tretë c.2 të petëzimit në një mulli të topit të lagësht, në mënyrë të preferueshme një mulli të trazimit të topit të lagësht, me një diametër të topit bluarës prej nga 0.05 deri në 0.2 mm, ose
- b. ku hapi c. i petëzimit përfshin një hap të parë c.1 të petëzimit në një mulli të topit të lagësht, në mënyrë të preferueshme një mulli të trazimit të topit të lagësht, me një diametër të topit bluarës prej nga 0.4 deri në 0.5 mm, dhe një hap të dytë c.2 të petëzimit në një mulli të topit të lagësht, në mënyrë të preferueshme një mulli të trazimit të topit të lagësht, me një diametër të topit bluarës prej nga 0.05 deri në 0.2 mm.

**8. Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme , ku hapi c. i petëzimit përfshin shtimin e një stabilizuesi, në mënyrë të preferueshme ku stabilizuesi është një stabilizues elektrostatik dhe/ose sterik, në një madhësi grimce  $D_{90} < 9 \mu\text{m}$  në mënyrë të preferueshme  $D_{90} < 3 \mu\text{m}$ , në mënyrë më të preferueshme  $D_{90} < 800 \text{ nm}$  dhe në mënyrë më shumë të preferueshme  $D_{90} < 300 \text{ nm}$ , në mënyrë të preferueshme**

ku stabilizuesi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej fosfolipideve; polisorbateve; hidroksipropil celulozës (HPC), hidroksipropil metilcelulozës (HPMC) polivinilpirrolidonit (PVP); kopolimerët jo jonikë me tri bllok, të tillë si poloksamerë (p.sh, poloksamer 407 ose poloksamer 188); kopolivinilpirrolidonit; Gliceridet kaprilokapropil polioksil-8; Gliceridet lauroil polioksil-32; xhelatina; lecitin (fosfatide); çamçakëz akacie; kolesterol; tragacant; etere polioksietilen alkil; derivate të vajit të kastorit polioksietilen; estere të acidit yndyror polioksietilen sorbitan; estere të acidit yndyror sorbitan; glikole polietileni; stearate polioksietilen; mono dhe digliceride; dioksid silikoni koloidal; dodecilsulfate natriumi; silikat alumin magnezi; trietanolamin; acidi stearik; stearat kalciumi; monostearat glicerol; alkool cetostearil; dyll emulsifikues cetomakrogol; alkoole me zinxhir të shkurtër dhe të mesëm;

Gliceride oleoil polioksil-6; Plurol oleique; propan-1,2,3-triol, alkool polivinil dhe sulfosuksinat natriumi dioktil (DOSS); në mënyrë të preferueshme ku stabilizuesi është zgjedhur nga grupi i përbërë prej polisorbitat 80, polisorbitat 20, poloksamer 407 dhe poloksamer 188.

**9.** Metoda sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme , ku metoda përfshin shtimin e propan-1,2,3-triol (glicerin) pasi hapi c. i petëzimit ishte përfunduar, në mënyrë të preferueshme ku stabilizuesi është glicerin në një sasi prej nga 30 deri në 100 % (v/v), në mënyrë të preferueshme në një sasi prej 40 % (v/v) ose 50% (v/v), bazuar në vëllimin total të tretësit.

**10.** Metodë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme , ku nanosuspensiononi i nënshtrohet më tej një hapi d. koloidimi në një koloidator pas hapat c. të petëzimit, në mënyrë të preferueshme me shtimin e oksigjenit, ku nanosuspensiononi jo domosdoshmërisht përmban propan-1,2,3-triol.

**11.** Metodë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme , ku nanosuspensiononi filtrohet pas hapat c. dhe në mënyrë opsionale paa ose pas hapat d., në mënyrë të preferueshme me një filter steril, më tej në mënyrë të preferueshme në një madhësi grimce nën 450 nm, dhe në mënyrë më të preferueshme nën 220 nm, dhe/ose ku nanosuspensiononi në vazhdim përfshin të paktën një përbërje të zgjedhur nga grupi i përbërë prej aromatizuesve, ruajtësve, surfaktantëve dhe përforcuesve të depërtimit.

**12.** Metodë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme , ku shpërndarja e hapat b. petëzohet në një madhësi grimce ( $D_{90}$ ) prej nën 500 nm ( $D_{90} < 500$  nm), në mënyrë të preferueshme nën 300 nm ( $D_{90} < 300$  nm), më tej në mënyrë të preferueshme nën 250 nm ( $D_{90} < 250$  nm), dhe në mënyrë më të preferueshme nën 200 nm ( $D_{90} < 200$  nm), siç matet nga një shpërndarës dinamik i dritës ose një analizues i difraksionit lazer.

**13.** Metodë sipas çdo njërit prej pretendimeve të mësipërme , ku përqëndrimi i nanosuspensionit është rritur në një hap të mëtejshëm e. me avullimin e tretësit, në mënyrë të preferueshme në një dhomë tharjeje, në një përqëndrim të materialit natyror prej nga 10 deri në 40 % (w/w), në mënyrë të preferueshme në 10 deri në 20 % (w/w), bazuar në vëllimin total të nanosuspensionit, dhe/ose ku të paktën një material natyror është i pranishëm në nanosuspension në një përqëndrim që rezulton në një faktor tretshmërie prej më shumë se 0.4, ose prej më shumë se 0.5, ose prej më shumë se 0.8, ose prej më shumë se 1, ose edhe prej më shumë se 1.1.

(11) **10574**

(97) EP3208269 / 15/09/2021

(96) 16203884.8 / 16/10/2008

(22) 17/09/2021

(21) AL/P/ 2021/683

(54) **FRENUESIT KINAZË C-FMS**

27/01/2022

(30) 980623 P 17/10/2007 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE

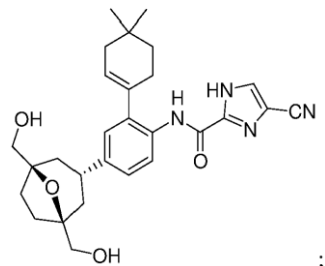
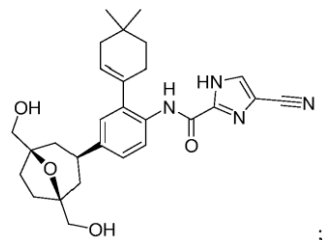
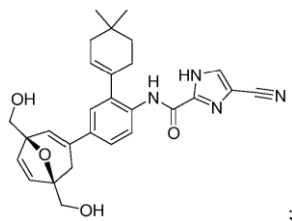
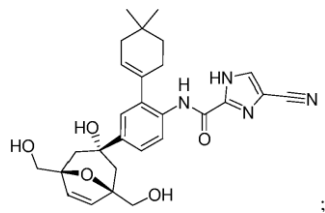
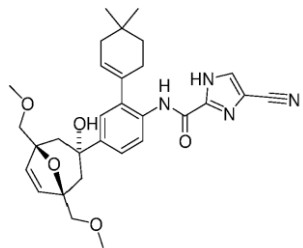
(72) ILLIG, Carl R. (25 Jonathan Drive, Phoenixville, PA 19460); CHEN, Jinsheng (11 Fairwind Lane, Exton, PA 19341); MEEGALLA, Sanath K. (3822 Highland Drive, Boothwyn, PA 19061) ;WALL, Mark

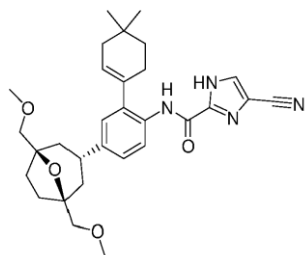
J. (108 Manor Drive, Lansdale, PA 19446)

(74) Gentjan Hasa

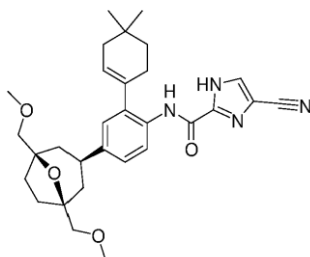
Rruga "Besim Alla", pallati "Dilo" , shkalla 5, apt.25, Tirane

1. (57) Një përbërës i zgjedhur nga grupi i përbër nga:

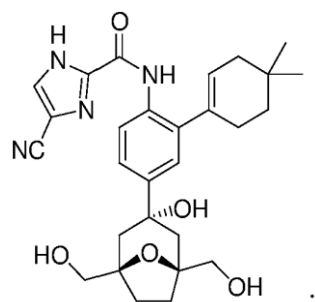




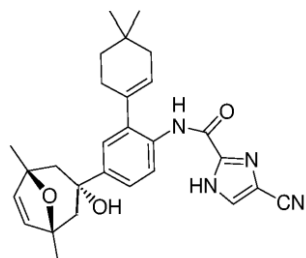
;



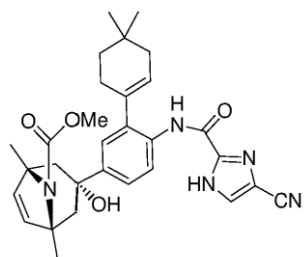
;



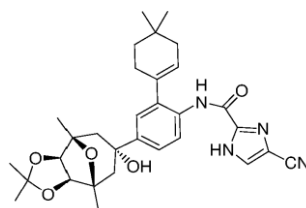
;



;

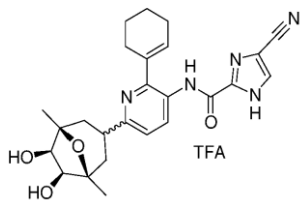
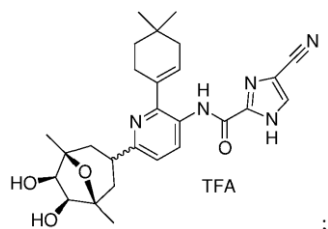
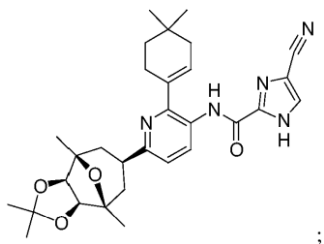
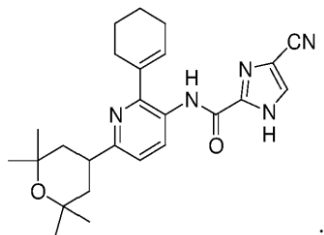
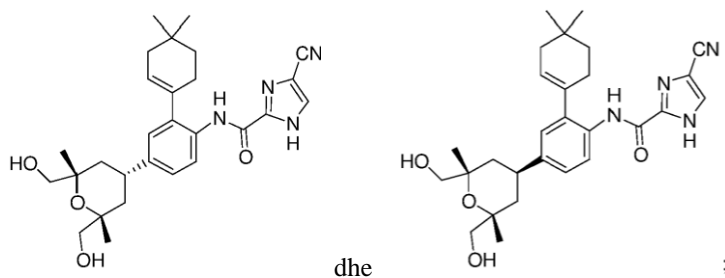
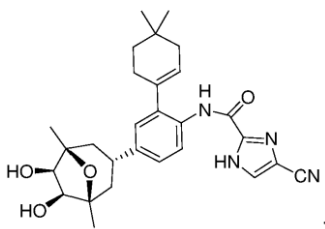
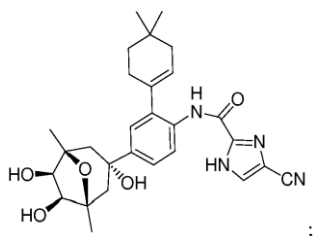


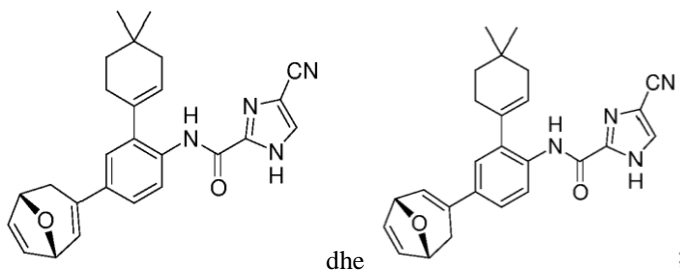
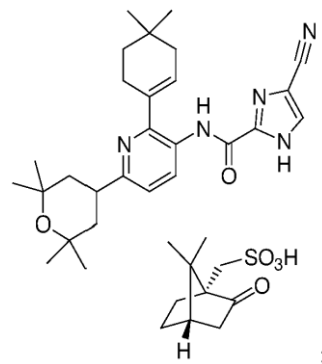
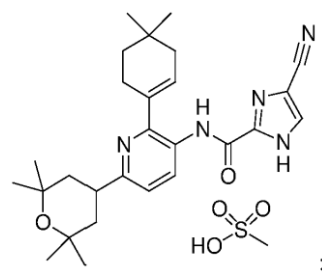
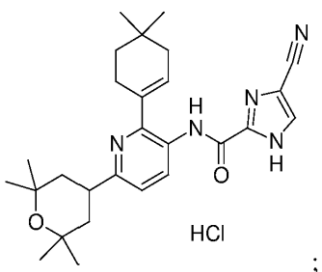
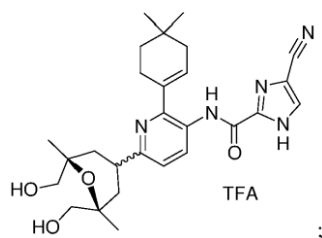
;

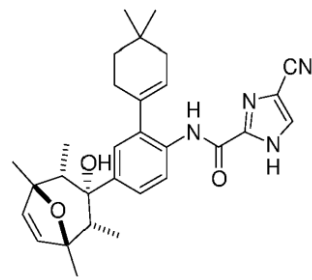
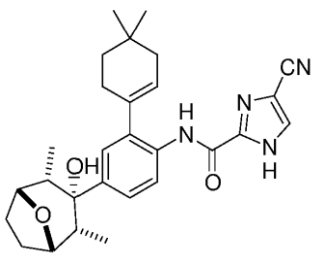
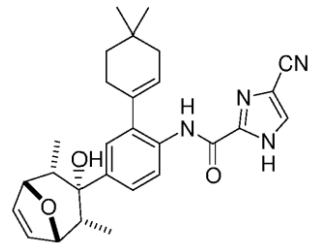
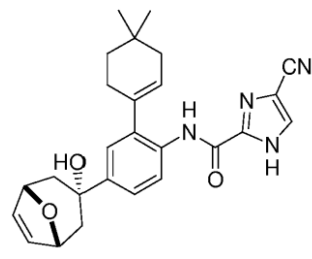


;









dhe tretësira, hidrate, tautomere, dhe kripta të tyre farmaceutikisht të pranueshme.

2. Përbërësi i pretendimit 1 i përzgjedhur nga grupi i përbër prej:

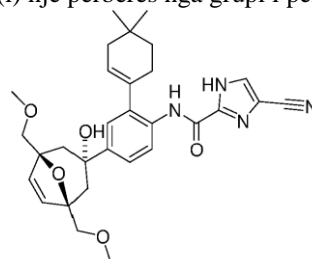
4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-piridin-3-il]-kripë amid hidrokloridi;

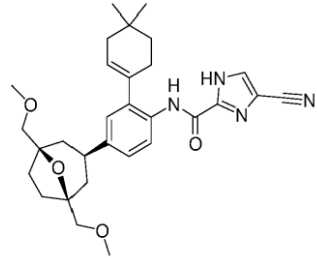
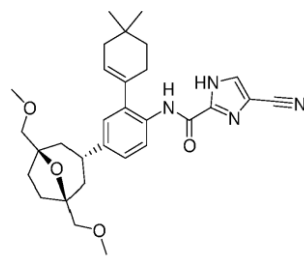
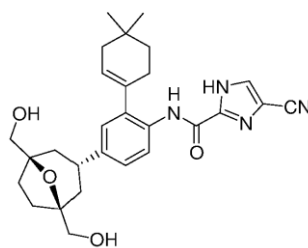
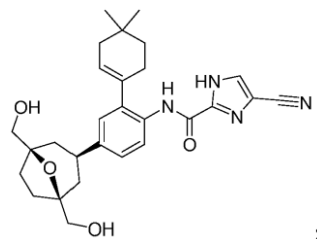
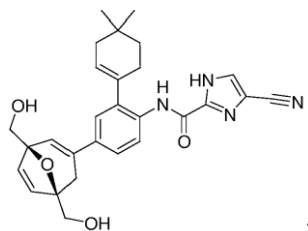
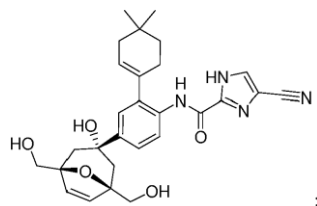
4-Ciano-1H-imidazol-2- acid karboksilik [2-(4,4-dimetil- cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-piridin-3-il]-kripë amid acidi metanesulfonik; dhe

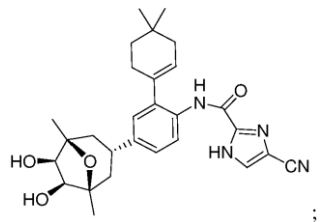
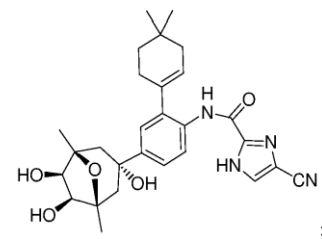
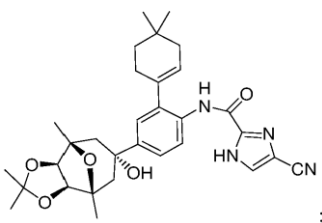
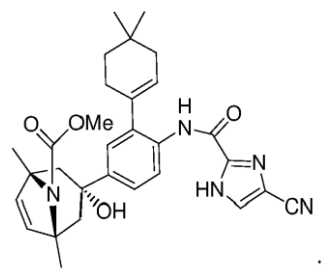
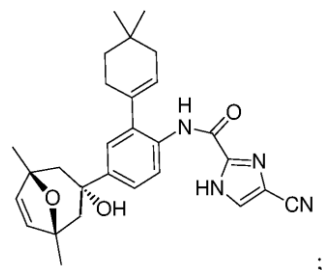
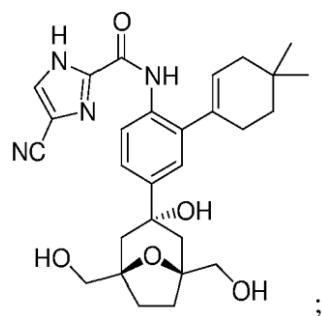
4-Ciano-1H-imidazol-2- acid karboksilik [2-(4,4-dimetil- cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran-4-il)-piridin-3-il]-kripë amid acidi kamforsulfonik-10-(+)-(1S).

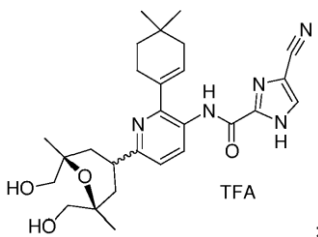
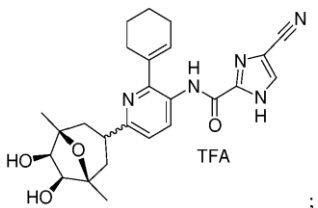
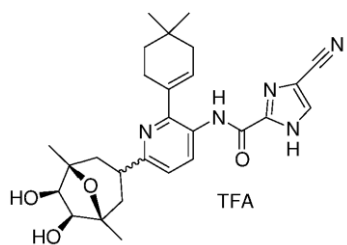
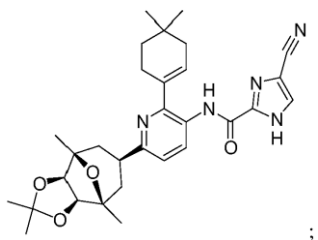
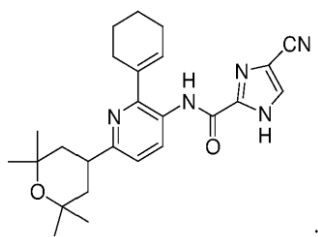
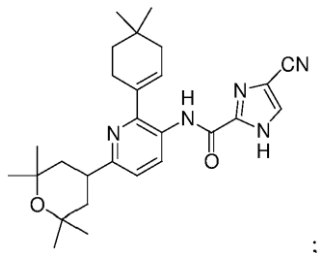
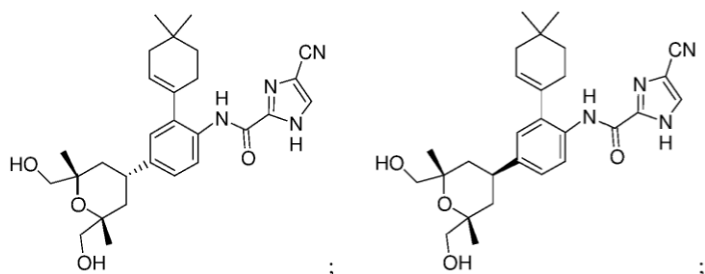
3. Përbërësi sipas pretendimit 2, ku përbërësi është 4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-kripë amid hidrokloridi.

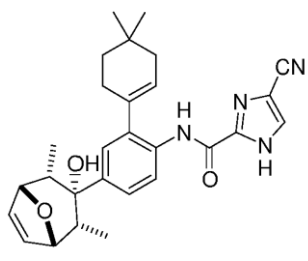
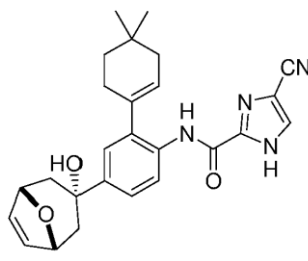
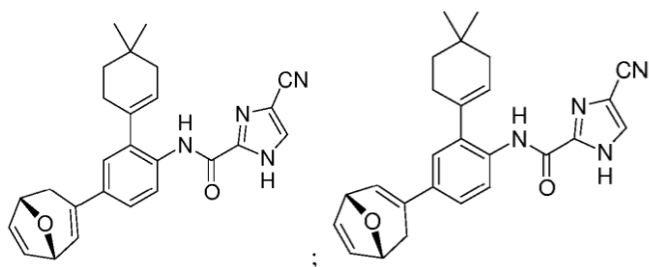
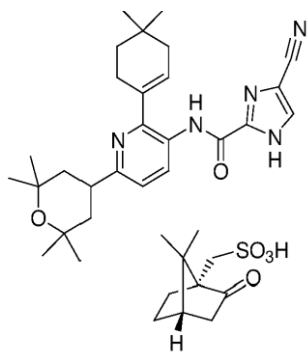
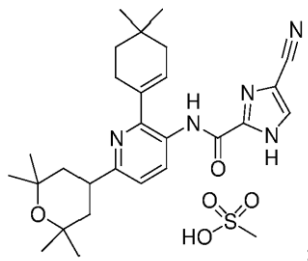
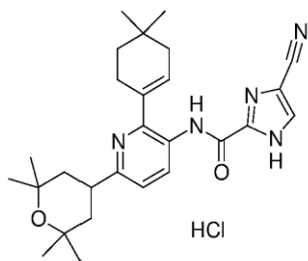
4. Një përbërje farmaceutike që përmban (i) një përbërës nga grupi i përbër prej:

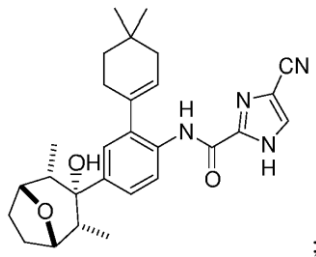




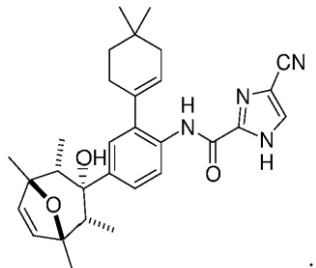








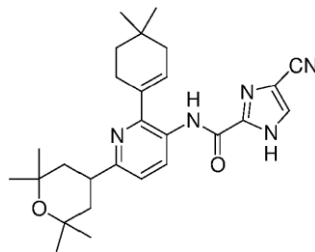
;



;

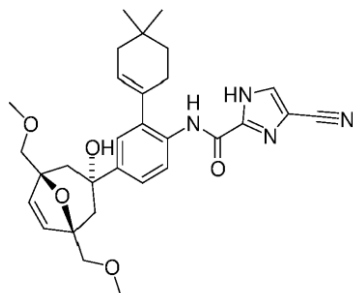
dhe tretësira, hidrate, tautomere, dhe kripra të tyre farmaceutikisht të pranueshme, dhe (ii) një mbartës farmaceutikisht i pranueshëm.

5. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 4, ku përbërësi është



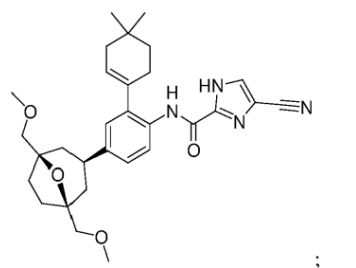
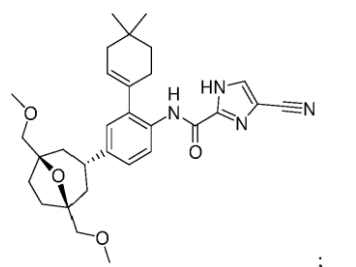
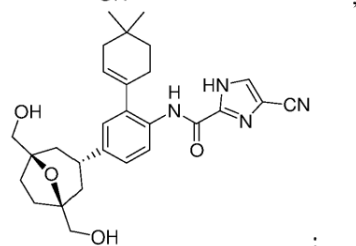
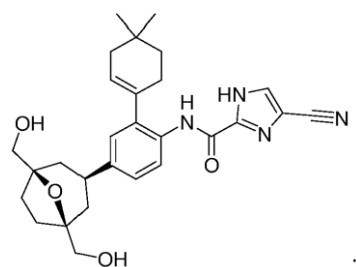
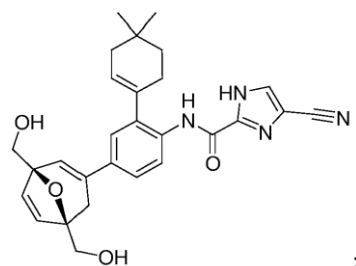
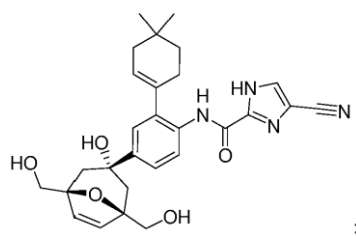
ose një tretësirë, hidrat, tautomer, ose kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme.

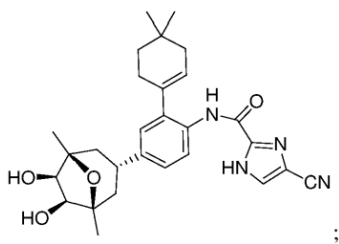
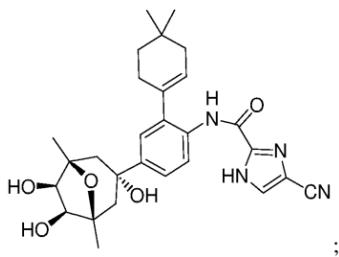
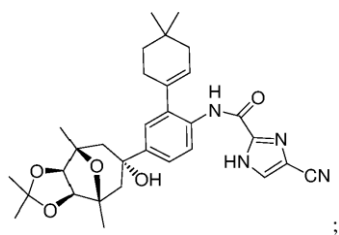
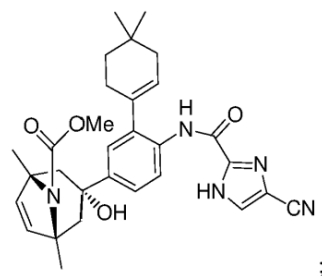
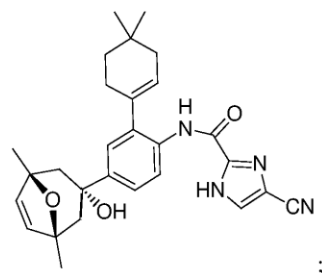
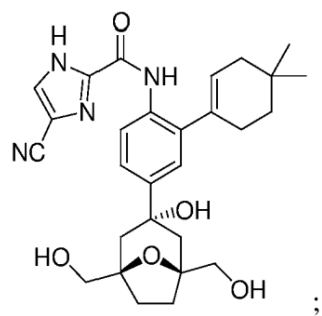
6. Përbërja farmaceutike sipas ndonjë prej pretendimeve 4 ose 5, ku përbërësi është përzgjedhur nga grupi i përbër prej:  
 4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran- 4-il)-piridin-3-il]-kripë amid hidrokloridi;  
 4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran- 4-il)-piridin-3-il]-kripë amid acidi metanesulfonik; dhe  
 4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran- 4-il)-piridin-3-il]- kripë amid acidi kamforsulfonik-10-(+)-(1S).
7. Përbërja farmaceutike sipas pretendimit 6, ku përbërësi është 4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran- 4-il)-piridin-3-il]-kripë amid hidrokloridi.
8. Një proces për prodhimin e një përbërjeje farmaceutike që përmban përzjerje të një përbërësi të zgjedhur nga grupi i përbër prej

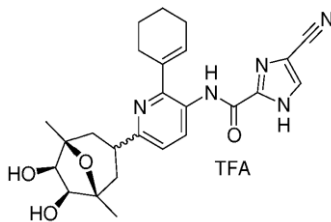
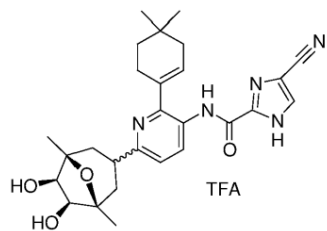
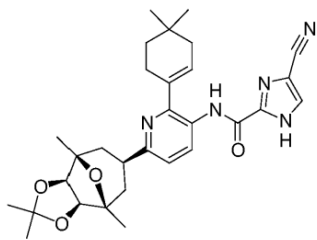
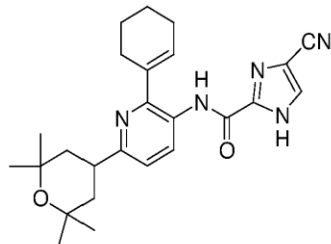
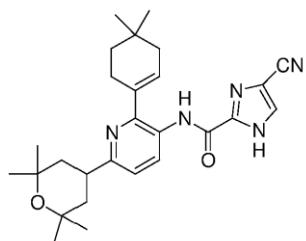
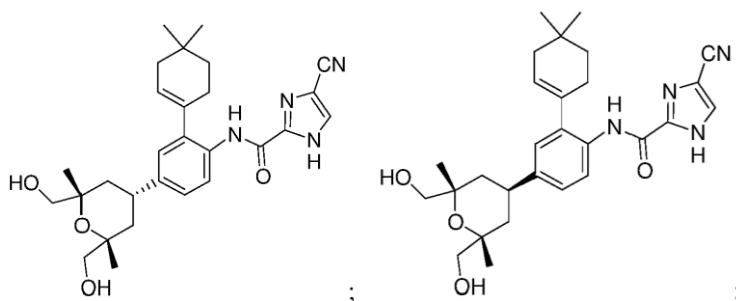


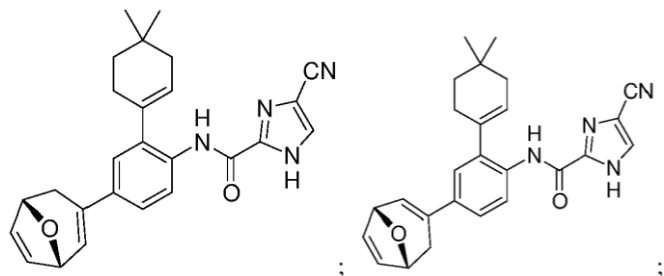
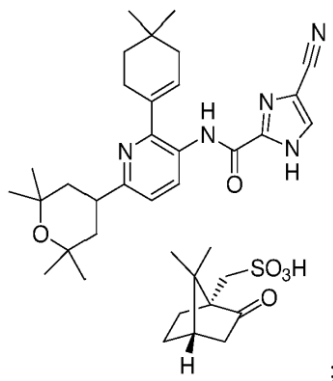
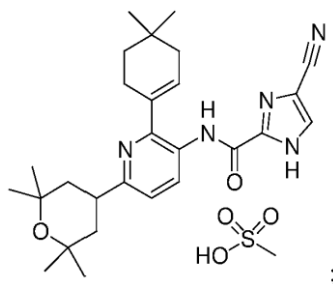
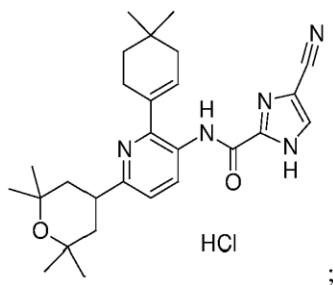
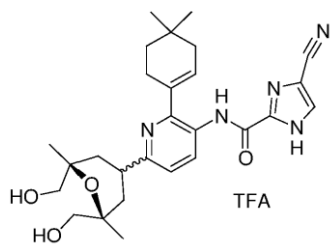
;

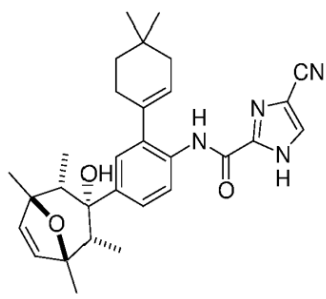
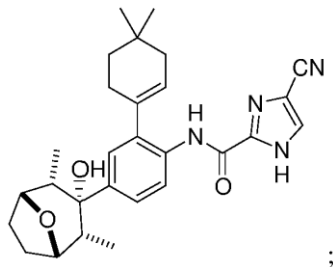
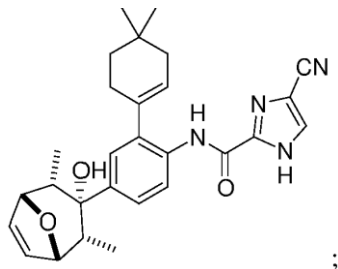
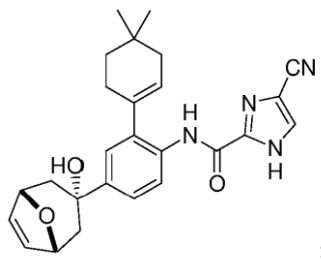






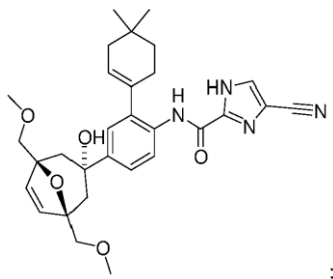


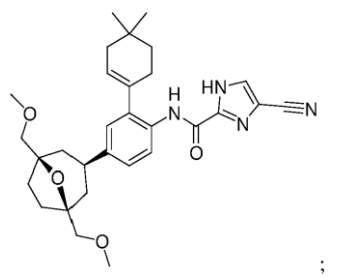
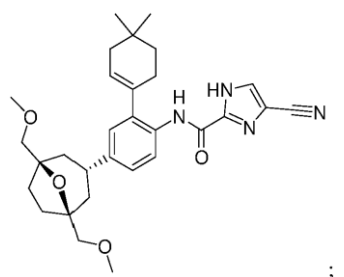
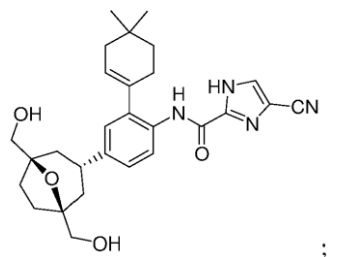
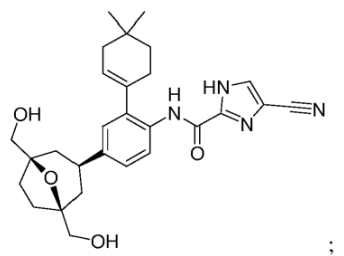
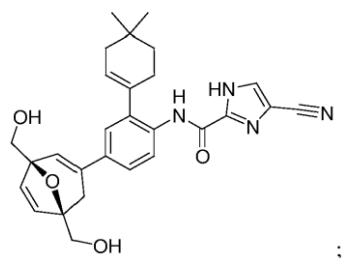
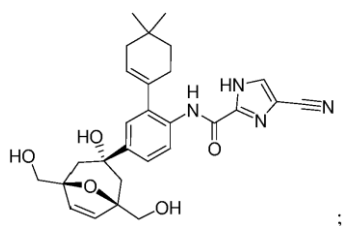


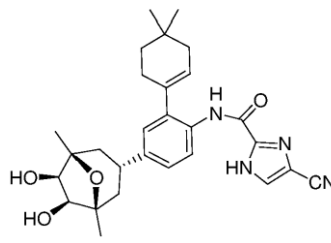
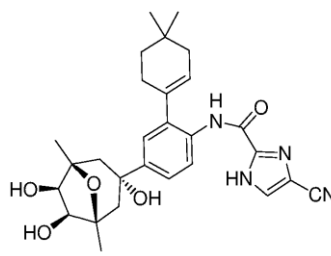
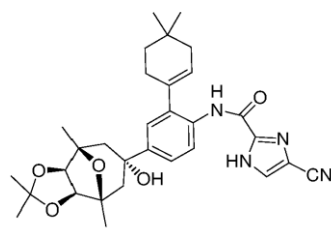
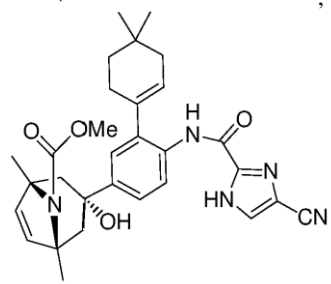
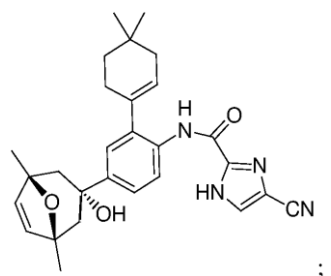
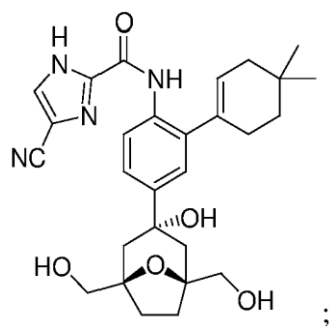


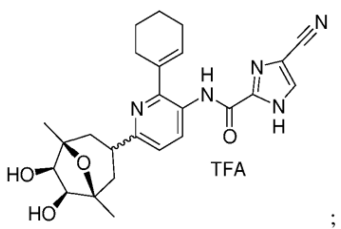
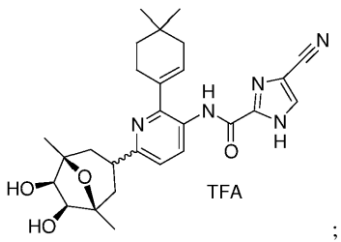
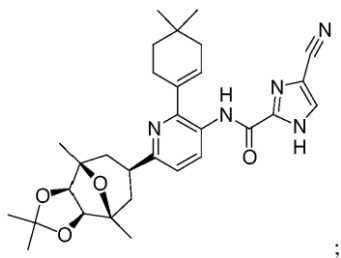
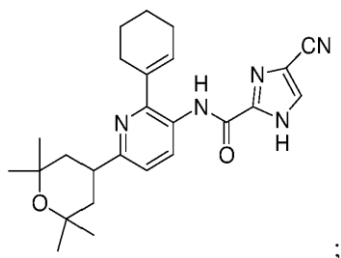
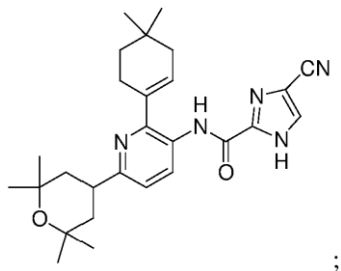
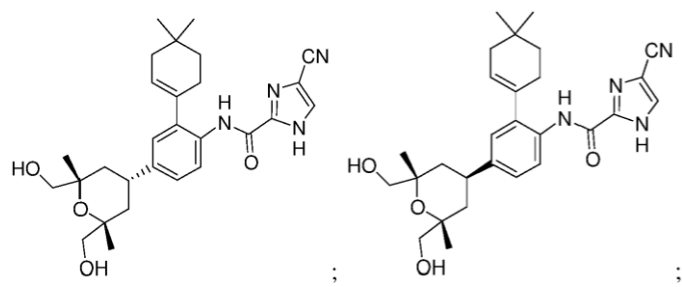
dhe tretësira, hidrate, tautomere, dhe kripra të tyre farmaceutikisht të pranueshme, me një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.

9. Një përbërës i zgjedhur nga një grupi i përbër prej:

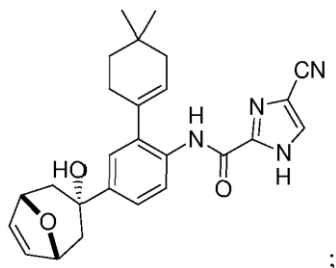
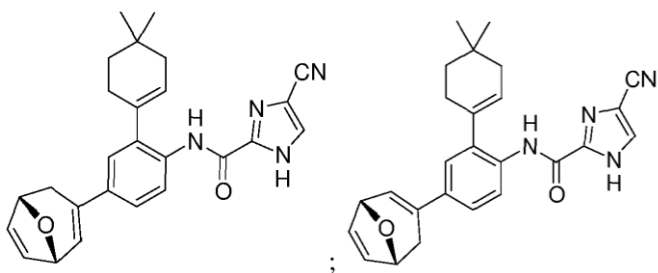
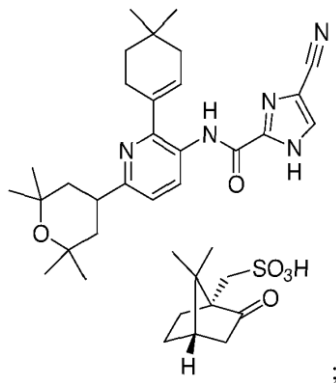
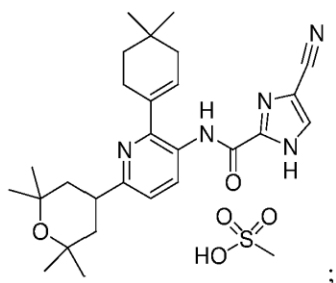
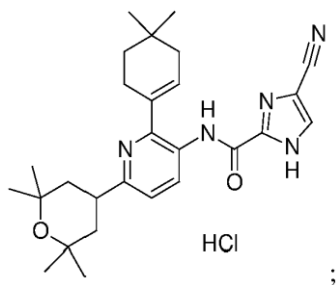
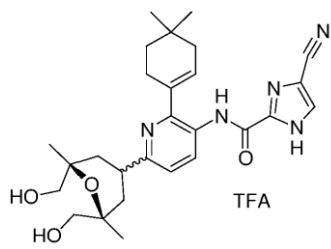


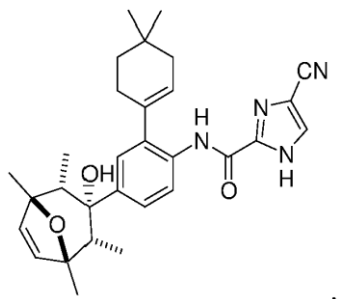
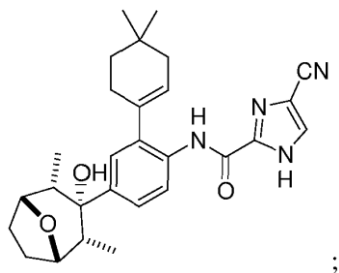
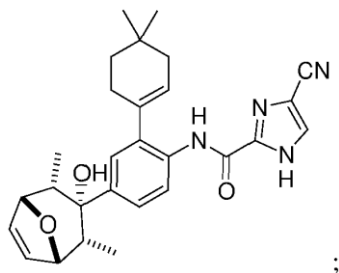






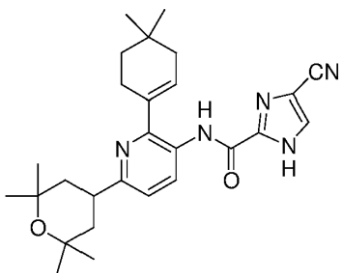






dhe tretësira, hidrate, tautomere, dhe kripra të tyre farmaceutikisht të pranueshme, për përdorim në terapi.

10. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 9, ku përbërësi është



ose një tretësirë, hidrat, tautomer, ose kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme.

11. Përbërja për përdorim sipa ndonjë prej pretendimeve 9 ose 10, ku përbërësi është përzgjedhur nga grupi i përbër prej:

4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran- 4-il)-piridin-3-il]-kripë amid hidrokloridi;

4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran- 4-il)-piridin-3-il]-kripë amid acidi metanesulfonik; dhe

4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran- 4-il)-piridin-3-il]- kripë amid acidi kamforsulfonik-10-(+)-(1S).

12. Përbërësi për përdorim sipas pretendimit 11, ku përbërësi është 4-Ciano-1H-imidazol-2-acid karboksilik [2-(4,4-dimetil-cikloheks-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetrahidropiran- 4-il)-piridin-3-il]-kripë amid hidrokloridi.

13. Përbërja për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 9-12, (i) ku terapia është trajtimi i një sëmundjeje të përzgjedhur prej grupit të përbër nga osteoporoza, sëmundja e Pagetit, artriti reumatoid dhe forma të tjera të artritit inflamator, osteoartriti, dëmtim të protezës, sarkoma osteolitike, mieloma, dhe metastazat e tumorit në kockë; ose (ii) ku terapia është trajtimi i një sëmundjeje të përzgjedhur prej grupit të përbër nga glomerulonefriti, sëmundja inflamatore e zorrëve, dështimi i protezës, sarkoidoza, sëmundja kongjестive obstruktive pulmonare, fibroza idiopatike e mushkërive, asma, pankreatiti, infeksioni HIV, psoriaza, diabeti, angiogjeneza e lidhur me tumoret, degjenerimi makular i lidhur me moshën, retinopatia diabetike, restenoza, skizofrenia dhe demenca e Alzheimerit; ose (iii) ku terapia është trajtimi i dhimbjes, përfshir dhimbjen skeletike të shkaktuar nga metastazat tumorale ose osteoartriti, ose e organeve të brendshme, inflamatore, ose dhimbja neurogjene në një gjitar; ose (iv) ku terapia është trajtimi i kancerit, ku kanceri sipas dëshirës përzgjidhet prej grupit të përbër nga kanceri i vezoreve, kanceri i mitrës, kanceri i gjirit, kanceri i prostatës, kanceri i mushkërive, kanceri i zorrës së trashë, kanceri i stomakut, ose leuqemia e qelizave me flokë; ose (v) ku terapia është trajtimi ose parandalimi i metastazave nga: kanceri i vezoreve, kanceri i mitrës, kanceri i gjirit, kanceri i prostatës, kanceri i mushkërive, kanceri i zorrës së trashë, kanceri i stomakut, ose leuqemia e qelizave me flokë; ose (vi) ku terapia është trajtimi i një sëmundjeje autoimune, ku sëmundja autoimune sipas dëshirës është përzgjedhur prej grupit të përbër nga lupusi eritematoz sistemik, artriti reumatoid dhe forma të tjera të artritit inflamator, psoriasis, sindroma Sjogren, skleroza e shumëfishtë ose uveitis.
14. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 13, ku terapia është trajtimi i një sëmundjeje të zgjedhur nga grupi i përbër nga osteoporoza, sëmundja e Pagetit, artriti reumatoid dhe forma të tjera të artritit inflamator, osteoartriti, dëmtimi i protezës, sarkoma osteolitike, mieloma, dhe metastazat e tumorit në kockë.
15. Përbërja për përdorim sipas pretendimit 13, (i) ku terapia është trajtimi i kancerit i cili është sipas dëshirës kanceri i mushkërive, ose (ii) ku terapia është trajtimi i një sëmundjeje autoimune, ose (iii) ku terapia është trajtimi i diabetit, (iv) ku terapia është trajtimi i demencës së Alzheimerit.

(11) **10575**

(97) EP3455407 / 23/06/2021

(96) 17798405.1 / 18/05/2017

(22) 21/09/2021

(21) AL/P/ 2021/689

(54) **KRYQËZIM SINERGJIK TRAFIKU**

27/01/2022

(30) 2016901871 19/05/2016 AU

(71) Leung, Valiant Yuk Yuen

No. 1 Nanowie Street, Narwee, New South Wales 2209, AU

(72) Leung, Valiant Yuk Yuen (No. 1 Nanowie Street, Narwee, New South Wales 2209)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një kryqëzim i trafikut (1000) i vendosur në një kryqëzim të dy rrugëve me shumë korsi (1100), secila rrugë përfshin një numër të madh të korsive të trafikut të vendosura ngjitur me njëra-tjetrën, kryqëzimi i trafikut (1000) përfshin:

a. një rajon kryqëzimi (1200) ku sipërfaqja e rrugëve kryqëzuese mbivendosen;

b. një rajon i afërt (1300) në të cilin të paktën një nga rrugët (1100) që i afrohet kryqëzimit (1000) përcakton:

i. të paktën një korsi djathtas (1310) për drejtimin e automjeteve që të kthehen djathtas në kryqëzimin në rrugën kryqëzuese;

ii. të paktën një korsi marrëse (1340) për marrjen e automjeteve që lëvizin nga rajoni i kryqëzimit (1200);

c. ku korsia e djathtë e kthesës (1310) është konfiguruar të ndahet nga kombinimi që shkon drejt dhe që kthehet në korsinë e majtë (1325) në rajonin e afërt duke kaluar nëpër një zonë distale të kalimit (1400), në mënyrë që automjetet të merren nga rajoni i kryqëzimit (1200) udhëhiqen për të lëvizur në një drejtim të kundërt midis korsisë së djathtë të kthesës (1310) dhe kombinimit që shkon drejt dhe që kthehet në korsinë e majtë (1325) në korsinë marrëse (1340); **karaktërizuar në atë që** të paktën një rrugë (1100) përcakton në rajonin e afërt (1300) të paktën një kombinim që shkon drejt dhe kthehet në korsinë e majtë (1325) që automjetet udhëzuese të lëvizin drejtpërsëdrejti në kryqëzim (1000) dhe të kthehen majtas në kryqëzim (1000) **dhe në atë që** kryqëzimi i trafikut (1000) përcakton një zonë proksimale të kalimit (1500) e vendosur në anën e djathtë ngjitur me kombinimin që shkon drejt dhe kthehet në korsinë e majtë (1325) dhe, është konfiguruar të marrë automjete që lëvizin drejt rajonit të kryqëzimit (1200) drejt përmes kryqëzimit (1000), duke lejuar kështu që automjetet që lëvizin drejtpërsëdrejti në kryqëzimin (1000) të kalojnë

automjetet që lëvizin drejt rajonit të kryqëzimit (1200) dhe të kthehen majtas nga kombinimi duke shkuar drejt dhe duke u kthyer në korsinë e majtë (1325).

2. Një kryqëzim trafiku (1000) siç pretendohet në pretendimin 1, ku numri i korsive në rajonin e afërt (1300) janë të paktën katër ose më shumë.

3. Një kryqëzim trafiku (1000) siç pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 2, ku të paktën një ose më shumë të përzgjedhur nga kombinimi që shkon drejt dhe kthehet në korsinë e majtë (1325) dhe korsitë marrëse (1340) janë konfiguruar të përfundojnë në një mënyrë të shkallëzuar ngjitur me rajonin e kryqëzimit për të lejuar kështu hapësirë për zonën e kalimit proksimal.

4. Një kryqëzim trafiku siç pretendohet në cdonjërin prej pretendimeve 1 deri në 3, ku të paktën njëra prej rrugëve që kryqëzohen (1100) përfshin një shumicë të korsive të drejta (1320) që përfundojnë në mënyrë të shkallëzuar ngjitur me rajonin e kryqëzimit (1200), duke lejuar kështu hapësirë për një zonë kalimi proksimale (1500), zona proksimale e kalimit është konfiguruar për të lejuar që automjetet të kthehen nga një kthesë e djathtë e korsisë (1310) në rrugën kryqëzuese një sërë shtegjesh kalimi pas këmbësorëve që po kalojnë rrugën ku ndodhet zona e kalimit proksimal.

(11) **10576**

(97) EP3046537 / 14/07/2021

(96) 14851464.9 / 16/09/2014

(22) 22/09/2021

(21) AL/P/ 2021/696

(54) **PËRGATITJA FARMACEUTIKE E KARBOHIDRATEVE PËR PËRDORIM TERAPEUTIK**

27/01/2022

(30) 201361878591 P 16/09/2013 US

(71) Glycomine, Inc.

733 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, US

(72) RAFALKO, Agnes (c/o Glycomine LLC953 Indiana Street, San Francisco, CA 94107)

;CHERNENKO, Tatyana (c/o Glycomine LLC953 Indiana Street, San Francisco, CA 94107)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një kompozim që përfshin:

a) një grimcë lipide, ku grimca lipide përfshin fosfatidiletanolaminë (PE),

fosfatidilkolinë (PC), dhe

një molekulë të aftë për të minimizuar degradimin e grimcës lipide, që përforcon mbajtjen e grimcës lipidike, dhe/ose duke e bërë grimcën lipide imunotolerante kur administrohet tek një subjekt në nevojë të saj,

ku molekula e përmendur është polietilen glikol (PEG), dhe

ku PEG është konjuguar me një fosfolipid; dhe

b) një karbohidrat endogjen të zgjedhur nga grupi i përbërë prej manoze, një manoze të fosforiluar, një manofuranoze, një manofuranoze e fosforiluar, një manopiranoze, një manopiranoze të fosforiluar, dhe manozë-1-fosfat,

ku karbohidrati endogjen është kapsuluar në grimcën lipide.

2. Kompozimi i pretendimit 1, ku PE është e pranishme në një përqëndrim prej deri në 50 përqindje molare.

3. Kompozimi i pretendimit 1 ose 2, ky PC është e pranishme në një përqëndrim prej deri në 50 përqindje molare.

4. Kompozimi i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku grimca lipide është një lipozom dhe fosfolipidi është 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminë (DSPE).
5. Kompozimi i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 4, ku fosfolipidi është i pranishëm në një përqëndrim prej rreth 3 përqindje molare.
6. Kompozimi i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 5, ku karbohidrati endogjen është manozë-1-fosfat.
7. Kompozimi i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 6, ku kompozimi, kur administrohet te një subjekt në nevojë të tij, nxit të paktën një rritje 0.05-fish në të paktën një 3-fish në prodhimin qelizor të oligosakarideve të rendit më të lartë të lidhura me lipidin në subjekt, në krahasim me prodhimin qelizor të oligosakarideve të rendit më të lartë të lidhura me lipidin në subjekt në mungesë të administrimit të kompozimit tek subjekti.
8. Një kompozim farmaceutik që përfshin kompozimin e çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
9. Kompozimi i çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 7 për përdorim në një metodë për shpërndarjen in vivo të një karbohidrati në brendësi të një qelize, që përfshin administrimin në qelizë të kompozimit, ku kompozimi i administruar përshkon membranën plazmatike të qelizës për të transportuar karbohidratin në brendësi të qelizës.
10. Një metodë për shpërndarjen in vitro të një karbohidrati në brendësi të një qelize, që përfshin administrimin në qelizë të kompozimit të çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku kompozimi i administruar përshkon membranën plazmatike të qelizës për të transportuar karbohidratin në brendësi të qelizës.
11. Kompozimi i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 për përdorim në një metodë për shpërndarjen e një karbohidrati në një subjekt në nevojë të tij, që përfshin administrimin në subjekt të kompozimit.
12. Kompozimi i çdonjërit prej pretendimeve 1 deri në 7 për përdorim në trajtimin e një çrregullimi të lindur të glikozilimit (CDG) në një subjekt në nevojë të tij, që përfshin administrimin e kompozimit ndaj subjektit.
13. Kompozimi për përdorimin e pretendimit 12, ku çrregullimi i lindur i glikozilimit (CDG) është një çrregullim CDG-Ia.
14. Metoda e pretendimit 10 ose kompozimi për përdorimin e çdonjërit prej pretendimeve 9, dhe 11 deri në 13, ku administrimi i kompozimit nxit të paktën një rritje 0.05-fish në të paktën një 3-fish në prodhimin qelizor të oligosakarideve të rendit më të lartë të lidhura me lipidin në brendësi të qelizës, në krahasim me prodhimin qelizor të oligosakarideve të rendit më të lartë të lidhura me lipidin në brendësi të qelizës në mungesë të administrimit të kompozimit në brendësi të qelizës.

(11) **10581**

(97) EP3321276 / 28/07/2021

(96) 17201957.2 / 26/09/2012

(22) 24/09/2021

(21) AL/P/ 2021/701

(54) **PROTEINA BASHKIMI PËR TRAJTIMIN E CRREGULLIMEVE METABOLIKE**

28/01/2022

(30) 201161539280 P 26/09/2011 US

(71) Novartis AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH

(72) BOETTCHER, Brian R. (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.100 Technology Square, Cambridge, MA 02139); CAPLAN, Shari L. (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.100 Technology Square, Cambridge, MA 02139); DANIELS, Douglas S. (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.100 Technology Square, Cambridge, MA 02139); HAMAMATSU, Norio (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.100 Technology Square, Cambridge, MA 02139); LICHT, Stuart (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.100 Technology Square, Cambridge, MA 02139); WELDON, Stephen Craig (Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc.100 Technology Square, Cambridge, MA 02139)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) 1. Një proteinë bashkimi që përfshin një proteinë FGF21 të llojit të egër dhe një zonë Fc, ku zona Fc bashkohet me Nterminus të proteinës FGF21 nëpërmjet një lidhësi amino acid me sekuencën amino acide të zgjedhur nga GS dhe GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:6), dhe ku proteina e bashkimit ka një sekuencë amino acide SEQ ID NO:7 ose SEQ ID NO:8.

2. Proteina e bashkimit siç përcaktohet në pretendimin 1 për përdorim në trajtimin e çrregullimeve të lidhura me FGF21, të zgjedhura nga grupi i përbërë prej obezitetit, diabetit mellitus të llojit 1 dhe llojit 2, pankreatitit, dislipidemisë, sëmundjes së yndyrnave të mëlçisë jo alkoolike (SYMJK), steatohepatitit jo alkoolik (SJK), rezistencës së insulinës, hiperinsulinemisë, intolerancës së glukozës, hiperglicemisë, sindromës metabolike, infarkt të miokardial akut, hipertensionit, sëmundjes kardiovaskulare, arteriosklerozës, sëmundjes arteriale periferike, goditjes në tru, ndalimit të zemrës, sëmundjes koronare të zemrës, sëmundjes së veshkës, komplikacioneve diabetike, neuropatisë, gastroparezës dhe çrregullimeve lidhur me mutacione të rënda të pa aktivizuara në receptorin e insulinës.

3. Një kompozim farmaceutik që përfshin proteinën e bashkimit siç pretendohet në pretendimin 1 dhe një agjent formulimi farmaceutikisht të pranueshëm.

4. Kompozimi farmaceutik sipas pretendimit 3 për përdorim në trajtimin e një çrregullimi metabolik.

5. Një polinukleotid që kodon proteinën e bashkimit siç pretendohet në pretendimin 1.

6. Një vektor që përmban polinukleotidin sipas pretendimit 5.

7. Një qelizë pritëse që mbart vektorin sipas pretendimit 6 ose polinukleotidin sipas pretendimit 5.

(11) **10579**

(97) EP2481227 / 30/06/2021

(96) 10775863.3 / 22/09/2010

(22) 27/09/2021

(21) AL/P/ 2021/707

(54) **NDËRMJETËSI I MENAXHIMIT TË IDENTIFIKIMIT TË ABONUESVE PËR RRJETET FIKSE/CELULARE**

28/01/2022

(30) GB 0916582 22/09/2009 GB

(71) Truphone Limited

25

Canada

Square,

London E14 5LQ /GB, GB

(72) TAGG, James Peter (Hurst Farm, Dairy Lane

Crockham Hill Kent TN8 6RA / GB ); GUY, III, Edward Thomas (12 Williams Road

Chatham, New Jersey 07928 / US ); EVANS, Timothy Paul (22 Glendale Avenue

Newbury Berkshire RG14 6RU / GB ); SNIJDER, Robert (Im Zil 43

8620 Wetzikon / CH); BORISOGLEBSKI, Igor (Rua Manuel Francisco n 4 3 A

P-2645-588 Alcabideche / PT ); CAMPBELL, Alistair James (Eden Park

Den Cross Edenbridge TN8 5PW / GB ); SEQUEIRA, Cláudio Miguel Canário (Rua Nobrega e Sousa N

5 R\C DTO

P-2840-140 Seixal / PT )

(74) Krenar Loloçi

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

(57) 1. Një metodë për menaxhimin e sigurimit automatik të një IMSI nga një server qendror i rrjetit (108) në një pajisje komunikimi të abonuar (10), metoda që përfshin:

marrjen e njoftimit (200) në serverin qendror në lidhje me një ndryshim në vendndodhjen aktuale për pajisjen e abonuar, ku hapi i marrjes përfshin marrjen e një njoftimi nga një skaner HLR, skaneri HLR që është rregulluar për të zbuluar një mesazh të përditësimit të vendndodhjes të marrë nga një Regjistër i Vendndodhjes së Shtëpisë (HLR, 111) te i cili është abonuar pajisja e abonuar, mesazhi i përditësimit të vendndodhjes që korrespondon me ndryshimin e vendndodhjes aktuale të pajisjes së abonuar;

përcaktimin (202) nga njoftimi nëse një IMSI i ri do të sigurohet nga serveri qendror ku hapi përcaktues përfshin;

marrjen e një liste IMSI nga HLR për pajisjen e abonuar, lista IMSI që përfshin të gjitha IMSI-të të cilat janë alokuar në pajisjen e abonuar; dhe

përcaktimin nëse lista IMSI përfshin një IMSI e cila është e përshtatshme për vendndodhjen aktuale të pajisjes së abonuar;

përzgjedhjen e IMSI të re në bazë të vendndodhjes aktuale, nëse hapi përcaktues ka përcaktuar që një IMSI e re do të sigurohet; dhe

nxjerrjen (204) e IMSI-së së re të zgjedhur për transmetim në pajisjen e abonuar dhe duke shtuar (206) IMSI-në e re të zgjedhur në listën IMSI të IMSI-ve të alokuar në pajisjen e abonuar.

2. Metoda e Pretendimit 1, ku HLR nuk është e lidhur me një infrastrukturë të veçantë të rrjetit fizik për komunikimin radio me pajisjet e abonuar.

3. Metoda e pretendimit 1, ku hapi i përcaktimit nëse një IMSI është e përshtatshme bazohet në preferencat e përcaktuara më parë për pajisjen e abonuar.

4. Metoda e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 3, ku kur IMSI-ja e re e përzgjedhur përfshin një IMSI lokale, hapi i përzgjedhjes përfshin marrjen e IMSI-së lokale nga një grumbull IMSI që përfshin një shumicë të IMSI-ve për vendodhje të ndryshme, IMSI-të lokale që zgjidhen nga një nën grumbull i IMSI-ve i përshtatshëm për vendndodhjen aktuale.

5. Metoda e Pretendimit 4, ku hapi i nxjerrjes përfshin nxjerrjen e IMSI lokale në një modul OTA për transmetim në pajisjen e abonuar.

6. Metoda e Pretendimit 5, ku hapi i nxjerrjes përfshin më tej nxjerrjen e një sërë rregullash në lidhje me kohën kur IMSI lokale do të përdoret nga pajisja e abonuar.

7. Metoda e Pretendimit 5 ose Pretendimit 6, ku hapi i nxjerrjes përfshin më tej nxjerrjen e një MSISDN korrespondues për IMSI e zgjedhur.

8. Metoda e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 7, ku IMSI e re e përzgjedhur përfshin një IMSI lokale, metoda që përfshin më tej përditësimin e HLR kur IMSI lokale i është dhënë pajisjes së abonuar.

9. Metoda e çdonjë prej Pretendimeve 1 deri në 7, që përfshin më tej marrjen e një identifikimi të preferuar të linjës së telefonuesit, të shkurtuar si CLI, nga një bazë të dhënash që përmban një shumësi të CLI-ve për pajisjen e abonuar; dhe nxjerrjen e CLI të preferuar për përdorim në përfundimin e konfigurimit të kanalit të komunikimit.

10. Metoda e çdo pretendimi të mëparshëm, që përfshin më tej lidhjen e shërbimeve të ndryshme shtesë me IMSI të ndryshme.

11. Metoda e çdo pretendimi të mëparshëm, që përfshin më tej mundësimin e aksesit në shërbimet e të dhënave në mënyrë të vazhdueshme për disa ose të gjitha IMSI-të për pajisjen e abonuar.

12. Një server qendror rrjeti (108) për menaxhimin e sigurimit automatik të një IMSI në një pajisje komunikimi të abonuar, serveri që përfshin:

një marrës të rregulluar për të marrë njoftim në lidhje me një ndryshim në vendndodhjen aktuale për pajisjen e abonuar nga një skaner HLR, skaneri HLR është rregulluar për të zbuluar një mesazh përditësimi të vendndodhjes të marrë nga një Regjistër i Vendndodhjes së Shtëpisë (HLR, 111) në të cilin është abonuar pajisja e abonuar, mesazhi i përditësimit të vendndodhjes që korrespondon me ndryshimin e vendndodhjes aktuale të pajisjes së abonuar;

një kontrollues identifikimi i rregulluar për të përcaktuar nga njoftimi nëse një IMSI e re do të sigurohet nga serveri i rrjetit qendror, ku kontrolluesi i identifikimit është rregulluar për t'u përcaktuar nga:

marrja e një liste IMSI nga HLR për pajisjen e abonuar, lista IMSI që përfshin të gjitha IMSI-të të cilat i janë alokuar pajisjes së abonuar; dhe

përcaktimi nëse lista IMSI përmban një IMSI e cila është e përshtatshme për vendndodhjen aktuale të pajisjes së regjistruar;

një përditësues identifikimi i rregulluar për të zgjedhur IMSI-n e re në bazë të vendndodhjes aktuale, nëse hapi përcaktues ka përcaktuar që IMSI-ja e re do të sigurohet, dhe për të përditësuar listën IMSI të IMSI-ve të alokuara në pajisjen e abonuar me IMSI-n e re të zgjedhur ; dhe

një modul dalës (103) i rregulluar për të nxjerrë IMSI-në e re të zgjedhur për transmetim në pajisjen e abonuar.

13. Një metodë e lidhjes me një rrjet të preferuar në një pajisje komunikimi, metoda që përfshin:

dhënien e njoftimit një serveri qendror (108) në lidhje me një ndryshim në vendndodhjen aktuale për pajisjen e komunikimit;  
marrjen e një IMSI të parashikuar sipas metodës së çdonjë prej pretendimev 1 deri në 11, nëse serveri qendror ka përcaktuar që pajisja e komunikimit nuk është e lidhur me rrjetin e preferuar; dhe shkëputjen nga një lidhje aktuale e rrjetit dhe rilidhjen me rrjetin e preferuar duke përdorur IMSI të marrë të re.

**14.** Një pajisje komunikimi që përfshin:

mjete magazinimi (546) për ruajtjen e një liste IMSI të IMSI-ve;  
mjetet e përpunimit (544) për përcaktimin, ku kërkohet një lidhje e re me rrjetin, IMSI e cila të përdoret për të bërë lidhjen e re të rrjetit sipas rregullave të përzgjedhjes të ruajtura në mjetet e ruajtjes; dhe  
mjete për të pranuar informacionin e përditësuar përmes një lidhjeje në rrjet, ku informacioni i përditësimit përfshin një IMSI të siguar sipas metodës së çdonjë prej pretendimeve 1 deri në 11 dhe ku pajisja e komunikimit funksionon me informacionin e përditësuar të marrë për të përditësuar listën IMSI të IMSI-ve dhe rregullat e përzgjedhjes.

**15.** Një pajisje komunikimi siç pretendohet në pretendimin 14, ku pajisja e komunikimit është përshtatur, me marrjen e informacionit të përditësuar, për të prishur një lidhje ekzistuese të rrjetit dhe për të bërë një lidhje të re rrjeti në përputhje me rregullat e përditësuar të përzgjedhjes.

(11) **10580**

(97) EP3584252 / 25/08/2021

(96) 19186284.6 / 15/12/2016

(22) 28/09/2021

(21) AL/P/ 2021/710

(54) **ANTIGJENËT E VIRUSIT TË MUNGESËS SË IMUNITETIT HUMAN, VEKTORË, KOMPOZIME DHE METODA TË PËRDORIMIT TË TYRE**

28/01/2022

(30) 15200138 15/12/2015 EP and 16194124 17/10/2016 EP

(71) Janssen Vaccines & Prevention B.V.

Archimedesweg 4, 2333 CN Leiden, NL

(72) KRARUP, Anders (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); LANGEDIJK, Johannes, Petrus, Maria (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); VAN MANEN, Danielle (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden.); STITZ, Jörn (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); WEGMANN, Frank (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden); VELLINGA, Jort (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden) ;CALLENDRET, Benoit, C.,S. (Archimedesweg 4-6, 2333 CN Leiden)

(74) Krenar LOLOÇI

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

(57) **1.** Një vektor që përfshin një acid nukleik që kodon një proteinë sintetike të mbështjellësit të HIV, ku proteina sintetike e mbështjellësit të HIV përfshin ose është e përbërë nga sekuenca aminoacide e SEQ ID NO: 18.

**2.** Vektori i pretendimit 1, ku vektori është një vektor viral.

**3.** Vektori i pretendimit 1 ose 2, ku vektori është një vektor adenoviral.

**4.** Vektori i pretendimit 3, ku vektori adenoviral është një vektor adenoviral human ose një vektor adenoviral simian.

**5.** Vektori i pretendimit 3, ku vektori adenoviral është një vektor i stereotipit 26 të adenovirusit human (Ad26).



**6.** Vektori i pretendimit 1 ose 2, ku vektori është një vektor virusi i shoqëruar me adeno, një vektor i virusit të dhenve, një vektor MVA, një vektor i virusit enterik, një vektor i virusit të Ecefalitit të Kuajve të Venezuelës, një vektor i Virusit të Pyjeve Semliki, një vektor i Virusit të Mozaikut të Duhanit, ose një vektor lentiviral.

**7.** Vektori i pretendimit 1 ose 2, ku vektori është një vektor MVA.

**8.** Vektori i pretendimit 1 ose 2, ku vektori është një plazmid, kromozom artificial bakterial, kromozom artificial myku ose vektor bakteriofag.

**9.** Një kompozim që përfshin një sasi imunologjikisht efektive të një vektori sipas çdo njërit prej pretendimeve 6 ose 7, dhe një mbartës, ku acidi nukleik që kodon proteinën sintetike të mbështjellësit të HIV është i lidhur në mënyrë operative me një sekuencë nxitëse.

**10.** Një produkt i kombinimit të vaksinave, që përfshin:

(i) një kompozim të parë që përfshin një sasi imunologjikisht efektive të një vektori Ad26 që kodon një proteinë sintetike të mbështjellësit të HIV që ka sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 18; dhe

(ii) një kompozim të dytë që përfshin një sasi imunologjikisht efektive të një vektori të dytë Ad26, që kodon një polipeptid antigjenik të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 5,

ku kompozimi i parë dhe i dytë janë të pranishëm në të njëjtin kompozim ose në kompozime të ndryshme.

**11.** Produkti i kombinimit të vaksinave të pretendimit 10, që përfshin më tej të paktën një kompozim shtesë që përfshin:

një sasi imunologjikisht efektive të një vektori që kodon të paktën një polipeptid antigjenik që ka sekuencën aminoacide të zgjedhur nga grupi i përbërë prej SEQ ID NOs: 1-4, 28 dhe 29,

ku kompozimi i parë, kompozimi i dytë dhe kompozimi shtesë janë të pranishëm në të njëjtin kompozim ose në një ose më shumë kompozime të ndryshme.

**12.** Produkti i kombinimit të vaksinave të pretendimit 10 ose 11, që përfshin më tej të paktën një kompozim të mëtejshëm që përfshin një sasi imunologjikisht efektive të një ose më shumë polipeptideve antigjenik të izoluar të HIV,

ku kompozimi i parë, kompozimi i dytë, kompozimi shtesë dhe kompozimi i mëtejshëm janë të pranishëm në të njëjtin kompozim ose në një ose më shumë kompozime të ndryshme.

**13.** Produkti i kombinimit të vaksinave të pretendimit 12, ku një ose më shumë polipeptide antigjenik të izoluar të HIV

përbajnë një ose më shumë polipeptide antigjenike të HIV të zgjedhur nga grupi i përbërë prej proteinës së stabilizuar HIV të klausit C trimerik gp140 që përfshin mbetje 30-708 të sekuencës aminoacide të SEQ ID NO: 7, dhe proteinës mozaik HIV trimer Env që përfshin mbetje 30-724 të SEQ ID NO: 36.

**14.** Një kuti që përfshin një produkt të kombinimit të vaksinave të çdo njërit prej pretendimeve 10-13.

**15.** Kompozimi i pretendimit 9, ose produkti i kombinimit të vaksinave të çdo njërit prej pretendimeve 10-13, për përdorim në nxitjen e një përgjigje imune kundër HIV në një subjekt.

**16.** Një kompozim që përfshin:

(i) një vektor të parë adenovirus 26 (Ad26) që kodon një proteinë sintetike të mbështjellësit të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 18;

- (ii) një vektor të dytë Ad26 që kodon një polipeptid antigjenik të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 5;
- (iii) një vektor të tretë Ad26 që kodon një polipeptid antigjenik të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28;
- dhe
- (iv) një vektor të katërt Ad26 që kodon një polipeptid antigjenik të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 29.

**17.** Kompozimi i pretendimit 16, ku vektorët e parë, të dytë, të tretë dhe të katërt Ad26 janë të pranishëm në një raport të grimcave virale prej 1:1:1:1.

**18.** Një kombinim vaksinash që përfshin një kompozim sipas pretendimit 16, dhe një ose më shumë polipeptide antigjenikë të izoluar të HIV.

**19.** Kombinimi i vaksinave të pretendimit 18, ku një ose më shumë polipeptidët antigjenik të izoluar të HIV përfshijnë një proteinë të mbështjellësit të HIV, për shembull një proteinë të stabilizuar HIV të klausit C trimerik gp140 dhe/ose një proteinë mozaik HIV trimer Env.

**20.** Kombinimi i vaksinave të pretendimit 19, ku proteina e klausit C trimerik gp140 përfshin mbetje 30-708 të sekuencës aminoacide të SEQ ID NO: 7, dhe/ose ku proteina mozaik trimer e mbështjellësit përfshin mbetje 30-724 të sekuencës aminoacide të SEQ ID NO: 36.

**21.** Një vektor Ad26 që përfshin një acid nukleik që kodon një proteinë sintetike të mbështjellësit të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 18, për përdorim në nxitjen e një përgjigje imune kundër HIV në një subjekt.

**22.** Një vaksinë e vektorit adenoviral që përfshin: (i) një vektor të parë adenovirus 26 (Ad26) që kodon një proteinë sintetike të mbështjellësit të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 18; (ii) një vektor të dytë adenovirus Ad26 që kodon një polipeptid antigjenik të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 5; (iii) një vektor të tretë Ad26 që kodon një polipeptid antigjenik të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 28; dhe (iv) një vektor të katërt Ad26 që kodon një polipeptid antigjenik të HIV që përfshin sekuencën aminoacide të SEQ ID NO: 29,

për përdorim në një administrim primar,  
dhe

proteina e izoluar HIV Env gp140, për shembull (a) proteinë e klausit C gp140 që përfshin mbetje 30-708 të SEQ ID NO: 7, ose (b) proteinë mozaik gp140 që përfshin mbetje 30-724 të SEQ ID NO: 36, ose (c) një kombinim i proteinës së klausit C gp140 dhe proteinës mozaik gp140,

për përdorim së bashku me vaksinën e vektorit adenoviral në një administrim nxitës, ku administrimi primar dhe nxitës janë për të gjeneruar një përgjigje imune kundër HIV-it në një subjekt.

(11) **10585**

(97) EP3532486 / 22/09/2021

(96) 17864112.2 / 26/10/2017

(22) 30/09/2021

(21) AL/P/ 2021/712

(54) **PËRBËRËSIT E CIKLIT TIROZINË-TIROZINË PEPTIDI TË LIDHUR ME ANTITRUPA SI MODULATORË TË RECEPTORËVE NEUROPEPTID Y**

28/01/2022

(30) 201662413586 P 27/10/2016 US and 201662413613 P 27/10/2016 US

(71) Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30 2340 Beerse, BE

(72) CHI, Ellen (3210 Merryfield Row

San Diego, California 92121); EDWARDS, Wilson (3210 Merryfield Row

San Diego, California 92121); ZHANG, Rui (1400 McKean Road, Spring House, PA 19477);

MACIELAG, Mark (1400 McKean Road, Spring House, PA 19477); PATCH, Raymond J. (1400

McKean Road, Spring House, PA 19477); CASE, Martin A. (3210 Merryfield Row, San Diego, CA

92121); RANGWALA, Shamina M. (1400 McKean Road, Spring House, PA 19477); LEONARD, James

N. (1400 McKean Road, Spring House, PA 19477); CAMACHO, Raul, C. (1400 McKean Road, Spring

House, PA 19477); HUNTER, Michael J. (3210 Merryfield Row, San Diego, CA 92121); D'AQUINO,

Katharine E. (1400 McKean Road, Spring House, PA 19477); SWANSON, Ronald V. (3210 Merryfield

Row, San Diego, CA 92121); JIAN, Wenying (1400 McKean Road, Spring House, PA 19477); ZHANG,

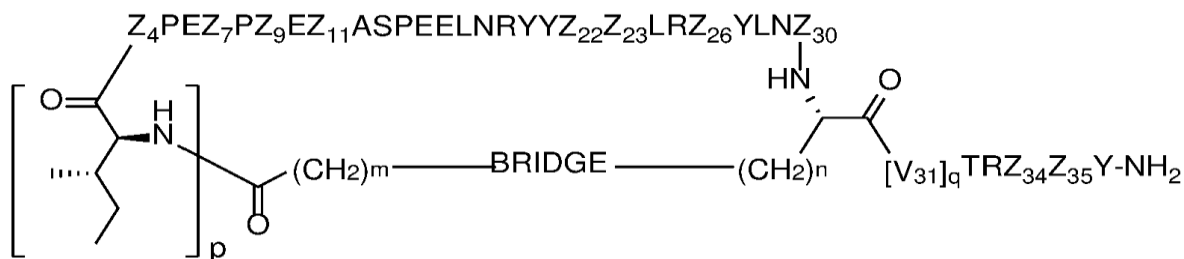
Yue-Mei (1400 McKean Road, Spring House, PA 19477); WALL, Mark (1400 McKean Road, Spring

House, PA 19477)

(74) Gentjan Hasa

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

1. (57) Një konjugat përmban një antitrop monoklonal ose një fragment lidhës i antigjenit të tij i lidhur me një ciklik PYY peptidi, ku ciklik PYY peptidi përfaqësohet nga formula I ose një derivat ose kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme:



Formula I

ku

p është 0 ose 1;

m është 0, 1, 2, 3, 4, ose 5;

n është 1, 2, 3, ose 4;

q është 0 ose 1; me kusht që q është 1 vetëm kur Z<sub>30</sub> është mungesë;

BRIDGE është -Ph-CH<sub>2</sub>-S-, -triazolil-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>C(O)NH-, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -NHC(O)-, ose -CH<sub>2</sub>S-;

Z<sub>4</sub> është K, A, E, S, ose R;

Z<sub>7</sub> është A ose K;

Z<sub>9</sub> është G ose K;

Z<sub>11</sub> është D ose K;

Z<sub>22</sub> është A ose K;

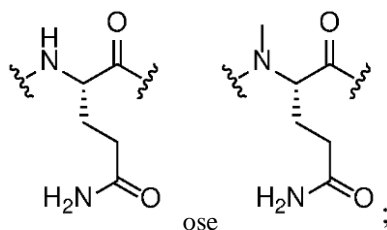
Z<sub>23</sub> është S ose K;

Z<sub>26</sub> është A ose H;

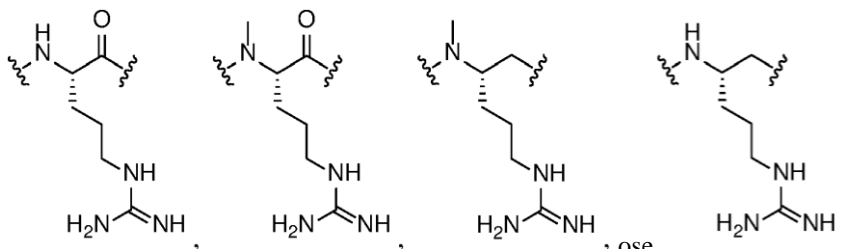
Z<sub>30</sub> është L, W, në mungesë, ose K;

me kusht që Z<sub>30</sub> është mungesë vetëm kur q është 1;

Z<sub>34</sub> është



Z<sub>35</sub> është



ku derivati është përbërës i Formulës I i modifikuar nga një ose më shumë procese të përzgjedhura nga grupi i përbër nga amidimi, glikozilimi, karbamilimi, sulfatimi, fosforilimi, ciklizimi, lipidimi dhe pegilimi.

- Konjugati i pretendimit 1, ku ciklik PYY peptidi është një përbërës i Formulës I ose një derivat i ciklik PYY peptidit i Formulës I që është i modifikuar nga një ose më shumë procese të përzgjedhura nga grupi i përbër nga amidimi, lipidimi dhe pegilimi, ose një kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme.
- Konjugati i pretendimit 1, ku ciklik PYY peptidi përfaqësohet nga Formula I ose derivati ose një kripë e tij farmaceutikisht e pranueshme, ku:

p është 0 ose 1;

m është 0, 1, 2, 3, 4, ose 5;

n është 1, 2, 3, ose 4;

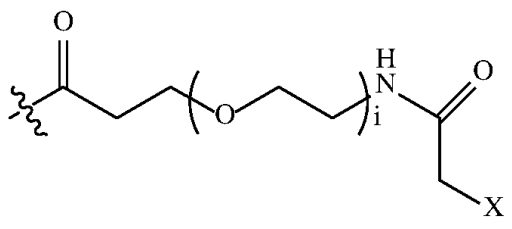
q është 0 ose 1; me kusht që q është 1 vetëm kur Z<sub>30</sub> është mungesë;

BRIDGE është -Ph-CH<sub>2</sub>-S-, -triazolil-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>-,

-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -NHC(O)-, ose -CH<sub>2</sub>S-;

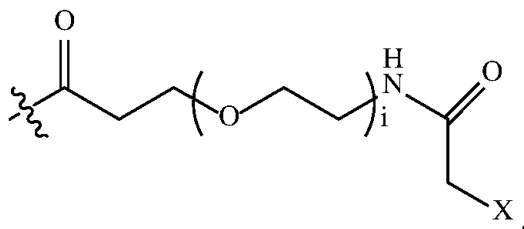
Z<sub>4</sub> është K, A, E, S, ose R;

Z<sub>7</sub> është A ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me



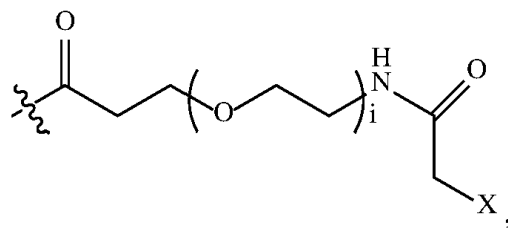
ku i është një numër i plotë nga 0 në 24, dhe X = Br, I ose Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>Br, -C(O)CH<sub>2</sub>I, ose -C(O)CH<sub>2</sub>Cl;

Z<sub>9</sub> është G ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me

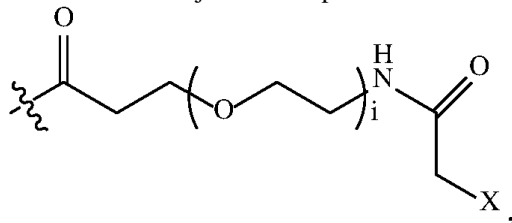


ku i është një numër i plotë nga 0 në 24, dhe X = Br, I ose Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>Br, -C(O)CH<sub>2</sub>I, ose -C(O)CH<sub>2</sub>Cl;

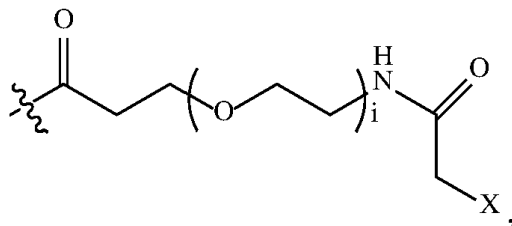
Z<sub>11</sub> është D ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me



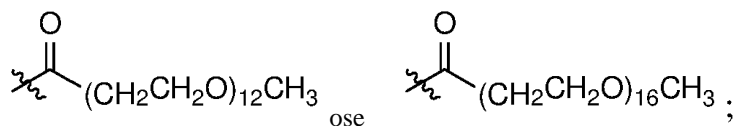
ku i është një numër i plotë nga 0 në 24, dhe X = Br, I ose Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>Br, -C(O)CH<sub>2</sub>I, ose -C(O)CH<sub>2</sub>Cl; Z<sub>22</sub> është A ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me



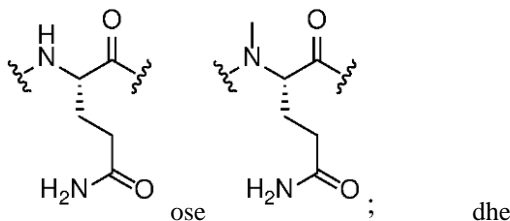
ku i është një numër i plotë nga 0 në 24, dhe X = Br, I ose Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>Br, -C(O)CH<sub>2</sub>I, ose -C(O)CH<sub>2</sub>Cl; Z<sub>23</sub> është S ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me



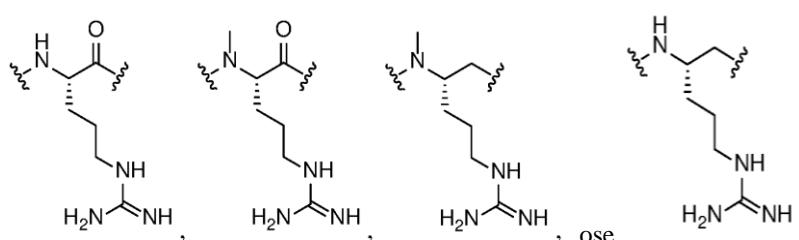
ku i është një numër i plotë nga 0 në 24, dhe X = Br, I ose Cl, -C(O)CH<sub>2</sub>Br, -C(O)CH<sub>2</sub>I, ose -C(O)CH<sub>2</sub>Cl; Z<sub>26</sub> është A ose H; Z<sub>30</sub> është L ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me



Z<sub>34</sub> është



Z<sub>35</sub> është



4. Konjugati i pretendimit 1, ku ciklik PYY peptidi përfaqësohet nga Formula I ose derivati ose një kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme, ku:

p është 0 ose 1;

m është 0, 1, 2, 3, ose 5;

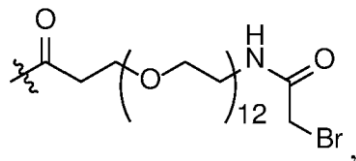
n është 1, 2, ose 4;

q është 0 ose 1; me kusht që q mund të jetë 1 vetëm kur Z<sub>30</sub> është në mungesë;

BRIDGE është -Ph-CH<sub>2</sub>-S-, -triazolil-, -NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>S-, -NHC(O)-, ose -CH<sub>2</sub>S-;

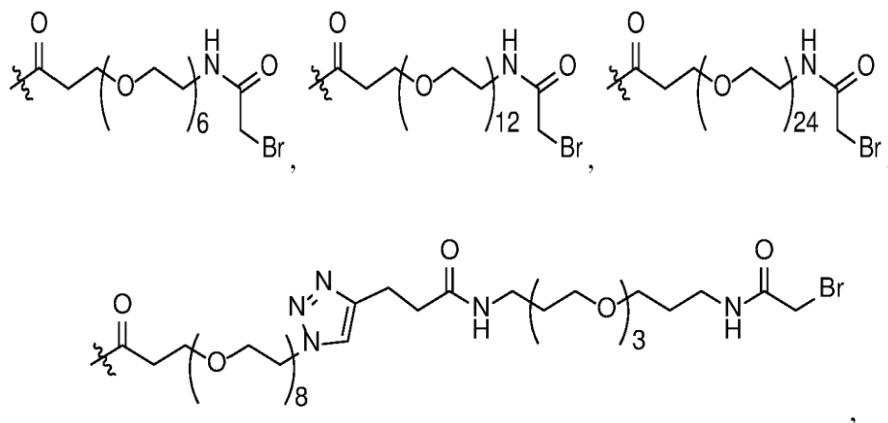
Z<sub>4</sub> është K, A, E, S, ose R;

Z<sub>7</sub> është A ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me



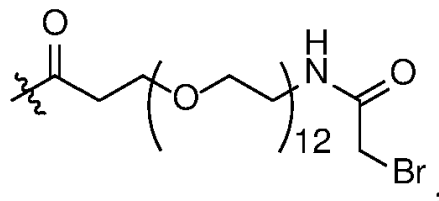
Z<sub>9</sub> është G ose K,

Z<sub>11</sub> është D ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me

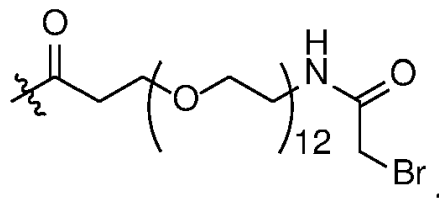


-C(O)CH<sub>2</sub>Br,

Z<sub>22</sub> është A ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me

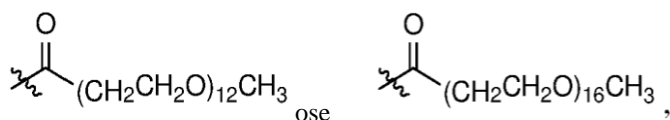


Z<sub>23</sub> është S ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me

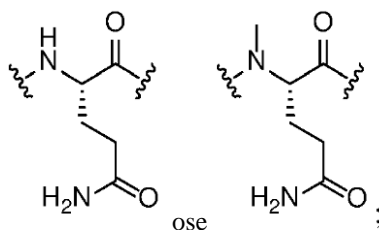


Z<sub>26</sub> është A ose H,

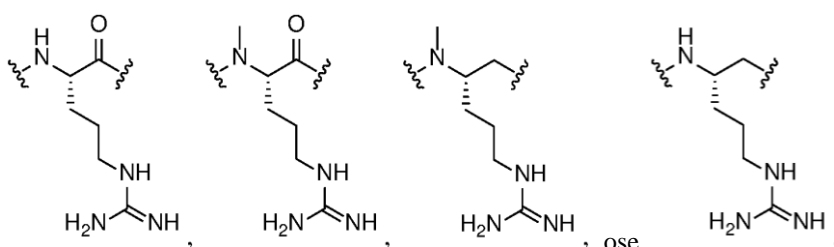
Z<sub>30</sub> është L ose K, ku zinxhiri anësor amin i K-s në fjalë është sipas dëshirës i zëvendësueshëm me



Z<sub>34</sub> është



Z<sub>35</sub> është



- Konjugati i pretendimit 1, ku ciklik PYY peptidi është i përzgjedhur nga grupi i përbër prej SEQ ID NOs:1, 73-100 dhe 147-156, ose një kripë e tyre farmaceutikisht i pranueshëm.
- Konjugati i ndonjë prej pretendimeve nga 1-5, ku antitropi monoklonal ose fragmenti lidhës i antigenit të tij është lidhur në mënyrë kovalente me ciklik PYY peptidi me një mbetje lizinë të ciklik PYY peptidit nëpërmjet një lidhësi; ku sipas dëshirës lidhësi përmban një të përzgjedhur prej grupit të përbër nga glikol polietileni (PEG)8-triazolil-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO-PEG4, një zinxhir PEG nga 2-24 njësi PEG, një zinxhir alkil që përmban nga 2-10 atome karboni, (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>j</sub> ku j = 1-4, (AlaPro)<sub>u</sub> ku u = 1-10, dhe një lidhje.
- Konjugati sipas pretendimt 6, ku vetëm një nga Z<sub>7</sub>, Z<sub>9</sub>, Z<sub>11</sub>, Z<sub>22</sub> dhe Z<sub>23</sub> të Formulës I është lizinë, dhe lizina është lidhur në mënyrë kovalente me një mbetje të cisteinës të inxhinierizuar të antitropit monoklonal ose fragmentit lidhës të antigenit të tij nëpërmjet lidhësit.
- Një konjugat përmban një molekulë sipas formulës të mëposhtme:

cPYY-L]<sub>2</sub>-mAb  
ku:

cPYY është një sekuençë e ciklik PYY peptidit të përzgjedhur nga grupi i përbër nga SEQ ID NOs:102-127 ose një kripë e saj farmaceutikisht e pranueshme;  
L është një lidhës;  
mAb është një antitrop monoklonal ose një fragment lidhës i antigenit të tij i lidhur me ciklik PYY peptidin nëpërmjet lidhësit; dhe  
]<sub>2</sub> përfaqëson atë që 1 ose 2 nga ciklik PYY peptidi janë të lidhur në mënyrë kovalente me mAb.

- Konjugati i ndonjë prej pretendimeve nga 1 në 8, ku antitropi monoklonal ose fragmenti lidhës i antigenit të tij përmban një zinxhirit të rënd përcaktues plotësues të rajoni 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, dhe një zinxhirit të lehtë përcaktues plotësues të rajoni 1 (LCDR1), LCDR2 dhe LCDR3, që kanë përkatësisht sekuençat polipeptide SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145, ose 146, sipas dëshirës ku antitropi monoklonal i izoluar përmban një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rënd (VH) që ka sekuençën polipeptide SEQ ID NO:137, dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë (VL) që ka sekuençën polipeptide SEQ ID NO:139.
- Konjugati i pretendimit 9, më tej përmban një pjesë FC, sipas dëshirës përmban një zinxhir të rënd (HC) që ka sekuençën polipeptide SEQ ID NO:138 dhe një zinxhir të lehtë (LC) që ka sekuençën polipeptide SEQ ID NO:140.

11. Një konjugat përfshin një antitrop monoklonal ose një fragment lidhës të antigjenit të tij i lidhur me një ciklik PYY peptidi, ku:
- antitropi monoklonal ose një fragment lidhës i antigjenit të tij përmban një zinxhirit të rënd përcaktues plotësues të rajoni 1 (HCDR1), HCDR2, HCDR3, dhe një zinxhirit të lehtë përcaktues plotësues të rajoni 1 (LCDR1), LCDR2 dhe LCDR3, që kanë përkatësisht sekuencat polipeptide SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145, ose 146, preferohet antitrop monoklonal ose fragment lidhës i antigjenit të tij që përmban një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të rënd (VH) që ka sekuencën polipeptide SEQ ID NO:137, dhe një zonë të ndryshueshme të zinxhirit të lehtë (VL) që ka sekuencën polipeptide SEQ ID NO:139, dhe më shumë e preferueshme, antitrop monoklonal që përmban një zinxhir të rënd (HC) që ka sekuencën polipeptide SEQ ID NO:138 dhe një zinxhir i lehtë (LC) që ka sekuencën polipeptide SEQ ID NO:140;
- ciklik PYY peptidi përmban një sekuencë polipeptide të përzgjedhur nga grupi i përbër nga SEQ ID NOs: 1, 73-100, dhe 147-156, ose një kripë e tyre farmaceutikisht e pranueshme; dhe
- antitropi monoklonal ose fragmenti lidhës i antigjenit të tij është i lidhur me ciklik PYY peptidi me mbetjet 7, 9, 11, 22 ose 23 të ciklik PYY peptidit, preferohet me mbetjen e lizinës 11 të ciklik PYY peptidit, direkt ose nëpërmjet një lidhësi.
12. Një metodë për prodhimin e konjugatit të ndonjë prej pretendimeve nga 1-11, përfshin reaksionin e një elektrofilin, preferohet bromoacetamid ose maleimid, të futur në zinxhirin anësor të ciklik PYY peptidit, preferohet zinxhiri anësor i një mbetjeje e lizinës të ciklik PYY peptidit, me grupin sulfhidril të mbetjes së cisteinës të SEQ ID NO:143 të antitropit monoclonal ose fragmentit antigjen-lidhës të tij, duke krijuar kështu një lidhje kovalente midis ciklik PYY peptidit dhe antitropit monoclonal ose fragmentit antigjen-lidhës të tij.
13. Një përbërje farmaceutike përmban konjugatin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-11 dhe një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm.
14. Përbërja farmaceutike e pretendimit 13 për përdorim në një metodë për trajtimin ose parandalimin e një sëmundjeje ose çrregullimi në një subjekt që ka nevojë për të, ku sëmundja ose çrregullimi në fjalë është përzgjedhur prej grupit të përbër nga obeziteti, diabeti i tipit I dhe tipit II, sindroma metabolike, rezistenca ndaj insulinës, toleranca e dëmtuar e glukozës, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipoglicemia për shkak të hiperinsulinizmit të lindur (CHI), dislipidemia, arterioskleroza, nefropatia diabetike dhe faktorët e tjerë të rrezikut kardiovaskular të tillë si hipertensioni dhe faktorët e rrezikut kardiovaskular që lidhen me mosmenaxhimin e kolesterolit dhe/ose niveleve të lipideve, osteoporozë, inflamacioni, sëmundjet e mëlçisë yndyrore jo-alkoolike (NAFLD), steatohepatiti jo-alkoolik (NASH), sëmundjet e veshkave dhe ekzema, metoda përfshin administrimin e përbërjes farmaceutike te një subjekt që ka nevojë për të në një sasi të efektshme.
15. Përbërja farmaceutike e pretendimit 13 për përdorim në një metodë për zvogëlimin e marrjes së ushqimit në një subjekt në nevojë për të, metoda përfshin administrimin e përbërjes farmaceutike te një subjekt që ka nevojë për të në një sasi të efektshme.
16. Përbërja farmaceutike e pretendimit 13 për përdorim në një metodë për rregullimin e aktivitetit të receptorit Y2 në një subjekt që ka nevojë për të, metoda përfshin administrimin e përbërjes farmaceutike te një subjekt që ka nevojë për të në një sasi të efektshme.
17. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas ndonjë prej pretendimeve nga 14-16, ku përbërja farmaceutike administrohet nëpërmjet injeksionit dhe/ose në një kombinim me të paktën një agjent antidiabetik.
18. Përbërja farmaceutike për përdorim sipas pretendimit 17, ku agjenti antidiabetik në fjalë është një rregullator i receptorit të ngjashëm me glukagonin-peptid-1 ose përbërja farmaceutike administrohet në kombinim me liraglutiden.
19. Një komplet që përfshin konjugatin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-11, preferohet më tej të përfshijë një liraglutid dhe një pajisje për injeksion.
20. Metoda e prodhimit të një përbërjeje farmaceutike përfshin konjugatin e ndonjë prej pretendimeve nga 1-11, përfshin kombinimin e konjugatit me një mbartës farmaceutikisht të pranueshëm për të përfituar përbërësin farmaceutik.



(22) 04/10/2021

(21) AL/P/ 2021/717

(54) **FLAGELIN ROSEBURIA DHE RREGULLIMI IMUN**

28/01/2022

(30) 201306536 10/04/2013 GB

(71) 4D Pharma Research Limited

Life Sciences Innovation Building Cornhill Road, Aberdeen AB25 2ZS, GB

(72) KELLY, Denise (c/o 4D Pharma Research Limited Life Sciences Innovation Building Cornhill Road Aberdeen, Aberdeenshire, AB25 2ZS); MULDER, Imke (c/o 4D Pharma Research Limited Life Sciences Innovation Building Cornhill Road Aberdeen, Aberdeenshire, AB25 2ZS); PATTERSON, Angela (c/o 4D Pharma Research Limited Life Sciences Innovation Building Cornhill Road Aberdeen, Aberdeenshire, AB25 2ZS); MONNAIS, Edouard (c/o 4D Pharma Research Limited Life Sciences Innovation Building Cornhill Road Aberdeen, Aberdeenshire, AB25 2ZS)

(74) Ela SHOMO PANIDHA

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

(57) 1. Një flagelin Roseburia, dhe/ose një sekuencë polinukleotidi që kodon flagelin Roseburia të sipërpërmendur, dhe/ose një vektor që përfshin sekuencën polinukleotide të sipërpërmendur, dhe/ose një qelizë pritëse, që përfshin baktere, që përfshin vektorin e sipërpërmendur, dhe/ose një qelizë pritëse, që përfshin baktere, që përfshin sekuencën polinukleotide të sipërpërmendur, për përdorim në mjekësi.

2. Flagelini Roseburia, dhe/ose sekuenca polinukleotide, dhe/ose vektori, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin vektorin e sipërpërmendur, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin sekuencën polinukleotide të sipërpërmendur sipas pretendimit 1 për përdorim sipas pretendimit 1, ku flagelin Roseburia është zgjedhur nga grupi i përbërë prej polipeptideve që kanë të paktën 75% identitet me SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 10 ose SEQ ID NO 12 ose variante, homologë, fragmente ose derivate të tyre dhe kombinime të tyre.

3. Flagelini Roseburia, dhe/ose sekuenca polinukleotide, dhe/ose vektori, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin vektorin e sipërpërmendur, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin sekuencën polinukleotide të sipërpërmendur sipas pretendimit 1 ose 2 për përdorim sipas pretendimit 1 ose 2, ku flagelini Roseburia përfshin një polipeptid që ka të paktën 75% identitet me amino acidet 79-117 dhe 408-439 të SEQ ID NO:2.

4. Flagelini Roseburia, dhe/ose sekuenca polinukleotide, dhe/ose vektori, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin vektorin e sipërpërmendur, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin sekuencën polinukleotide të sipërpërmendur sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm për përdorim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku flagelini Roseburia:

- a) është derivuar ose i derivueshëm nga Roseburia hominis;
- b) është një polipeptid që ka të paktën 99% identitet me SEQ ID NO 2 ose SEQ ID NO 4; dhe/ose
- c) është një polipeptid që ka sekuencën polipeptide të treguar si SEQ ID NO 2 ose SEQ ID NO 4.

5. Flagelini Roseburia, dhe/ose sekuenca polinukleotide, dhe/ose vektori, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin vektorin e sipërpërmendur, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin sekuencën polinukleotide të

sipërpërmendur sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm për përdorim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku sekuenca polinukleotide është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

- a) sekuenca polinukleotide që kodojnë një polipeptid që ka të paktën 75% identitet me SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 10 ose SEQ ID NO 12 ose variante, homologë, fragmente ose derivate të tyre; ose
- b) sekuenca polinukleotide që kanë të paktën 75% identitet me SEQ ID NO 1, SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 9 ose SEQ ID NO 11 ose variante, homologë, fragmente ose derivate të tyre; dhe kombinime të tyre.

**6.** Flagelini Roseburia, dhe/ose sekuenca polinukleotide, dhe/ose vektori, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin vektorin e sipërpërmendur, dhe/ose qeliza pritëse, që inkludon baktere, që përfshin sekuencën polinukleotide të sipërpërmendur sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm për përdorim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku sekuenca polinukleotide:

- a) është e derivueshme nga Roseburia hominis;
- b) ka një sekuencë polinukleotidi që kodon një polipeptid që ka të paktën 99% identitet me SEQ ID NO 2 ose SEQ ID NO 4 ose që kodon një polipeptid që ka sekuencën e treguar në SEQ ID NO 2 ose SEQ ID NO 4; ose
- c) ka një sekuencë polinukleotidi që ka të paktën 99% identitet me SEQ ID NO 1 ose SEQ ID NO 3 ose që ka sekuenca polinukleotide të treguara si SEQ ID NO 1 ose SEQ ID NO 3.

**7.** Qeliza pritëse, që inkludon baktere, sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm për përdorim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku qeliza pritëse:

- a) rrit prodhimin e qelizave rregulluese T në një subjekt;
- b) rrit prodhimin e IL-10 dhe/ose TGF $\beta$  në një qelizë ose qeliza të një subjekti
- c) rrit prodhimin e shënuesve të sipërfaqes së qelizës të përfshirë në përgjigjet imune dhe njohjen e antigjeneve të tillë si CD40, I-A/I-E, CD317/BST-2, CD103, CD80, CD86, CD83 dhe/ose SigIec-H dhe/ose ekuivalenti i specieve në një qelizë ose qeliza të një subjekti, opsionalisht ku qeliza ose qelizat janë një qelizë dendritike; dhe/ose
- d) ul shprehjen e një ose më shumë gjeneve Tipi I IFN në një qelizë ose qeliza të një subjekti.

**8.** Qeliza pritëse, që inkludon baktere, sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm për përdorim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku qeliza pritëse është një mikroorganizëm, maja, qelizë fungale ose bimore, opsionalisht ku qeliza pritëse është një bakter, për shembull ku bakteri është zgjedhur nga grupi i përbërë prej specieve Roseburia, specieve të baktereve të acidit laktik, specieve Lactococcus, një specie Bifidobacterium, një specie Lactobacillus ose një specie Propionibacterium.

9. Qeliza pritëse, që inkludon baktere, sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm për përdorim sipas ndonjërit pretendim të mëparshëm, ku qeliza pritëse shpreh një Flagelin Roseburia ekzogjen ose variante, homologë, fragmente ose derivate të tyre dhe kombinime të tyre.

10. Qeliza pritëse, që inkludon baktere, sipas pretendimit 9 për përdorim sipas pretendimit 9, për përdorim në trajtimin dhe/ose parandalimin e një çrregullimi inflamator dhe/ose një çrregullimi autoimun në një subjekt.

11. Një kompozim farmaceutik dhe/ose një suplement ushqyes që përfshin një qelizë pritëse që shpreh një Flagelin Roseburia ekzogjen, ku flagelini Roseburia është zgjedhur nga grupi i përbërë prej polipeptideve që kanë të paktën 75% identitet me SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 10 ose SEQ ID NO 12 dhe një ekscipient, mbartës ose hollues farmaceutikisht të pranueshëm dhe/ose nga ana ushqimore.

12. Kompozimi farmaceutik dhe/ose suplementi ushqimor sipas pretendimit 11 ku qeliza pritëse e sipërpërmendur është kapsuluar.

13. Kompozimi farmaceutik dhe/ose suplementi ushqimor sipas pretendimit 11 ose 12 për përdorim në mjekësi.

14. Kompozimi farmaceutik dhe/ose suplementi ushqimor sipas pretendimit 13 për përdorim sipas pretendimit 13, ku kompozimi farmaceutik dhe/ose suplementi ushqimor është për përdorim në trajtimin e një çrregullimi inflamator dhe/ose një çrregullim autoimun në një subjekt.

15. Një proces për prodhimin e një kompozimi farmaceutik dhe/ose suplementi ushqimor sipas pretendimit 11, procesi i sipërpërmendur që përfshin përzierjen e qelizës pritëse, me një eksipient, mbartës ose hollues të pranueshëm farmaceutikisht ose nga ana ushqimore; opsionalisht ku qeliza pritëse është kapsuluar.

(11) **10583**

(97) EP3672571 / 06/10/2021

(96) 18769793.3 / 20/08/2018

(22) 11/10/2021

(21) AL/P/ 2021/738

(54) **FORMULIMI I UJSHËM FARMACEUTIK QË PËRMBAN 1-(4-{[4-(DIMETILAMINO)PIPERIDIN-1-IL]KARBONIL}FENIL)-3-[4-(4,6-DIMORFOLIN-4-IL-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)FENIL]UREA**

28/01/2022

(30) 201762550007 P 25/08/2017 US; 201862681720 P 07/06/2018 US and 201862703022 P 25/07/2018 US

(71) Pfizer Inc.

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

(72) HUSSEY, James Joseph (c/o Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ); BRIGHT, Andrew Gilbert (c/o Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ)

(74) Arben Kryeziu

Rruga "Idriz Dollaku", P. 5, Sh. 2, Ap. 39, Tiranë, Kutia Postare 8198/AL

1. (57) Formulim solucion i ujqshëm farmaceutik i cili përmban (a) 1-(4-{[4-dimetilamino]piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ose një kripë metansulfonate të saj, acid metansulfonik dhe ujë, ku 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-

triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 35 mg/ml ose deri në 30 mg/ml dhe ku sasi e mjaftueshme e acidit metansulfonik është e pranishme për të siguruar një solucion i pa ndonjë grimcë të dukshme në të;

ose (b) 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ose një kripë etansulfonate të saj, acid etansulfonik dhe ujë , ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 35 mg/ml ose deri në 30 mg/ml dhe ku sasi e mjaftueshme e acidit etansulfonik është i pranishëm për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.

2. Formulim solucionit i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 1 i cili përmban (a) 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ose një kripë etansulfonate të saj, acid metansulfonik dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri deri në 30 mg/ml dhe ku sasi e mjaftueshme e acidit metansulfonik është e pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të; ose (b) 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ose një kripë etansulfonate të saj, acid etansulfonik dhe ujë , ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri në 30 mg/ml dhe ku sasi e mjaftueshme e acidit etansulfonik është e pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
3. Formulim solucionit i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid metansulfonik dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri deri në 22 mg/ml dhe ku sasi e mjaftueshme e acidit metansulfonik është e pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
4. Formulim solucionit i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea metansulfonat, acid metansulfonik dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri deri në 22 mg/ml dhe ku sasi e mjaftueshme e acidit metansulfonik është e pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
5. Formulim solucionit i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid

etansulfonik dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri deri në 22 mg/ml dhe ku sasi e mjaftueshme e acidit etansulfonik është e pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.

6. Formulim solucionit i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 1 ose 2 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea etansulfonat, acid etansulfonik dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil}fenil]-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri deri në 22 mg/ml dhe ku sasi e mjaftueshme e acidit etansulfonik është e pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
7. Formulim solucionit i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 6 i cili përmban edhe një beta-ciklodekstrin ose gama-ciklodekstrin farmaceutikisht të pranueshme.

8. Formulim solucioni i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 7 ku beta-ciklodekstrina farmaceutikisht e pranueshme është hidroksipropil-beta-ciklodekstrin ose sulfobutileter-β-ciklodekstrin (SBECD), ose një përzjerje e tyre, dhe gamma-ciklodekstrina farmaceutikisht e pranueshme është gamma-ciklodekstrin.
9. Formulim solucioni i ujshëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid metansulfonik, 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 55 mg/ml ose deri në 50mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
10. Formulim solucioni i ujshëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea metansulfonat, acid metansulfonik , 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 55 mg/ml ose deri në 50mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
11. Formulim solucioni i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 9 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid metansulfonik , 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit deri në 45 mg/ml, deri në 40mg/ml, deri në 35mg/ml, deri në 30mg/ml, nga 6 deri në 50mg/ml, nga 6 deri në 30mg/ml, nga 8 deri në 30mg/ml, nga 10 deri ne 35 mg/ml, nga 10 deri ë 30mg/ml, nga 8 deri në 22mg/ml, nga 10 deri në 22mg/ml, nga 15 deri në 22mg/ml, nga 10 deri në 20 mg/ml, nga 6 deri në 25mg/ml, ose nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
12. Formulim solucioni i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 10 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea metansulfonate, acid metansulfonik , 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej deri në 45 mg/ml, deri në 40mg/ml, deri në 35mg/ml, deri në 30mg/ml, nga 6 deri në 50mg/ml, nga 6 deri në 30mg/ml, nga 8 deri në 30mg/ml, nga 10 deri ne 35 mg/ml, nga 10 deri ë 30mg/ml, nga 8 deri në 22mg/ml, nga 10 deri në 22mg/ml, nga 15 deri në 22mg/ml, nga 10 deri në 20 mg/ml, nga 6 deri në 25mg/ml, ose nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
13. Formulim solucioni i ujshëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid metansulfonik , sulfobutileter-β-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 35 mg/ml ose deri në 30mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe sulfobutileter-β-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
14. Formulim solucioni i ujshëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea metansulfonat, acid metansulfonik , sulfobutileter-β-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 35 mg/ml ose deri në 30mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe sulfobutileter-β-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
15. Formulim solucioni i ujshëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 13 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid metansulfonik, sulfobutileter-β-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri në 30 mg/ml, prej nga 8 deri në 30mg/ml, prej nga 10 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 22mg/ml, prej nga 15 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 6 deri në 25mg/ml ose prej nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe sulfobutileter-β-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.

- 16.** Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 14 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea metansulfonate, acid metansulfonik, sulfobutileter-β-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri në 30 mg/ml, prej nga 8 deri në 30mg/ml, prej nga 10 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 22mg/ml, prej nga 15 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 6 deri në 25mg/ml ose prej nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe sulfobutileter-β-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
- 17.** Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid metansulfonik , gamma-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 35 mg/ml ose deri në 30mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe gamma-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
- 18.** Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea metansulfonat, acid metansulfonik , gamma-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 35 mg/ml ose deri në 30mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe gamma-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
- 19.** Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 17 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid metansulfonik , gamma-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri në 30 mg/ml, prej nga 8 deri në 30mg/ml, prej nga 10 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 22mg/ml, prej nga 15 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 6 deri në 25mg/ml ose prej nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe gamma-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
- 20.** Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 18 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea metansulfonat, acid metansulfonik , gamma-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri në 30 mg/ml, prej nga 8 deri në 30mg/ml, prej nga 10 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 22mg/ml, prej nga 15 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 6 deri në 25mg/ml ose prej nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit metansulfonik dhe gamma-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
- 21.** Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid etansulfonik , 2-hidroksipropil-beta- ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 40 mg/ml ose deri në 35mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
- 22.** Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea etansulfonat, acid etansulfonik , 2-hidroksi propil-beta- ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 40 mg/ml ose deri në 35mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe 2-hidroksi propil-beta-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
- 23.** Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 21 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid etansulfonik , 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej deri në 30 mg/ml, prej nga 6 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 30mg/ml, prej nga 10 deri në 35 mg/ml, prej nga 10 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 22mg/ml,

prej nga 15 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 6 deri në 25mg/ml ose prej nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.

24. Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 22 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea etansulfonat, acid etansulfonik , 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino) piperidin-1-il] karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej deri në 30 mg/ml, prej nga 6 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 30mg/ml, prej nga 10 deri në 35 mg/ml, prej nga 10 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 22mg/ml, prej nga 15 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 6 deri në 25mg/ml ose prej nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe 2-hidroksipropil-beta-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
25. Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid etansulfonik, sulfobutileter-β-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 40 mg/ml ose deri në 35mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe sulfobutileter-β-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
26. Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea etansulfonat, acid etansulfonik, sulfobutileter-β-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 40 mg/ml ose deri në 35mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe sulfobutileter-β-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
27. Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 25 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid etansulfonik , sulfobutileter-β-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino) piperidin-1-il] karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej deri në 30 mg/ml, prej nga 6 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 30mg/ml, prej nga 10 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 22mg/ml, prej nga 15 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 6 deri në 25mg/ml ose prej nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe sulfobutileter-β-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
28. Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 26 i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea etansulfonat, acid etansulfonik , sulfobutileter-β-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino) piperidin-1-il] karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej deri në 30 mg/ml, prej nga 6 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 30mg/ml, prej nga 10 deri në 30mg/ml, prej nga 8 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 22mg/ml, prej nga 15 deri në 22mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 6 deri në 25mg/ml ose prej nga 10 deri në 25mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe sulfobutileter-β-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
29. Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid etansulfonik, gamma-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 25 mg/ml ose deri në 20mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe gamma-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
30. Formulim solucioni i ujhëm farmaceutik i cili përmban 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea etansulfonat, acid etansulfonik, gamma-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]karbonil} fenil}-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej më pak se 25 mg/ml ose deri në 20mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe gamma-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.

31. Formulim soluciononi i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 29 i cili përmban 1-(4-{{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}}karbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, acid etansulfonik, gamma-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}}karbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri në 20 mg/ml, prej nga 8 deri në 20mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 8 deri në 15 mg/ml, ose prej nga 15 deri në 20mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe gamma-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
32. Formulim soluciononi i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 30 i cili përmban 1-(4-{{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}}karbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea etansulfonat, acid etansulfonik, gamma-ciklodekstrin dhe ujë, ku 1-(4-{{4-(dimetilamino)piperidin-1-il}}karbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea është e pranishme me një koncentrim të solucionit prej nga 6 deri në 20 mg/ml, prej nga 8 deri në 20mg/ml, prej nga 10 deri në 20mg/ml, prej nga 8 deri në 15 mg/ml, ose prej nga 15 deri në 20mg/ml dhe ku sasi të mjaftueshme të acidit etansulfonik dhe gamma-ciklodekstrin janë të pranishme për të siguruar një solucion pa ndonjë grimcë të dukshme në të.
33. Formulim siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 32 ku është përdorur nga 10 deri 200mM, 20 deri 200mM, 30 deri 200mM ose nga 50 deri 200mM acid metansulfonik ose acid etansulfonik si sai e përshtatshme.
34. Formulim siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 7 deri 32 ose në pretendimin 33 në varësi të çdonjerit prej pretendimeve 7 deri 32, ku është përdorur ciklodekstrine në sasinë prej nga 2 deri në 30% w/v, nga 3 deri 20% w/v, nga 5 deri 20% w/v ose nga 15 deri 30% w/v.
35. Formulim i liofilizuar i përfutueshëm nëpërmjet tharjes së ngrirë të formulimit siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 34.
36. Formulim i liofilizuar siç pretendohet në pretendimin 35 i cili përfutet nëpërmjet tharjes së ngrirë të një formulimi të çdonjerit prej pretendimeve 1 deri 34 që përmban në mënyrë opsionale një agjent me shumicë.
37. Formulim i liofilizuar aiç pretendohet në pretendimin 36 ku agjenti me shumicë është manitoli.
38. Formulim soluciononi i ujhëm farmaceutik i përfutueshëm si një solucion i cili nuk ka, në mënyrë thelbësore, ndonjë grimcëz të dukshme, nëpërmjet ripërtëritjes ose përbërjes së një formulimi të liofilizuar siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 35 deri 37 duke përdorur ujë ose një solucion të ujhëm që përmban një modifikues toniciteti.
39. Formulim soluciononi i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në pretendimin 38 ku modifikuesi i tonicitetit është dektrozë, sukrozë ose manitol, ose një përzjerje e 2 ose më shumë prej tyre.
40. Formulim soluciononi i ujhëm farmaceutik siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 34, ose 38, ose 39, që është përshtatur, siç duhet, për të patur një pH të përshtatshëm për përdorim intravenoz ose parenteral.
41. Formulim siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 40 për t'u përdorur si medikament.
42. Formulim siç pretendohet në çdonjerin prej pretendimeve 1 deri 40 për t'u përdorur për trajtimin (kurimin) e kancerit.
43. Formulim për përdorim siç pretendohet në pretendimi 42 ku kanceri që trajtohet përzgjidhet nga grupi që përfshin leukemin, kancerin e lekurës, kancerin e fshikëzës së urinës, kancerin e gjirit, kancerin e uterusit, kancerin e ovarës, kancerin e prostatës, kancerin e mushkërisë, kancerin e zorrës së trashë, kancerin e pankreasit, kancerin renal, kancerin gastrit dhe kancerin e trurit.

(11) **10584**

(97) EP2817000 / 04/08/2021

(96) 13704974.8 / 21/02/2013

(22) 11/10/2021

(21) AL/P/ 2021/741

(54) **KOMPOZIME FARMACEUTIKE ORALE TË ETEKSILAT DABIGATRAN**  
28/01/2022



(30) 461MU2012 21/02/2012 IN

(71) TOWA PHARMACEUTICAL EUROPE, S.L.

Carrer de Sant Martí, 75-97, 08107 Martorelles Barcelona, ES

(72) PILGAONKAR, Pratibha S. (RUBICON RESEARCH PVT. LTD221 Annexe BuildingGoregaon-Mulund Link RoadOff L.B.S. MargBhandup (W), Mumbai 400 078); RUSTOMJEE, Maharukh T.

(RUBICON RESEARCH PVT. LTD221 Annexe BuildingGoregaon-Mulund Link RoadOff L.B.S.

MargBhandup (W), Mumbai 400 078); GANDHI, Anilkumar S. (RUBICON RESEARCH PVT. LTD221 Annexe BuildingGoregaon-Mulund Link RoadOff L.B.S. MargBhandup (W), Mumbai 400 078)

(74) KRENAR LOLOCI

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

(57) 1. Një kompozim që përfshin një përzierje të të paktën dy llojeve të grimcave ku a) lloji i parë i grimcave përfshin mesilat eteksilat dabigatran dhe i cili është i lirë nga acidet; dhe b) lloji i dytë i grimcave përfshin të paktën një acid organik farmaceutikisht të pranueshëm dhe

ku të paktën një lloji i grimcave janë të veshura me një shtresë veshjeje mbrojtëse dhe ku kompozimi përfshin nga 0.01 wt% deri në 90 wt% të mesilat eteksilat dabigatran, bazuar në peshën totale të kompozimit.

2. Një proces për përgatitjen e një kompozimi sipas pretendimit 1 që përfshin hapin e përzierjes së llojit të parë të grimcave të sipërpërmendura dhe llojit të dytë të grimcave të sipërpërmendura me të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm.

3. Procesi i pretendimit 2 ku lloji i parë i grimcave i sipërpërmendura përgatiten me granulim.

4. Procesi sipas pretendimit 3 që përfshin hapat e:

- (i) përzierjes së mesilat eteksilat dabigatran dhe të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (ii) granulimit të përzierjes së hapit (i) me një tretësirë lidhëse për të formuar kokrriza të mesilat eteksilat dabigatran;
- (iii) përzierjes të së paktën një acidi organik dhe të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (iv) granulimit të përzierjes së hapit (iii) me një tretësirë lidhëse për të formuar kokrriza të acidit organik;
- (v) veshjes së kokrrizave të acidit organik me një shtresë veshjeje mbrojtëse;
- (vi) përzierjes së kokrrizave të hapit (ii) me kokrrizat e veshura të hapit (v) për të formuar një përzierje të të paktën dy llojeve të kokrrizave;
- (vii) në mënyrë opsionale përzierjen e përzierjes të së paktën dy llojeve të kokrrizave të hapit (vi) me të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (viii) shtimit të një lubrifikuesi në përzierjen e hapit (vii);
- (ix) mbushjen e përzierjes së lubrifikuar të hapit (viii) në kapsula të përshtatshme të forta.

5. Procesi sipas pretendimit 3 që përfshin hapat e:

- (i) përzierjes së mesilat eteksilat dabigatran dhe të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (ii) granulimit të përzierjes së hapit (i) me një tretësirë lidhëse për të formuar kokrriza të mesilat eteksilat dabigatran;
- (iii) përzierjes të së paktën një acidi organik dhe të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (iv) granulimit të përzierjes së hapit (iii) me një tretësirë lidhëse për të formuar kokrriza të acidit organik;
- (v) veshjes së kokrrizave të mesilat eteksilat dabigatran me një shtresë veshjeje mbrojtëse;
- (vi) përzierjes së kokrrizave të hapit (iv) me kokrrizat e veshura të hapit (v) për të formuar një përzierje të të paktën dy llojeve të kokrrizave;
- (vii) në mënyrë opsionale përzierjen e përzierjes të së paktën dy llojeve të kokrrizave të hapit (vi) me të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (viii) shtimit të një lubrifikuesi në përzierjen e hapit (vii);
- (ix) mbushjen e përzierjes së lubrifikuar të hapit (viii) në kapsula të përshtatshme të forta.

6. Një proces sipas pretendimit 3 që përfshin hapat e:

- (i) përzierjes së mesilat eteksilat dabigatran dhe të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (ii) granulimit të përzierjes së hapit (i) me një tretësirë lidhëse për të formuar kokrriza të mesilat eteksilat dabigatran;
- (iii) përzierjes të së paktën një acidi organik dhe të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (iv) nxjerrjen dhe sferonizimin e përzierjes së hapit (iii) për të formuar fishekë të acidit organik;
- (v) veshjes së fishekëve të acidit organik të hapit (iv) me një shtresë veshjeje mbrojtëse;
- (vi) përzierjes së kokrrizave të hapit (ii) me fishekët e veshur të hapit (v) për të formuar një përzierje të të paktën dy llojeve të grimcave;
- (vii) në mënyrë opsionale përzierjen e përzierjes të së paktën dy llojeve të kokrrizave të hapit (vi) me të paktën një eksipient farmaceutikisht të pranueshëm;
- (viii) shtimit të një lubrifikuesi në përzierjen e hapit (vii);
- (ix) mbushjen e përzierjes së lubrifikuar të hapit (viii) në kapsula të përshtatshme të forta.

(11) **10521**

(97) EP2920168 / 21/07/2021

(96) 13855039.7 / 15/11/2013

(22) 13/10/2021

(21) AL/P/ 2021/747

(54) **FRENUES TË GLUTAMINAZËS HETEROCIKLIKE**

15/12/2021

(30) 201261727195 P 16/11/2012 US and 201361824434 P 17/05/2013 US

(71) Calithera Biosciences, Inc.

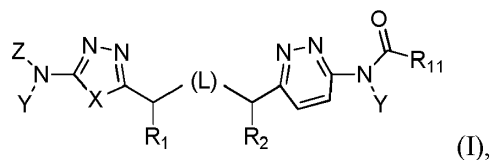
343 Oyster Point Blvd. Suite 200, South San Francisco, CA 94080, US

(72) LI, Jim (56 Otsego Avenue, San Francisco, CA 94112); GOYAL, Bindu (2189 Annapolis Drive, Fremont, CA 94539); LAIDIG, Guy (585 Woodside Drive, Woodside, CA 94062); STANTON, Timothy, Friend (24 Alta Vista Way, Daly City, CA 94014); SJOGREN, Eric, Brian (442 Dell Avenue, Mountain View, CA 94043); CHEN, Lijing (19500 Pruneridge Avenue Apt. 3211, Cupertino, CA 95014)

(74) KRENAR LOLOCI

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

(57) 1. Një përbërje e formulës I,



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj, ku:

L përfaqëson CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

X përfaqëson S ose CH=CH, ku çdo atom hidrogjen i një njësie CH mund të jetë i zëvendësuar nga (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil;

Y, në mënyrë të pavarur për çdo ngjarje, përfaqëson H ose CH<sub>2</sub>O(CO)R<sub>7</sub>;

R<sub>7</sub>, në mënyrë të pavarur për çdo ngjarje, përfaqëson H ose (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heterociklil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, ose heterociklil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi;

Z përfaqëson H ose R<sub>3</sub>(CO);

R<sub>1</sub> dhe R<sub>2</sub> secili përfaqëson H;

R<sub>3</sub> përfaqëson aril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, heterocikloalkil ose heterociklil; ose

C(R<sub>8</sub>)(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>); ku

R<sub>8</sub> përfaqëson aril, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heteroaril ose heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil,

R<sub>9</sub> përfaqëson H, dhe

R<sub>10</sub> përfaqëson hidroksi, hidroksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi ose (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil;

R<sub>11</sub> përfaqëson aril, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, ariloksi, ariloksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heteroariloksi, ose heteroariloksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, ku unaza aril ose heteroaril është zëvendësuar me ose -OCHF<sub>2</sub> ose -OCF<sub>3</sub> dhe është opsionalisht më tej i zëvendësuar, ose R<sub>11</sub> përfaqëson C(R<sub>12</sub>)(R<sub>13</sub>)(R<sub>14</sub>), N(R<sub>4</sub>)(R<sub>14</sub>) ose OR<sub>14</sub>, ku çdo grup hidroksil i lirë mund të jetë i aciluar për të formuar C(O)R<sub>7</sub>;

R<sub>12</sub> dhe R<sub>13</sub> secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë H ose (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar,

hidroksi, hidroksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, amino, acilamino, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksikarbonil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksikarbonilamino, alkenil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, aril, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, ariloksi, ariloksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heterociklil, heterociklil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heteroaril,

heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heteroariloksi, ose heteroariloksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, ku çdo grup hidroksil i lirë mund të jetë i aciluar për të formuar C(O)R<sub>7</sub>, dhe ku të dy prej R<sub>12</sub> dhe R<sub>13</sub> nuk janë H; dhe

R<sub>14</sub> përfaqëson aril, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, ariloksi, ariloksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heteroaril, heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heteroariloksi, ose heteroariloksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, ku unaza aril ose heteroaril është zëvendësuar me ose -OCHF<sub>2</sub> ose -OCF<sub>3</sub> dhe është opsionalisht më tej i zëvendësuar;

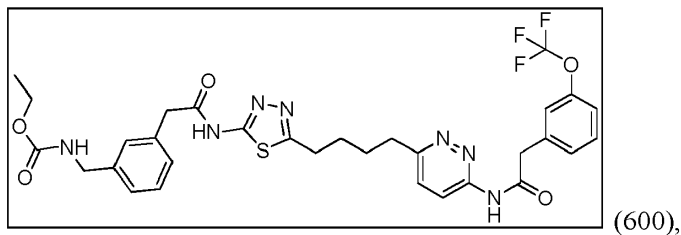
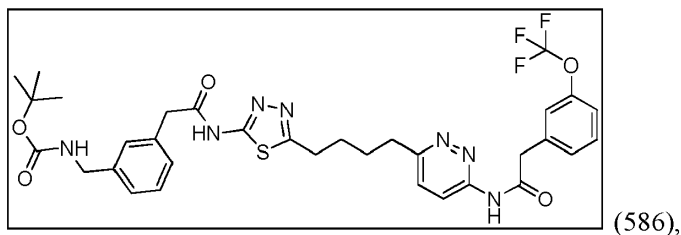
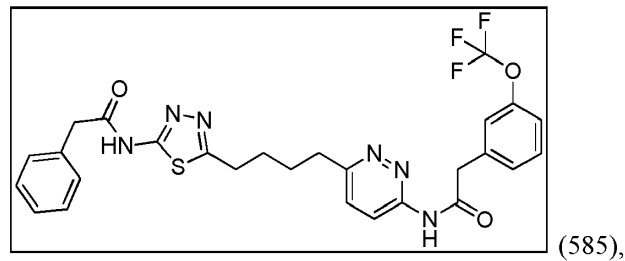
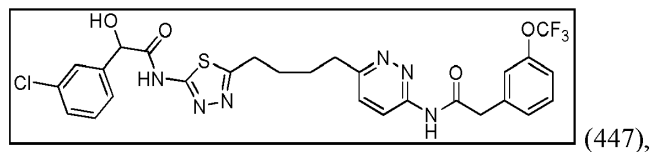
ku çdo heterociklil është një unazë me 3-10 elementë që ka 1-4 heteroatome të zgjedhur nga azot, oksigjen, dhe squfur; dhe

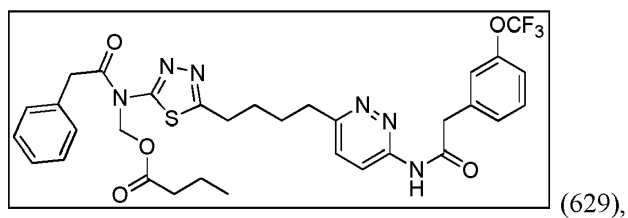
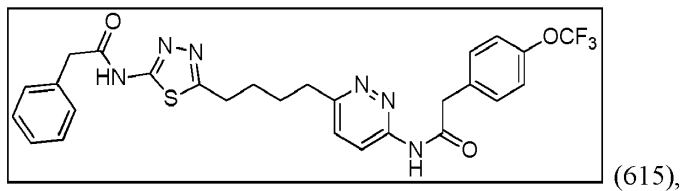
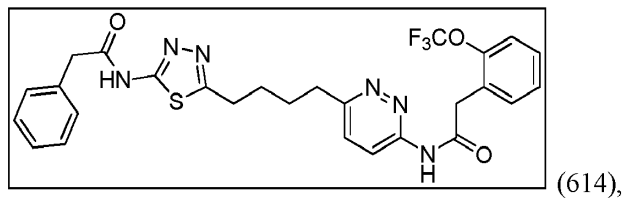
çdo heteroaril është një unazë aromatike me 5-7-elementë që ka të paktën 1 heteroatom të zgjedhur nga azot, oksigjen, dhe squfur; dhe

çdo aril është një unazë aril me 6-elementë;

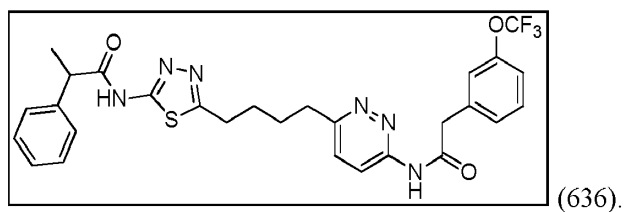
ku, ku tregohet, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, hidroksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, aril, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cikloalkil, heterociklil, heterociklil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, heterociklil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi, heteroaril, ose heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil është opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga halogjen, hidroksil, karboksil, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksikarbonil, formil, acil, tioester, tioacetat, tioformat, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoksi, fosforil, fosfat, fosfonat, fosfinat, amino, amido, amidinë, iminë, ciano, nitro, azido, sulfhidril, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkiltio, sulfat, sulfonat, sulfamoil, sulfonamido, sulfonil, heterociklil, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkil, aril, dhe heteroaril;

më tej ku përbërja nuk është një prej të mëposhtmet:





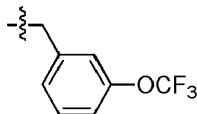
ose



2. Përbërja e pretendimit 1, ku  $R_{11}$  përfaqëson aril( $C_1$ - $C_{10}$ )alkil, ku unaza aril është zëvendësuar me  $-OCF_3$ .

3. Përbërja e pretendimit 2, ku  $R_{11}$  përfaqëson trifluorometoksibenzil.

4. Përbërja e pretendimit 3, ku  $R_{11}$  përfaqëson



5. Përbërja e ndonjërit prej pretendimeve 1-4, ku çdo Y përfaqëson H.

6. Përbërja e ndonjërit prej pretendimeve 1-5, ku Z përfaqëson  $R_3(CO)$ .

7. Përbërja e pretendimit 6, ku  $R_3$  dhe  $R_{11}$  nuk janë identike.

8. Përbërja e pretendimit 6 ose 7, ku  $R_3$  përfaqëson aril( $C_1$ - $C_{10}$ )alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar, heteroaril( $C_1$ - $C_{10}$ )alkil, ( $C_3$ - $C_8$ )cikloalkil ose heterocikloalkil.

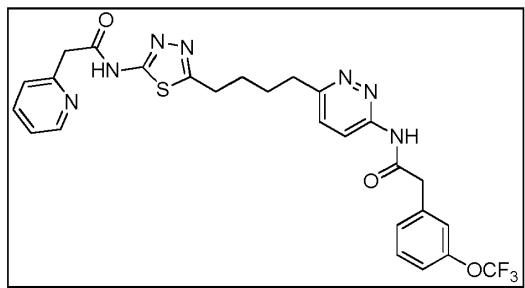
9. Përbërja e pretendimit 8, ku  $R_3$  përfaqëson heteroaril( $C_1$ - $C_{10}$ )alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar.

10. Përbërja e pretendimit 9, ku  $R_3$  përfaqëson pyridyl( $C_1$ - $C_{10}$ )alkil të zëvendësuar ose të pazëvendësuar.

11. Përbërja e ndonjërit prej pretendimeve 1-4, ku L përfaqëson  $CH_2CH_2$ , Y përfaqëson H, X përfaqëson S, Z përfaqëson  $R_3(CO)$ ,  $R_1$  dhe  $R_2$  secili përfaqëson H, dhe  $R_3$  përfaqëson aril( $C_1$ - $C_{10}$ )alkil, heteroaril( $C_1$ - $C_{10}$ )alkil, ( $C_3$ - $C_8$ )cikloalkil ose heterocikloalkil.

12. Përbërja e pretendimit 11, ku  $R_3$  përfaqëson heteroaril( $C_1$ - $C_{10}$ )alkil.

13. Një përbërje e pretendimit 1 që ka strukturën



ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj.

14. Një kompozim farmaceutik që përfshin një ose më shumë eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm dhe një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1-13.

15. Një përbërje të çdo njërit prej pretendimeve 1-13 ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e saj për përdorim në trajtimin e kancerit ose një sëmundje imunologjike ose neurologjike.

16. Përbërja për përdorim e pretendimit 15, ku përbërja është për përdorim në trajtimin e kancerit.

17. Përbërja për përdorim e pretendimit 16, ku kanceri është zgjedhur nga Leucemia Limfoblastike Akute (ALL), Leucemia Mieloide Akute (AML), Karcinoma Adrenokortikale, Kanceret e lidhura me AIDS-in (Sarkoma Kaposi dhe Limfoma), Kancer Anal, Kancer i Apendesitit, Tumori Atipik Teratoid/Rabdoid, Karcinoma e Qelizave Bazale, Kancer i Kanalit Biliar (që inkludon Ekstrahepatik), Kancer i Fshikëzës, Kancer i Kockave (që inkludon Osteosarkoma dhe Histiocitoma Fibroze Malinje), Tumor i Trurit (i tillë si Astrocitoma, Tumore të Trurit dhe Palcës Kurrizore, Glioma e Trungut të Trurit, Tumori Atipik Teratoid/Rabdoid i Sistemit Nervor Qendror, Tumore Embrionale të Sistemit Nervor Qendror, Kraniofaringioma, Ependimoblastoma, Ependimoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Tumore Parenkimale Pineale të Diferencimit të Ndërmjetëm, Tumore Supratentorial Primitive Neuroektodermale dhe Pineoblastoma), Kancer gjiri, Tumore Bronkiale, Limfoma Burkitt, Karcinoma e Qelizave Bazale, Kancer i Kanalit Biliar (që inkludon Ekstrahepatik), Kancer i Fshikëzës, Kancer i Kockave (që inkludon Osteosarkoma dhe Histiocitoma Fibroze Malinje), Tumor Karcinoid, Karcinoma e Fillores së Panjohur, Sistemi Nervor Qendror (i tillë si Tumori Atipik Teratoid/Rabdoid, Tumore Embrionale dhe Limfoma), Kancer i

Qafës së Mitrës, Kancere të fëmijërisë, Kordoma, Leuçemia Limfocitike Kronike (CLL), Leuçemia Mielogjene Kronike (CML), Çrregullime Kronike Mieloproliferative, Kancer i Zorrës së Trashë, Kancer Kolorektal, Kraniofaringioma, Limfoma Kutane e Qelizave T (Fungoide të Mikoze dhe Sindroma Sezary), e Kanalit të Tëmthit (Ekstrahepatik), Karcinoma Duktale In Situ (DCIS), Tumore Embrionale (Sistemi Nervor Qendror), Kancer Endometrial, Ependimoblastoma, Ependimoma, Kancer Ezofageal, Estesioneuroblastoma, Familja Ewing Sarkoma e Tumoreve, Tumor i Qelizave Germinale Ekstrakraniale, Tumor i Qelizave Germinale Ekstragonadale, Kancer Ekstrahepatik i Kanalit Biliar, Kancer i Syrit (si Melanoma Intraokulare, Retinoblastoma), Histiocitoma Fibroze e Kockave (që inkludon Malinje dhe Osteosarkoma) Kancer i Fshikëzës së Tëmthit, Kancer Gastrik (Stomaku), Karcinoidi i Tumorit Gastrointestinal, Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST), Tumor i Qelizave Germinale (Ekstrakranial, Ekstragonadal, i Vezoreve), Tumor Trofoblastik Gestacional, Glioma, Leuçemia e Qelizave me Qime, Kancer i Kokës dhe i Qafës, Kancer Zemre, Kancer Hepatoqelizor (i Mëlçisë), Histiocitoza, Qeliza Langerhans, Limfoma Hodgkin, Kancer Hipofaringeal, Melanoma Intraokulare, Tumore të Qelizave Islet (Endokrine, Pankreasi), Sarkoma Kaposi, e Veshkës (që inkludon Qeliza Renale), Histiocitoza e Qelizave Langerhans, Kancer i Laringut, Leuçemia (që inkludon Limfoblastike Akute (ALL), Mieloide Akute (AML), Limfocitike Kronike (CLL), Mielogjene Kronike (CML), Qeliza me Qime), Kancer i Kavitetit të Buzës dhe Oral, Kancer i Mëlçisë (Primar), Karcinoma Lobulare In Situ (LCIS), Kancer i Mushkërive (I Qelizave Jo-të Vogla dhe Qelizave të Vogla), Limfoma (E lidhur me AIDS, Burkitt, Kutane e Qelizave T (Fungoide të Mikoze dhe Sindroma Sezary), Hodgkin, Jo-Hodgkin, Sistemi Nervor Qendror Primar (CNS), Makroglobulinemia, Waldenstrom, Kancer gjiri te meshkujt, Histiocitoma Fibroze Malinje e Kockave dhe Osteosarkoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Melanoma (që inkludon Intraokulare (Syri)), Karcinoma e Qelizave Merkel, Mezotelioma (Malinje), Kanceri Skuamoz i Qafës Metastatik me Primar Okult, Karcinoma e Traktit të Linjës së Mesme që përbën Gjenin NUT, Kancer i Gojës, Sindroma të Shumta të Neoplazisë Endokrine, Mieloma e shumëfishtë/Neoplazma e Qelizave Plazmatike, Fungoide të Mikoze, Sindroma Mielodisplastike, Neoplazma Mielodisplastike/Mieloproliferative, Leuçemia Mielogjene, Kronike (CML), Leuçemia Mieloide, Akute (AML), Mieloma dhe Mieloma e shumëfishtë, Çrregullime Mieloproliferative (Kronike), Kancer i Kavitetit Nazal dhe Sinusit Paranazal, Kancer Nazofaringeal, Neuroblastoma, Jo-Limfoma Hodgkin (të dyja nëntipet qelizat B dhe qelizat T), Kancer i Mushkërive i Qelizave Jo-të Vogla, Kancer Oral, Kancer i Kavitetit Oral, Kancer i Buzës dhe Orofaringeal, Osteosarkoma dhe Histiocitoma Fibroze Malinje e Kockave, Kancer i Vezoreve (i tillë si Epitelial, Tumor i Qelizave Germinale, dhe Tumor me Potencial të Ulët Malinj), Kancer Pankreatik (që inkludon Tumore të Qelizave Islet), Papilomatoza, Paraganglioma, Kancer i Sinusit Paranazal dhe Kavitetit Nazal, Kancer i Paratiroides, Kancer i Penisit, Kancer Faringeal, Feokromocitoma, Tumore Parenkimale Pineale të Diferencimit të Ndërmjetëm, Pineoblastoma dhe Tumore Supratentorial Primitive Neuroektodermale, Tumor i Hipofizës, Neoplazma e Qelizave Plazmatike/Mieloma e shumëfishtë, Blastoma Pleuropulmonare, Kancer gjiri dhe i shtatzanisë, Limfoma Primare e Sistemit Nervor Qendror (CNS), Kancer Prostate, Kancer Rektal, Kancer të Qelizave Renale (të Veshkave) (RCC), Renal Pelvis dhe Ureter, Kancer i Qelizave të Përkohshme, Retinoblastoma, Rabdiosarkoma, Kancer i Gjëndrës së Pështymës, Sarkoma (si Familja Ewing Sarkoma e Tumoreve, Kaposi, Indi i Butë, Uterin), Sindroma Sezary, Kancer i Lëkurës (i tillë si Melanoma, Karcinoma e Qelizave Merkel, Nonmelanoma), Kancer i Qelizave të Vogla të Mushkërisë, Kancer i Zorrës së Vogël, Sarkoma e Indit të Butë, Karcinoma e Qelizave Skuamoze, Karcinoma e Qelizave Skuamoze të kokës dhe qafës (HNSCC), Kanceri i Qafës Skuamoz me Primar Okult, Metastatik, Kancer Stomaku (Gastrik), Tumore Supratentorial Primitive Neuroektodermale, Limfoma e Qelizave T (Kutane, Fungoide të Mikoze dhe Sindroma Sezary), Kancer Testikular, Kancer i Fytit, Karcinoma Timoma dhe Timike, Kancer i tiroides, Kancer i Qelizave të Përkohshme të Pelvisit Renal dhe Ureterit, Kancer gjiri trefish negativ (TNBC), Tumor Trofoblastik (Gestacional), Primar i Panjohur, Kancere jo të zakonshëm të fëmijërisë, Pelvis i Ureterit dhe Renal, Kancer i Qelizave të Përkohshme, Kancer Uretral, Kancer Uterin, Endometrial, Sarkoma Uterine, Makroglobulinemia Waldenstrom dhe Tumori Wilms.

**18.** Përbërja për përdorim e pretendimit 16, ku kanceri është zgjedhur nga adenokarcinoma e mushkërive, kancer gjiri, mieloma e shumëfishtë, kancer i qelizave renale dhe kancer gjiri trefish negativ.

**19.** Përbërja për përdorim e pretendimit 15, ku përbërja është për përdorim në trajtimin e një sëmundje neurologjike.

**20.** Përbërja për përdorim e pretendimit 19 ku sëmundja neurologjike është zgjedhur nga sëmundja e Alzheimerit, çrregullim bipolar, demenca e lidhur me HIV, sëmundja e Huntington, fyerje ishemike, sëmundja e Parkinsonit, skizofrenia, goditje në tru, fyerje traumatike, dhe demenca vaskulare.

**21.** Përbërja për përdorim e pretendimit 15, ku përbërja është për përdorim në trajtimin e një sëmundje imunologjike.

**22.** Përbërja për përdorim e pretendimit 21, ku sëmundja imunologjike është zgjedhur nga sëmundja inflamatore e zorrëve, sëmundja Crohn, sepsis, psoriaza, artriti (që inkludon artrit reumatoid), skleroza e shumëfishtë, sëmundja organ i transplantuar v. organizmit strehues, infeksione, lupus, dhe diabeti.

## **TRANSFERIMI I PRONËSISË**



( 11 ) 10578

( 21 ) AL/P/ 2021/598

( 54 ) DIFLUOROMETIL-AMINOPIRIDINA DHE DIFLUOROMETIL-AMINOPIRIMIDINA

( 97 ) EP3218358 / 16/06/2021

( 73 ) Universität Basel and Torqur AG

Vizerektorat Forschung, Petersgraben 35, 4003 Basel, CH ;Rittergasse 3, 4051 Basel, CH

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

**NDRYSHIMI I ADRESËS TË PRONARIT/APLIKANTIT**

( 11 ) 3068

( 21 ) AL/T/ 1996/1449

( 54 )

( 97 ) /

( 73 ) Mars Schweiz AG

Baaremattstrasse 6, 6340 Baar, CH

( 74 )

**KORRIGJIME**

( 11 ) **10154**

( 97 ) EP3277677 / 24/02/2021

( 96 ) 16713043.4 / 24/03/2016

( 22 ) 14/05/2021

( 21 ) AL/P/ 2021/371

( 54 ) **PËRBËRJE 1-CIANO PIRROLIDINË SI FRENUES USP30**

03/08/2021

( 30 ) 201505429 30/03/2015 GB and 201512829 21/07/2015 GB

( 71 ) Mission Therapeutics Limited

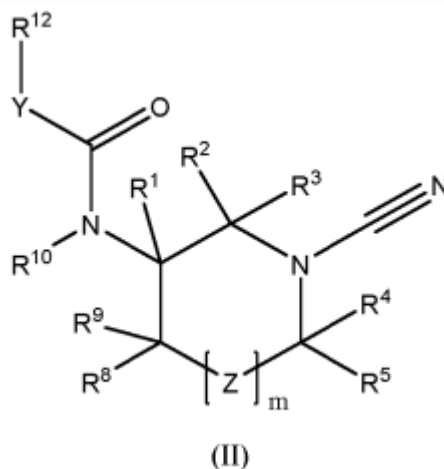
Babraham Hall Babraham, Cambridge CB22 3AT, GB

( 72 ) JONES, Alison (c/o Mission Therapeutics Limited, Moneta (Building 280), Babraham Research Campus, Cambridge, Cambridgeshire CB22 3AT); KEMP, Mark (c/o Mission Therapeutics Limited, Moneta (Building 280), Babraham Research Campus, Cambridge, Cambridgeshire CB22 3AT); STOCKLEY, Martin (c/o Mission Therapeutics Limited, Moneta (Building 280), Babraham Research Campus, Cambridge, Cambridgeshire CB22 3AT); GIBSON, Karl (c/o Sandexis LLP, Innovation House, Discovery Park, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9ND) ;WHITLOCK, Gavin (c/o Sandexis LLP, Innovation House, Discovery Park, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9ND)

( 74 ) Krenar LOLOÇI

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

( 57 ) 1. Një përbërje e formulës (II)



një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur, ku:

m është 0 ose 1;

kur m është 1, Z është  $-C(R^6)(R^7)-$ ;

$R^2$  përfaqëson një atom hidrogjen, një opsionalisht të zëvendësuar  $C_1-C_6$  alkil, ose  $C_1-C_6$  grup alkoksi;

$R^3$ ,  $R^4$  dhe  $R^5$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1-C_3$  alkil, ose  $C_1-C_3$  grup alkoksi;

$R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  dhe  $R^8$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen, një atom fluor, ciano, hidroksil, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1-C_3$  alkil, ose  $C_1-C_3$  grup alkoksi;

$R^9$  përfaqëson një atom hidrogjen, një atom fluor, ciano, hidroksil,  $C_1-C_6$  alkil,  $C_1-C_3$  grup alkoksi, ose unazë cikloalkil me 3 deri në 8- elementë, ose formon një unazë heterociklike me  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  përfaqëson një atom hidrogjen, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1-6$  alkil, ose formon një unazë heterociklike me  $R^9$ , ose formon një unazë monociklike me  $R^{11}$ ;

Y përfaqëson një lidhje kovalente,  $-(C_0-C_3)-alkilen-N(R^{11})-(C_0-C_3)-alkilen$  ose  $C_1-C_3$  alkilen;

$R^{11}$  përfaqëson një atom hidrogjen,  $C_1-C_6$  alkil, ose formon një unazë monociklike me  $R^{10}$ ;

$R^{12}$  përfaqëson një unazë heteroaril, heterociklil, ose cikloalkil me 3 deri në 14- elementë të zëvendësuar monociklik, opsionalisht të zëvendësuar biciklik ose opsionalisht të zëvendësuar triciklik; ku  $R^{12}$ , kur zëvendësohet, është zëvendësuar me një ose më shumë prej  $-Q^1-(R^{13})_p$ , ku:

p është 0 ose 1;

$Q^1$  përfaqëson një atom halogjen, ciano, okso, hidroksil, një lidhje kovalente,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CONR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CO$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2$ -, një atom oksigjen,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CO$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $S(O)_q$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2NR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_1-C_6$  alkoksi,  $C_1-C_6$  haloalkoksi,  $C_1-C_6$  hidroksialkil,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2R^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}COR^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CONR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CO_2R^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CO_2R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $C(O)R^{14}$  dhe  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $C_1-C_6$  alkilen,  $-C_2-C_6$  alkenilen, ose një opsionalisht të zëvendësuar  $-C_1-C_6$  grup alkil;

q është 0, 1 ose 2;

$R^{14}$ ,  $R^{15}$  dhe  $R^{16}$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen,  $C_1-C_6$  alkil, ose  $C_1-C_6$  grup alkilen;

kur p është 1,  $R^{13}$  përfaqëson një heteroaril me 4 deri në 10- elementë, heterociklil, aril, ose unazë cikloalkil me 3 deri në 8-elementë; ku  $R^{13}$  mund të jetë opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga halogjen,  $C_1-C_6$  haloalkil,  $C_1-C_6$  alkoksi,  $C_1-C_6$  haloalkoksi,  $C_1-C_6$  alkil,  $C_2-C_6$  alkenil,  $C_2-C_6$  alkinil,  $C_1-C_6$  hidroksialkil, okso, ciano,  $-Q^2-R^{17}$ -,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ -,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ -,  $-Q^2-COR^{17}$ -,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ -,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ -,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ -,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ -,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ -,  $-Q^2-SO_2NR^{17}R^{18}$ -,  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ , heterociklil, cikloalkil, heteroaril, dhe aril; ku heterociklili i sipërpërmendur, cikloalkil, heteroaril dhe unaza aril mund të jetë opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues, i cili mund të jetë i njëjtë ose i ndryshëm, i zgjedhur nga Cl, F, OMe, Me,  $COCH_3$ ,  $CONH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)_2$ , dhe  $CO_2CH_2CH_3$ ;

$Q^2$  përfaqëson një lidhje kovalente, një atom oksigjen,  $-CO$ -, ose a  $C_1-C_6$  alkilen ose  $C_2-C_6$  grup alkenilen;

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen,  $C_1-C_6$  alkil, heterociklil, heteroaril, aril, ose cikloalkil; dhe

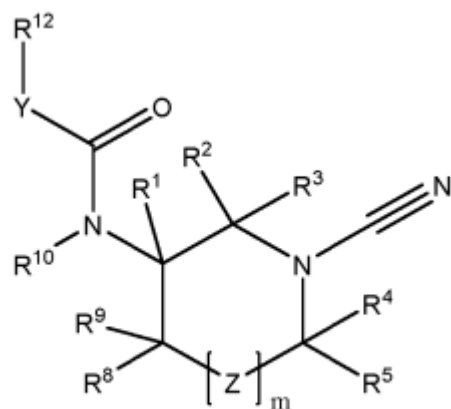
ku zëvendësuesit opsional të alkilit të  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  dhe  $Q^1$ , të cilët mund të jenë të njëjtë ose të ndryshëm, janë zgjedhur nga  $C_1-C_3$  alkoksi, halogjen, hidroksil, tiol, ciano, amino, amido, nitro dhe  $SF_5$ .

2. Një përbërje sipas pretendimit 1, ku unaza heteroaril, heterociklil, ose cikloalkil e  $R^{12}$  është zgjedhur nga grupi i përbërë prej pirrolidinil, tiazolil, piridinil, dihidropiridinil, isoksazolil, oksazolil, imidazolil, pirazolil, piridazinil, pirimidinil, indolil, benzimidazolil, kinolinil, azetidil, indazolil, pirazolopiridinil, imidazopiridinil, indolinil, piperazinil, morfolinil, diazepanil, tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indolil, benzomorfolinil dhe pirrolopiridinil.

3. Një përbërje sipas ose pretendimit 1 ose pretendimit 2, ku unaza heterociklil e  $R^{12}$  është një unazë që përmban azot e zgjedhur nga azetidil dhe pirrolidinil, dhe Y është një lidhje kovalente e cila është bashkangjitur te azoti i unazës azetidil ose pirrolidinil.

4. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 3, ku unaza heteroaril, heterociklil, aril, ose cikloalkil e  $R^{13}$  është zgjedhur nga fenil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoksazolil, morfolinil, piperdinil, piperazinil, kinolinil, pirrolidinil, benzopirazolil, isoindolinil, tetrahidrokinolinil, homopiperazinil, pirimidinil, imidazopirimidinil, imidazopiridinil, indazolil, pirrolopiridinil, isoksazolil, benzoimidazolil, piridazinil, ciklopropil, pirazolopirimidinil, pirrolopirimidinil, dihidroisokinolinil, dhe imidazopirazinil.

5. Një përbërje e formulës (II)



(II)

një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur, ku:

m është 0 ose 1;

kur m është 1, Z është  $-C(R^6)(R^7)-$ ;

$R^2$  përfaqëson një atom hidrogjen, një opsionalisht të zëvendësuar  $C_1-C_6$  alkil, ose  $C_1-C_6$  grup alkoksi;

$R^3$ ,  $R^4$  dhe  $R^5$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1-C_3$  alkil, ose  $C_1-C_3$  grup alkoksi;

$R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  dhe  $R^8$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen, një atom fluor, ciano, hidroksil, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1-C_3$  alkil, ose  $C_1-C_3$  grup alkoksi;

$R^9$  përfaqëson një atom hidrogjen, një atom fluor, ciano, hidroksil,  $C_1-C_6$  alkil,  $C_1-C_3$  grup alkoksi, ose unazë cikloalkil me 3 deri në 8- elementë, ose formon një unazë heterociklike me  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  përfaqëson një atom hidrogjen, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1-6$  alkil, ose formon një unazë heterociklike me  $R^9$ , ose formon një unazë monociklike me  $R^{11}$ ;

Y përfaqëson një lidhje kovalente,  $-(C_0-C_3)-$ alkilen- $N(R^{11})-(C_0-C_3)-$ alkilen ose  $C_1-C_3$  alkilen;

$R^{11}$  përfaqëson një atom hidrogjen,  $C_1-C_6$  alkil, ose formon një unazë monociklike me  $R^{10}$ ;

$R^{12}$  përfaqëson një unazë aril me 3 deri në 14-elementë të zëvendësuar monociklike, opsionalisht të zëvendësuar biciklike ose opsionalisht të zëvendësuar triciklike;

ku  $R^{12}$ , kur zëvendësohet, është zëvendësuar me një ose më shumë prej  $-Q^1-(R^{13})_p$ , ku:

p është 0 ose 1;

$Q^1$  përfaqëson një atom halogjen, ciano, okso, hidroksil, një lidhje kovalente,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}-$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CONR^{14}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CO-$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2-$ , një atom oksigjen,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CO-$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $S(O)q-$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_1-C_6$  alkoksi,  $C_1-C_6$  haloalkoksi,  $C_1-C_6$  hidroksialkil,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2R^{14}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}COR^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CONR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CO_2R^{14}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CO_2R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $-C_0-C_3$  alkilen- $C(O)R^{14}$  dhe  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $C_1-C_6$  alkilen,  $-C_2-C_6$  alkenilen, ose një opsionalisht të zëvendësuar  $-C_1-C_6$  grup alkil;

q është 0, 1 ose 2;

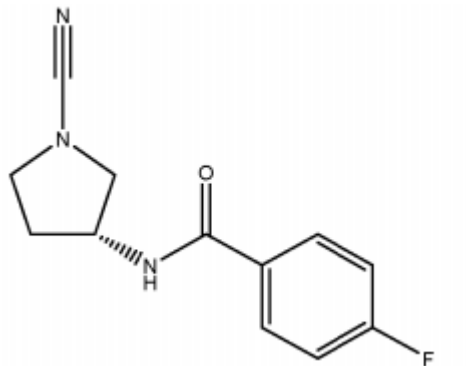
$R^{14}$ ,  $R^{15}$  dhe  $R^{16}$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen,  $C_1-C_6$  alkil, ose  $C_1-C_6$  grup alkilen; kur p është 1,  $R^{13}$  përfaqëson një heteroaril me 4 deri në 10- elementë, heterociklil, ose unazë cikloalkil me 3 deri në 8-elementë; ku  $R^{13}$  mund të jetë opsionalisht i zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga halogjen,  $C_1-C_6$  haloalkil,  $C_1-C_6$  alkoksi,  $C_1-C_6$  haloalkoksi,  $C_1-C_6$  alkil,  $C_2-C_6$  alkenil,  $C_2-C_6$  alkinil,  $C_1-C_6$  hidroksialkil, okso, ciano,  $-Q^2-R^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ ,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-COR^{17}$ ,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ ,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ ,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ ,  $-Q^2-SO_2NR^{17}R^{18}$ ,  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ , heterociklil, cikloalkil, heteroaril, dhe aril; ku heterociklili i sipërpërmendur, cikloalkil, heteroaril dhe unaza aril mund të jetë opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues, i cili mund të jetë i njëjtë ose i ndryshëm, i zgjedhur nga Cl, F, OMe, Me,  $COCH_3$ ,  $CONH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)_2$ , dhe  $CO_2CH_2CH_3$ ;

Q<sup>2</sup> përfaqëson një lidhje kovalente, një atom oksigjen, -CO-, ose a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkilen ose C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> grup alkenilen;

R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, heterociklil, heteroaril, aril, ose cikloalkil;

ku zëvendësuesit opsional të alkilit të R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> dhe Q<sup>1</sup>, i cili mund të jetë i njëjtë ose i ndryshëm, janë zgjedhur nga C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksi, halogjen, hidrosil, tiol, ciano, amino, amido, nitro dhe SF<sub>5</sub>; dhe

ku përbërja nuk është e formulës:

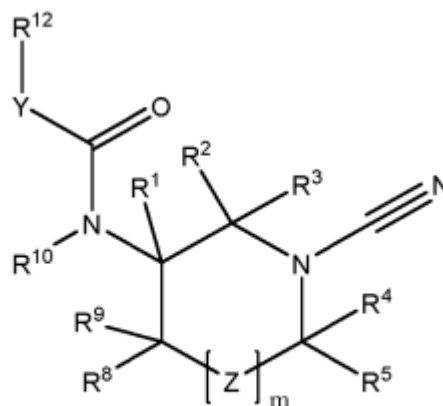


6. Një përbërje sipas pretendimit 5, ku unaza aril e R<sup>12</sup> është fenil.

7. Një përbërje sipas ose pretendimit 5 ose pretendimit 6, ku unaza heteroaril, heterociklil, ose cikloalkil e R<sup>13</sup> është zgjedhur nga piridinil, pirazolil, imidazolil, isoksazolil, morfolinil, piperdinil, piperazinil, kinolinil, pirrolidinil, benzopirazolil, isoindolinil, tetrahidrokinolinil, homopiperazinil, pirimidinil, imidazopirimidinil, imidazopiridinil, indazolil, pirrolopiridinil, isoksazolil, benzoimidazolil, piridazinil, ciklopropil, pirazolopirimidinil, pirrolopirimidinil, dihidroisokinolinil, dhe imidazopirazinil.

8. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 7, ku Q<sup>1</sup> është zgjedhur nga halogjen, ciano, okso, një lidhje kovalente, -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>14</sup>CO-, një atom oksigjen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoksi, -NR<sup>14</sup>-, -NR<sup>14</sup>COR<sup>15</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkilen, ku alkili dhe alkoksi janë opsionalisht të zëvendësuar me fluor; dhe R<sup>14</sup> dhe R<sup>15</sup> secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen ose C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkil.

9. Një përbërje e formulës (II)



(II)

një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur, ku:

m është 0 ose 1;

kur m është 1, Z është -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)-;

R<sup>2</sup> përfaqëson një atom hidrogjen, një opsionalisht të zëvendësuar C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkil, ose C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> grup alkoksi;



$R^3$ ,  $R^4$  dhe  $R^5$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1$ - $C_3$  alkil, ose  $C_1$ - $C_3$  grup alkoksi;

$R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  dhe  $R^8$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen, një atom fluor, ciano, hidroksil, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1$ - $C_3$  alkil, ose  $C_1$ - $C_3$  grup alkoksi;

$R^9$  përfaqëson një atom hidrogjen, një atom fluor, ciano, hidroksil,  $C_1$ - $C_6$  alkil,  $C_1$ - $C_3$  grup alkoksi, ose unazë cikloalkil me 3 deri në 8- elementë, ose formon një unazë heterociklike me  $R^{10}$ ;

$R^{10}$  përfaqëson një atom hidrogjen, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1$ - $C_6$  alkil, ose formon një unazë heterociklike me  $R^9$ , ose formon një unazë monociklike me  $R^{11}$ ;

$Y$  përfaqëson një lidhje kovalente,  $-(C_0-C_3)$ -alkilen- $N(R^{11})$ - $(C_0-C_3)$ -alkilen ose  $C_1$ - $C_3$  alkilen;

$R^{11}$  përfaqëson një atom hidrogjen,  $C_1$ - $C_6$  alkil, ose formon një unazë monociklike me  $R^{10}$ ;

$R^{12}$  përfaqëson një unazë aril me 3 deri në 14- elementë monociklike, biciklike, ose triciklike; ku  $R^{12}$  është zëvendësuar me një ose më shumë prej  $-Q^1-(R^{13})_p$ , ku:

p është 1;

$Q^1$  përfaqëson ciano, okso, hidroksil, një lidhje kovalente,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CONR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CO$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2$ -, një atom oksigjen,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CO$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $S(O)q$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2NR^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_1-C_6$  alkoksi,  $C_1-C_6$  haloalkoksi,  $C_1-C_6$  hidroksialkil,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2R^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}COR^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CONR^{15}R^{16}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CONR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $CO_2R^{14}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}CO_2R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $SO_2NR^{14}R^{15}$ -,  $-C_0-C_3$  alkilen- $C(O)R^{14}$  dhe  $-C_0-C_3$  alkilen- $NR^{14}SO_2R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $C_1-C_6$  alkilen,  $-C_2-C_6$  alkenilen, ose një opsionalisht të zëvendësuar  $-C_1-C_6$  grup alkil;

q është 0, 1 ose 2;

$R^{14}$ ,  $R^{15}$  dhe  $R^{16}$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen,  $C_1$ - $C_6$  alkil, ose  $C_1$ - $C_6$  grup alkilen;

kur p është 1,  $R^{13}$  përfaqëson një unazë aril me 4 deri në 10- elementë; ku  $R^{13}$  është zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues të zgjedhur nga  $C_1$ - $C_6$  haloalkil,  $C_1$ - $C_6$  alkoksi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoksi,  $C_1$ - $C_6$  alkil,  $C_2$ - $C_6$  alkenil,  $C_2$ - $C_6$  alkinil,  $C_1$ - $C_6$  hidroksialkil, okso, ciano,  $-Q^2-R^{17}$ -,  $-Q^2-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ -,  $-Q^2-NR^{17}R^{18}$ -,  $-Q^2-COR^{17}$ -,  $-Q^2-NR^{17}COR^{18}$ -,  $-Q^2-NR^{17}CO_2R^{18}$ -,  $-Q^2-SO_2R^{17}$ -,  $Q^2-CONR^{17}R^{18}$ -,  $-Q^2-CO_2R^{17}$ -,  $-Q^2-SO_2NR^{17}R^{18}$ -,  $-Q^2-NR^{17}SO_2R^{18}$ , heterociklil, cikloalkil, heteroaril, dhe aril; ku heterociklil i sipërpërmendur, cikloalkil, heteroaril dhe unaza aril mund të jetë opsionalisht e zëvendësuar me një ose më shumë zëvendësues, i cili mund të jetë i njëjtë ose i ndryshëm, i zgjedhur nga Cl, F, OMe, Me,  $COCH_3$ ,  $CONH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)_2$ , dhe  $CO_2CH_2CH_3$ ;

$Q^2$  përfaqëson një lidhje kovalente, një atom oksigjen,  $-CO$ -, ose a  $C_1$ - $C_6$  alkilen ose  $C_2$ - $C_6$  grup alkenilen;

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë hidrogjen,  $C_1$ - $C_6$  alkil, heterociklil, heteroaril, aril, ose cikloalkil; dhe

ku zëvendësuesit opsional të alkilit të  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  dhe  $Q^1$ , i cili mund të jetë i njëjtë ose i ndryshëm, janë zgjedhur nga  $C_1$ - $C_3$  alkoksi, halogjen, hidroksil, tiol, ciano, amino, amido, nitro dhe  $SF_5$ .

10. Një përbërje sipas pretendimit 9, ku  $Q^1$  është zgjedhur nga ciano, okso, një lidhje kovalente,  $-NR^{14}R^{15}$ -,  $-NR^{14}CO$ -, një atom oksigjen,  $C_1$ - $C_6$  alkoksi,  $-NR^{14}$ -,  $-NR^{14}COR^{15}$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkil,  $C_1$ - $C_3$  alkilen, ku alkili dhe alkoksi janë opsionalisht të zëvendësuar me fluor; dhe  $R^{14}$  dhe  $R^{15}$  secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen ose  $C_1$ - $C_3$  alkil.

11. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 10, ku m është 0.

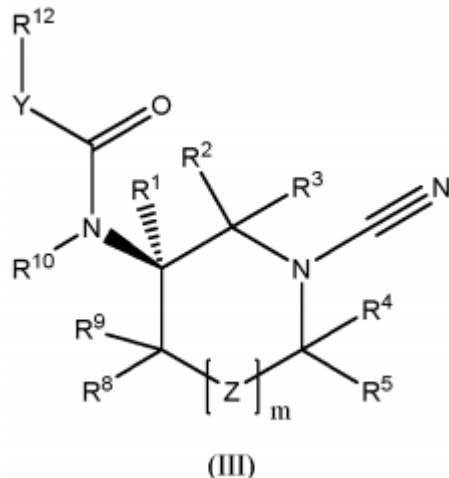
12. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 11, ku  $R^{10}$  përfaqëson një atom hidrogjen, opsionalisht të zëvendësuar  $C_1$ - $C_6$  alkil, ose formon një opsionalisht të zëvendësuar unazë heterociklike me  $R^9$ , ose formon një unazë monociklike me 5 ose 6- elementë opsionalisht të zëvendësuar me  $R^{11}$ .

13. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 12, ku  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , dhe  $R^6$ ,  $R^7$  dhe  $R^8$  nëse është i pranishëm, secili në mënyrë të pavarur përfaqësojnë një atom hidrogjen, dhe ku  $R^2$  përfaqëson hidrogjen ose metil.

14. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 13, ku  $R^9$  përfaqëson hidrogjen, atom fluor, hidroksil, metil, metoksi, ciklopropil, ose formon një unazë heterociklike me 5-elementë me  $R^{10}$ .

15. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 14, ku  $R^{10}$  formon një unazë heterociklike me 5-elementë me  $R^9$ .

16. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 15, që ka strukturën e formulës (III)



një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur, ku  $m$ ,  $Z$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{12}$  dhe  $Y$  janë përcaktuar në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 15 për përbërjet e formulës (II).

17. Një përbërje e formulës (II) sipas pretendimit 1, e cila është zgjedhur nga grupi i përbërë prej:

- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-fenilpikolinamid;
- 6-(benzil(metil)amino)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)nikotinamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fenilazetidine-1-karboksamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-feniltiazol-2-karboksamid;
- 3-(3-klorofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)isoksazol-5-karboksamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-fenil-1H-imidazol-4-karboksamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-(2,4-difluorobenzil)-5-oksopirrolidinë-3-karboksamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-okso-1-fenilpirrolidinë-3-karboksamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fenilkinoline-4-karboksamid;
- 6-(4-karbamoilpiperidin-1-il)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)nikotinamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(4-(2,4-difluorofenil)piperazin-1-il)nikotinamid;
- etil 4-(5-((1-cianopirrolidin-3-il)karbamoil)piridin-2-il)piperazine-1-karboksilat;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(2-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il)nikotinamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(4-fenoksipiperidin-1-il)nikotinamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(4-(piridin-4-il)piperidin-1-il)nikotinamid;
- 6-(benzil(metil)amino)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)pikolinamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(3,4-dihidroisokinolin-2(1H)-il)pikolinamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(4-fenoksipiperidin-1-il)pikolinamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-(3,4-dihidroisokinolin-2(1H)-il)isonikotinamid;
- 2-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)isonikotinamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-fenilpikolinamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilpikolinamid;

(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fenilisoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(piridin-4-il)isoksazol-3-karboksamid;  
(R)-6-(4-klorofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)nikotinamid;  
(R)-2-(2-klorofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)tiazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidine-2-karboksamid;  
N-((R)-1-cianopirrolidin-3-il)-3-fenilpirrolidinë-1-karboksamid;  
(S)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-fenilpikolinamid;  
(R)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1-metilurea;  
(3aR,6aR)-1-(3-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(3aR,6aR)-1-(3-fenilisoksazol-5-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(3aR,6aR)-1-(1-fenil-1H-imidazol-4-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(3aR,6aR)-1-(3-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-5-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(3aR,6aR)-1-(3-(4-metoksifenil)isoksazol-5-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(3aR,6aR)-1-(2-okso-6-fenil-1,2-dihidropiridine-3-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-fenilpirimidine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)isoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(piridin-3-il)isoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(piridin-2-il)isoksazol-5-karboksamid;  
N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-fenilpiridazine-3-karboksamid;  
N-((3S,4R)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-il)-2-feniltiazol-5-karboksamid;  
N-((3R,4S)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-il)-2-feniltiazol-5-karboksamid;  
N-((3S,4R)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-il)-5-feniltiazol-2-karboksamid;  
N-((3R,4S)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-il)-5-feniltiazol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-(isoindolin-2-il)isonikotinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-(3,4-dihidroisokinolin-2(1H)-il)isonikotinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-3-fenoksiazetidine-1-karboksamid;  
2-(2-klorofenil)-N-((3R,4R)-1-ciano-4-hidroksipirrolidin-3-il)tiazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(4-metoksifenil)-1H-pirazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(2-metoksifenil)-1H-pirazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-morfolinonikotinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(4-metoksifenil)isoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1H-indazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-fenil-1H-pirazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)nikotinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirazolo[1,5-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-6-(3-cianofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-6-(4-cianofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-5-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoropikolinamid;  
(R)-3-kloro-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;

(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-4-metilpikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fenoksiazetidine-1-karboksamid;  
(R)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)azetidine-1-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenilpiperazine-1-karboksamid;  
N-(R)-1-cianopirrolidin-3-il)-2-fenilmorfoline-4-karboksamid;  
(R)-4-(2-kloro-6-fluorobenzil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1,4-diazepane-1-karboksamid;  
(R)-4-benzil-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1,4-diazepane-1-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1,3,4,9-tetrahidro-2H-pirido[3,4-b]indol-2-karboksamid;  
N-(R)-1-cianopirrolidin-3-il)-2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5-fluoroisonikotinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-fluoro-2-(isoindolin-2-il)isonikotinamid;  
N-(R)-1-cianopirrolidin-3-il)-5-metil-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-isobutil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-3 - karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)-1-isobutil-1H-indazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-(ciklopropilmetil)-6-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)-1H-indazol-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)-N-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-7-(3-cianofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)imidazo [1,2-a]piridine-3 -karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-7-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-metilimidazo[1,2-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-7-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-N-metilimidazo[1,2-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-etil-7-(2-metilpiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-6-(3-cianofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)-3-fluoroimidazo[1,2-a]piridine-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)pikolinamid;  
N-((2R,3R)-1-ciano-2-metilpirrolidin-3-il)-5-(4-fluorofenil)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-5-(2-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-metoksi-3-fenilazetidine-1-karboksamid;

(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-3-fenilazetidine-1-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(4-metoksifenil)azetidine-1-karboksamid;  
(R)-3-(4-klorofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)azetidine-1-karboksamid;  
(R)-3-(3-klorofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)azetidine-1-karboksamid;  
(3aR,6aR)-1-(3-fenilazetidine-1-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(5-fenilpiridin-2-il)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-etil-3-fenilazetidine-1-karboksamid;  
(R)-3-(2-okso-3-(4-feniltiazol-2-il)imidazolidin-1-il)pirrolidinë-1-karbonitril;  
(R)-3-(2-okso-3-(4-feniltiazol-2-il)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)pirrolidinë-1-karbonitril;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazine-7-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(4-ciklopropilpirimidin-2-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oksazine-7-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(N-metilisobutiramido)pikolinamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-[2,3'-bipiridine]-6'-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-[2,4'-bipiridine]-2'-karboksamid;  
(R)-3-(4-klorofenil)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)isoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)isoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetoksifenil)isoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(3-metoksifenil)isoksazol-5-karboksamid;  
N-(R)-1-cianopirrolidin-3-il)-1-fenilpirrolidinë-3-karboksamid;  
N-(R)-1-cianopirrolidin-3-il)-3-(piridin-2-il)pirrolidinë-1-karboksamid;  
N-(R)-1-cianopirrolidin-3-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)pirrolidinë-1-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(2-metoksipiridin-4-il)-N-metilisoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(2-(isoindolin-2-il)piridin-4-il)-1-metilurea;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,5-a]piridine-3-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(1-fenil-1H-pirazol-3-il)azetidine-1-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(1-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-3-il)azetidine-1-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(2-fenilpirimidin-4-il)azetidine-1-karboksamid;  
(R)-3-(2-(4-klorofenil)pirimidin-4-il)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)azetidine-1-karboksamid;  
(R)-3-(benziloksi)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fenilazetidine-1-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-(4-ciklopropilpirimidin-2-il)indoline-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-(4-ciklopropilpirimidin-2-il)-N-metilindoline-5-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
1-(3-fenil-1H-pirazol-5-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(3aR,6aR)-1-(3-fenoksiazetidine-1-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-6-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)-N-metil-1H-indol-2-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridine-2-karboksamid;  
N-(R)-1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-2-fenilmorfoline-4-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metilindoline-1-karboksamid;  
(R)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metil-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;  
(R)-3-(5-kloropiridin-2-il)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metilurea;  
(3aR,6aR)-1-(indoline-1-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(2-metilpiridin-4-il)isoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(3,4-dimetilfenil)isoksazol-5-karboksamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(2,4-difluorofenil)isoksazol-5-karboksamid; dhe  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-3-(2-metilpiridin-4-il)isoksazol-5-karboksamid;

një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur.

18. Një përbërje sipas pretendimit 5, e cila është zgjedhur nga:

- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-metoksi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- N-((R)-1-cianopirrolidin-3-il)-4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-3-fluorobenzamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(3,5-dimetilisoksazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-morfolinobenzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-4-morfolinobenzamid;
- (R)-4-(3-kloropiridin-4-il)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)benzamid;
- (R)-4-(3-kloropiridin-4-il)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-metoksibenzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-metoksi-4-(2-metilpiridin-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-metoksi-4-(2-morfolinopiridin-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fluoro-3-(piridin-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (S)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(piridin-4-il)benzamid;
- (R)-4-(3-kloropiridin-4-il)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metilbenzamid;
- (3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-(piridin-4-il)benzoil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;
- (3aR,6aR)-1-(4-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;
- (3aR,6aR)-1-(4-(3-kloropiridin-4-il)-3-metoksibenzoil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;
- (3aR,6aR)-1-(3-metoksi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(N-metilisobutiramido)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-fluorobenzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobenzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorobenzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(1-(2-metoksietil)-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-N-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (3aR,6aR)-5-ciano-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(pirimidin-2-ilamino)benzamid;
- N-((3R,4S)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-((R)-3-metoksipirrolidin-1-il)benzamid;
- N-(1-ciano-3-metilpirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(pirimidin-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-metoksi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-3-metoksi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)benzamid;

(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(2-morfolinopiridin-4-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2,3-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-4-(pirimidin-2-ilamino)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2,5-difluoro-4-morfolinobenzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2,5-difluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzamid;  
N-((R)-1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-((R)-3-metoksipirrolidin-1-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-metoksi-4-(pirimidin-2-ilamino)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-metoksi-4-((4-metilpirimidin-2-il)amino)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-((4-metoksipirimidin-2-il)amino)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(piridazin-4-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(pirazolo1,5-a]pirimidin-5-il)benzamid;  
3-kloro-N-((3R,4S)-1-ciano-4-metilpirrolidin-3-il)-4-morfolinobenzamid;  
N-((3R,4R)-1-ciano-4-ciklopropilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;  
N-((3S,4S)-1-ciano-4-metoksipirrolidin-3-il)-N-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2-fluorobenzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-metilpirimidin-4-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(2-metil-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzamid;  
(R)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metil-3-(4-(1-metil(-1H-pirazol-4-il)fenil)urea);  
(R)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;  
(3aR,6aR)-N-(4-kloro-2-fluorofenil)-5-cianoheksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(2-fluoro-4-(trifluorometoksi)fenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(4-ciano-2-fluorofenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(4-ciano-2,5-difluorofenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-N-(5-kloro-2-fluorofenil)-5-cianoheksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(4-(trifluorometil)fenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(R)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-etil-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;  
1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-(2-metoksietil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-etil-3-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamid;  
(R)-3-(3-(3-morfolinofenil)-2-oksoimidazolidin-1-il)pirrolidin-1-karbonitril;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-((4-ciklopropilpirimidin-2-il)amino)-3-fluorobenzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-((4-ciklopropilpirimidin-2-il)amino)-2,3-difluorobenzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamid;  
(R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-fluoro-N-metil-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(3-(2-metilpiridin-4-il)fenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
(3aR,6aR)-5-ciano-N-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-karboksamid;  
1-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(2,4-diklorofenil)urea; 1-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea;  
3-(3-klorofenil)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metilurea; 1-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(2,4-diklorofenil)-1-metilurea;  
1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea; dhe  
(3aR,6aR)-1-(3-kloro-4-morfolinobenzoil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;

një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur.

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

- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2'-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-4-fenoksibenzamid;
- 2-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)acetamid;
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid;
- (3aR,6aR)-1-([1,1'-bifenil]-3-karbonil)heksahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-karbonitril;
- N-(1-cianopirrolidin-3-il)-N-metil-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid;
- N-((3R,4R)-1-ciano-4-fluoropirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid;
- N-(1-cianopiperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-karboksamid;
- 1-(3-benzilfenil)-3-(1-cianopiperidin-3-il)urea;
- 1-(1-cianopiperidin-3-il)-3-(3-fenoksifenil)urea;
- 1-(3-benzilfenil)-3-(1-cianopirrolidin-3-il)urea;
- 1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(1-cianopirrolidin-3-il)urea;
- 1-(1-cianopirrolidin-3-il)-3-(3-fenoksifenil)urea;
- 3-(3-benzilfenil)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metilurea;
- 1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metil-3-(3-fenoksifenil)urea; dhe
- 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(1-cianopirrolidin-3-il)-1-metilurea;

një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur

20. Një përbërje të zgjedhur nga:

- 2'-kloro-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid;
- 3'-kloro-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-karboksamid; dhe
- (R)-N-(1-cianopirrolidin-3-il)-2-fluoro-4-(N-metilfenilsulfonamido)benzamid;

një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur.

21. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 20, një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur, për përdorim si një medikament.

22. Një përbërje sipas çdo njërit prej pretendimeve 1 deri në 20, një tautomer i saj, ose një kripë farmaceutikisht e pranueshme e përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur, për përdorim në trajtimin e një gjendje që inkludon mosfunksionim mitokondrial, ose një kancer.

23. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 22, ku gjendja që inkludon mosfunksionim mitokondrial është zgjedhur nga një sëmundje neurodegenerative; encefalopatia mitokondriale, acidoza laktike dhe sindroma e episodeve të ngjashme me goditjen në tru; neuropatia optike e trashëgueshme e Leber; kanceri; neuropatia, ataksia, retiniti pigmentoza-trashëguar nga nëna sindromi Leigh; Sëmundja Danon; diabeti; çrregullime metabolike; sëmundje ishemike e zemrës që çon në infarkt të miokardit; sëmundjet psikiatrike, për shembull skizofrenia; mungesa e shumëfishtë e sulfatazës; mukolipidoza II; mukolipidoza III; mukolipidoza IV; GM1-gangliosidoza; ceroid-lipofuscinoza neuronale; sëmundja Alpers; sindroma Barth; defektet e Beta-oksimit; mungesa e karnitinës-acilit-karnitinës; mungesa e karnitinës; sindromat e mungesës së kreatinës; mungesa e koenzimës Q10; mungesa e kompleksit I; mungesa e kompleksit II; mungesa e kompleksit III; mungesa e kompleksit IV; mungesa e kompleksit V; mungesa e COX; sindroma kronike progresive e jashtme e oftalmoplegjisë; mungesa e CPT I; mungesa e CPT II; aciduria glutare e tipit II; sindroma Kearns-Sayre; acidoza laktike; mungesa e acil-CoA dehidrogjenazës me zinxhir të gjatë; sëmundja ose sindroma e Leigh; kardiomiopatia vdekjeprurëse foshnjore; sëmundja Luft; aciduria



glutare e tipit II; mungesa e acil-CoA dehidrogjenazës me zinxhir të mesëm; sindromi i epilepsisë mioklonike dhe i fibrave të kuqe; citopatia mitokondriale; sindroma e ataksisë mitokondriale recesive; sindroma e zbrazjes së ADN mitokondriale; çrregullimi mioneurogastrointestinal dhe encefalopatia; sindroma Pearson; mungesa e piruvat dehidrogjenazës; mungesa e piruvat karboksilazës; mutacionet e POLG; mungesa e dehidrogjenazës 3-hidroksi acil-CoA me zinxhir të mesëm;/të shkurtër; dhe mungesa e dehidrogjenazës acil-CoA me zinxhir shumë të gjatë.

24. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 23, ku sëmundja neurodegenerative është zgjedhur nga sëmundja Parkinson, sëmundja Alzheimer, skleroza amiotrofike anësore, sëmundja Huntington, ishemia, goditja në tru, demenca me trupat Lewy, dhe demenca frontotemporale; dhe sëmundja Parkinson në lidhje me mutacionet në  $\alpha$ -sinukleinë, parkin dhe PINK1, sëmundja e të miturit autosomal recesiv Parkinson, ku parkina është e shndërruar.

25. Një përbërje për përdorim sipas pretendimit 22, ku kanceri është zgjedhur nga kancer i gjirit, i vezoreve, i prostatës, i mushkërive, i veshkave, gastrik, i zorrës së trashë, testikular, i kokës dhe i qafës, i pankreasit, i trurit, melanoma, i kockës ose kancer të tjerë të organeve të indeve dhe kancer të qelizave të kuqe të gjakut të tilla si limfoma dhe leuçemi, limfoma, mieoloma e shumëfishtë, kancer kolorektal, dhe karcinoma e mushkërive me qeliza jo të vogla; kancer ku rrugët apoptotike janë i parregulluar; dhe kancer ku proteinat e familjes BCL-2 janë shndërruar, ose mbi ose nën shprehur.

26. Një kompozim farmaceutik që përfshin një përbërje të formulës (II) siç përcaktohet në çdo njërin prej pretendimeve 1 deri në 20, një tautomer të saj, ose një kripë farmaceutikisht të pranueshme të përbërjes ose tautomerit të sipërpërmendur, bashkë me një ose më shumë eksipientë farmaceutikisht të pranueshëm.